MPJ Multidisciplinary Pain Journal / # 3 / 2023

REVISTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA MULTIDISPLINAR DEL DOLOR
JOURNAL OF THE MULTIDISCIPLINARY SPANISH PAIN SOCIETY / SEMDOR

ARTÍCULO ESPECIAL

Vitamina D: una mirada moderna como coadyuvante en el dolor

Vitamin D: a modern approach to pain relief

AUTORES:

Manuel J. Mejías Estévez
Director del Plan Andaluz de Cuidados Paliativos. Unidad de Hospitalización Domiciliaria y Cuidados Paliativos. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla, España.

CORRESPONDENCIA:

Manuel J. Mejías Estévez
salud.upo@hotmail.com

RECIBIDO: 15 / enero / 2023

ACEPTADO: 23 / febrero / 2023

DOI: 10.20986/mpj.2023.1058/2023

RESUMEN:

La vitamina D tiene más funciones que las clásicamente atribuidas a una simple vitamina. Su relación en multitud de procesos van más allá de su papel clásico en la osificación y mineralización del hueso. Existen trastornos dolorosos en los que puede llegar a tener una función importante (siempre individualizando con cada paciente). Con este artículo tratamos de dar luz a todas las posibles aplicaciones en la práctica clínica que se han considerado hasta hoy, para de ellas seguir investigando posibles beneficios en multitud de procesos asociados o no con dolor.

ABSTRACT:

Vitamin D has more functions than those classically attributed to a single vitamin. Its relationship in a multitude of processes goes beyond its classic role in the ossification and mineralization of bones. There are painful disorders in which it can play an important role (always individualizing with each patient). With this article, we try to shed light on all the possible applications in clinical practice that have been considered up to now, in order to continue investigating possible benefits in a multitude of processes associated or not with pain.

Palabras clave: *Vitamina D, dolor, tratamiento.*

Key words: *Vitamin D, pain, treatment.*

Introducción

La vitamina D (calciferol) es clásicamente una vitamina liposoluble cuya cantidad incluida en la mayoría de los alimentos que se consumen no suele ser suficiente para los requerimientos necesarios a lo largo de toda la vida, siendo por lo tanto fundamental una producción paralela al aporte dietético, dado que existen factores que producen variabilidad en su síntesis (Tabla I). Actualmente es considerada una hormona liposoluble y ubicua, importante en la homeostasis del calcio y del metabolismo óseo, además de ser moduladora de los siguientes procesos de maneras aún por concretar (3):

— Respuestas inmunitarias.
— Enfermedades inflamatorias.
— Salud cardiovascular.
— Carcinogénesis.

Por la misma razón, existen diferencias en los consejos para el tratamiento del déficit de vitamina D en las guías, lo que puede dificultar el adecuado control de sus niveles (Tabla II).

A nivel de la dermis, la radiación ultravioleta sobre el 7-dehidrocolesterol ayuda a producir la vitamina D_3 (colecalciferol), suponiendo esta manera alrededor del 80 % de su producción, porque la misma depende del tiempo de exposición solar, del fenotipo y del tipo de piel, de la estación del año (las mejores horas son las centrales de primavera y verano con hasta 1-2 h de exposición diaria, que varía según índice UV del sitio en cada momento), siempre bajo protección solar cutánea, etc. (1-3). Se considera, presuponiendo una exposición solar mínima y una necesidad de vitamina D máxima.

En cuanto a la relación de la vitamina D y la salud ósea, esta juega un papel fundamental ya que (4):

— Incrementa la absorción intestinal de calcio (Ca^{++}) y de fósforo (P^{+}).
— Inhibe la génesis de PTH (parathormona) y favorece la formación y mineralización del hueso.

La determinación sanguínea de vitamina D está indicada si hay (5,6):

1. Paciente frágil institucionalizado: determinar tanto el calcio como la vitamina D. Especial énfasis si hay sarcopenia, fragilidad, polifarmacia, multimorbilidad, déficit de vitamina D y riesgo de caídas. El aporte de calcio carbonato no disminuye el riesgo de fractura (normalmente caídas en ancianos), ni mejora la densitometría mineral ósea (DMO).
2. Enfermedad crónica que altera el metabolismo de la vitamina D:
   a) Raquitismo.
   b) Osteomalacia.
   c) Enfermedad renal crónica.
   d) Enfermedad hepática crónica.
   e) Síndrome de malabsorción intestinal.
   f) Enfermedad inflamatoria intestinal (EII).
   g) Hipo o hiperparatiroidismo.
   h) Hipo o hipercalcemia.
   i) Tratamiento corticoideo.
   j) Antiepilépticos.
   k) Colestiramina.
3. Control cada 6-12 meses si el suplemento ha conseguido revertir el déficit (previamente cada 4 meses a criterio del clínico).

Tabla I. Factores que explican variabilidad en la síntesis.

Factores internos	Factores externos
Características de la piel: fenotipo, áreas de síntesis...	Variabilidad en el tipo y cantidad de ingesta
Metabolismo complejo (piel, hueso, hígado, riñón)	Clima/Estación del año (mejor primavera y verano, y horas medias del día)
Niveles de calcio, fósforo, PTH, vitamina D	Horas de exposición solar

Adaptado de referencias bibliográficas 1 y 2.

Tabla II. Factores que explican la variabilidad de consejos en las publicaciones.

Factores variables según las publicaciones en referencia a la vitamina D **Rangos diferentes para definir:** • Suficiencia de vitamina D (no se precisan aportes extra) • Riesgo de deficiencia de vitamina D • Déficit de vitamina D
Variabilidad de tiempo y dosis de tratamiento necesarias en el caso de existencia de hipovitaminosis

Adaptado de referencias bibliográficas 1 y 2.

La administración diaria es la manera más fisiológica de suplementación. En niños, sobre todo, se pauta el colecalciferol (D_3); en adultos es más frecuente la posología semanal o mensual (sobre todo indicado en forma de calcifediol).

Las recomendaciones de vitamina D diarias (dieta y/o suplementos) varían según edad y situación clínica, tal y como se resumen en la Tabla III basadas en la guía de SEIOMM.

Tabla III. Necesidades de la vitamina D_3 (colecalciferol) en dieta/suplementos según situación clínica.

Edad (años)	Necesidades diarias de unidades (UI/día)
< 1	400
1-70	600
> 70	800

Adaptado de: Casado E, Quesada JM, Naves M, Peris P, Jódar E, Giner M, et al. Recomendaciones de la SEIOMM en la prevención y tratamiento del déficit de vitamina D. Rev Osteop Metab Miner. 2021;13(2):84-97. DOI: 10.4321/S1889-836X2021000200007.

Discusión

El tratamiento o la suplementación con vitamina D ha ido cobrando mayor interés en los últimos años. Parece que su función como “algo más” que una vitamina y una “hormona” ha propiciado estudios con valores interesantes que nos deben hacer plantear posibilidades a investigar en el presente y en el futuro. Algunas de las que parecen prometedoras, o bien más destacables de los últimos años, las recogemos en la siguiente Tabla IV, haciendo hincapié en aquellas relacionadas con dolor.

Hay estudios que sugieren que, a pesar de las limitaciones de los mismos, en el dolor crónico, como por ejemplo en dolor lumbar (sobre todo en mujeres), dismenorrea primaria, osteoartritis, artritis reumatoide, neuropatía periférica diabética, síndrome del túnel carpiano, migraña (disminución probable de frecuencia de ataques), fibromialgia, dolor muscular difuso o inespecífico (podría incluirse el secundario a estatinas), daño muscular inducido por el ejercicio y otros como el síndrome de intestino irritable (SII), pueden mejorar el dolor y la funcionalidad con suplementos de vitamina D[7,9,13,14,17,18,19,20,21,26,27,28,29,30,31,32,35,36,37,38,42], dado que suelen estar ligados a concentraciones bajas de 25(OH)D[8,33,34,37]. Incluso, se considera que pueden beneficiarse de la suplementación personas que van a ser sometidas a cirugía de columna para mejorar los resultados, tanto técnicos como sintomáticos[31].

En el campo de la Oncología, la suplementación podría mejorar la supervivencia en pacientes con riesgo de padecer carcinoma oral de células escamosas (COCE)[23] o en el caso de padecer liquen oral plano[55], o como coadyuvante en el tratamiento de la osteonecrosis en pacientes pediátricos con leucemia[52] y en pacientes paliativos para mejorar, además del dolor, la fatiga, con un efecto ahorrador de opioides[25].

Agradecimientos

Agradecer a la revista y a SEMDOR, con la colaboración inestimable de FAES Farma, que han hecho posible la publicación de este trabajo que consideramos de interés en la práctica clínica actual.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cranney A, Horsley T, O’Donnell S, Weiler H, Puil L, Ooi D, et al. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. Evid Rep Technol Assess (Full Rep). 2007;(158):1-235.
2. Smith K, Hewlings S. Correlation between vitamin D levels and hard-to-heal wounds: a systematic review. J Wound Care. 2021;30(Sup6):S4-S10. DOI: 10.12968/jowc.2021.30.Sup6.S4.
3. Ernst MK, Evans ST, Techner JM, Rothbaum RM, Christensen LF, Onay UV, et al. Vitamin D3 and deconvoluting a rash. JCI Insight. 2023;8(2):e163789. DOI: 10.1172/jci.insight.163789.
4. Obbagy JE, English LK, Psota TL, Wong YP, Butte NF, Dewey KG, et al. Complementary feeding and micronutrient status: a systematic review. Am J Clin Nutr. 2019;109(Suppl_7):852S-871S. DOI: 10.1093/ajcn/nqy266.
5. Pfortmueller CA, Lindner G, Exadaktylos AK. Reducing fall risk in the elderly: risk factors and fall prevention, a systematic review. Minerva Med. 2014;105(4):275-81.
6. Straube S, Derry S, Straube C, Moore RA. Vitamin D for the treatment of chronic painful conditions in adults.

Tabla IV. Posibles aplicaciones para el uso clínico de vitamina D.

Indicación	Tipo de estudio científico	Comentario	Publicación destacada
Dolor crónico y/o osteoartritis	Baja revisión sistemática (RS)	No recomendado en adultos a pesar de la existencia asociada de depresión y astenia (fatiga) Es necesario más investigación	Straube y cols., 2015[6]
	Baja revisión sistemática (RS) Metaanálisis (MA)	Disminución media significativamente mayor en la puntuación del dolor (resultado principal) con la administración de suplementos de vitamina D en comparación con el placebo en personas con dolor crónico	Wu y cols., 2016[7]
	RS MA	Concentraciones bajas de 25(OH)D podrían estar relacionadas con las condiciones de dolor	Wu y cols., 2018[8]
	RS MA	La vitamina D mejora síntomas	Yang y cols., 2021[9]
Osteoartritis de rodilla (OA)	Baja RS MA	Concentraciones bajas de 25(OH)D podrían estar relacionadas con las condiciones de dolor (mayor dolor)	Wu y cols., 2018[8] Diao y cols., 2017[10]
	RS RS	Los resultados no respaldan que los niveles séricos de 25(OH) vitamina D estén asociados con los riesgos de artrosis de rodilla, excepto quizás con la progresión de la artrosis de rodilla. Además, la suplementación con vitamina D puede no tener un efecto clínicamente significativo sobre el control del dolor o la progresión de la estructura (volumen del cartílago tibial y JSW) en pacientes con artrosis de rodilla	Yu y cols., 2021[11] Hussain y cols., 2017[12]
	MA	Los suplementos de vitamina D pueden mejorar el dolor y la función WOMAC en pacientes con OA. Pero hay una falta de evidencia sólida de que la suplementación con vitamina D pueda prevenir la progresión estructural en pacientes con OA	Zhao y cols., 2021[13]
	MA	La suplementación con vitamina D provocó una disminución significativa del dolor y la función	Mathieu y cols., 2022[14]
	RS	6 meses de tratamiento intrarticular con ácido hialurónico (con/sin triamcinolona), sulfato de glucosamina cristalina, sulfato de condroitín sulfato, vitamina D mejoran el dolor y/o la función física en pacientes con OA de rodilla.	Beaudart y cols., 2020[15]
Cicatrización ósea de las fracturas	Baja RS	Los resultados generales son que la vitamina D por sí sola influye poco en la consolidación de la fractura y las tasas de consolidación subsiguientes o el resultado funcional. Los estudios que sugerían un efecto positivo eran generalmente de menor calidad	Gatt y cols., 2023[16]
Neuropatía diabética periférica	Baja RS MA RS	La suplementación con vitamina D puede resultar ser una opción con valor añadido terapéutico y preventivo para esta neuropatía	Wei y cols., 2020[17] Yammine y cols. 2020[18]
Artritis reumáticas (AR): reumatoide, psoriásica, espondiloartritis	RS MA RS MA	Los efectos beneficiosos de la suplementación vitamínica sobre la actividad de la AR, si los hubiere, parecen ser limitados, aunque puedan resultar eficaces frente a placebo	Nguyen y cols. 2020[19] Guan y cols. 2020[20]
Lumbalgia	Baja RS	La deficiencia de vitamina D está asociada con el dolor lumbar, con asociaciones más fuertes observadas en mujeres más jóvenes y aquellas con niveles severos de deficiencia. La asociación entre los niveles de vitamina D y la intensidad del dolor es inconsistente	Zadro y cols. 2017[21]
	MA	La administración de suplementos de vitamina D no es más efectiva que el placebo, ninguna intervención u otras intervenciones conservadoras/farmacológicas para el dolor lumbar (basado en evidencia de muy baja calidad)	Zadro y cols., 2018[22]
Carcinoma oral de células escamosas (COCE)	RS	La hipovitaminosis D podría aumentar el riesgo de desarrollar carcinoma oral de células escamosas (COCE) por trastornos orales potencialmente malignos que alteran la respuesta inmune y se asocia a una menor supervivencia en pacientes con COCE, mayor recurrencia de tumores en pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico y aumento de reacciones adversas a la quimioterapia. El uso de suplementos de vitamina D puede ser un complemento a la terapia primaria para prevenir la recurrencia de lesiones y reducir los eventos adversos asociados al tratamiento	Maturana-Ramírez y cols., 2022[23]
Dolor oncológico	Baja RS	Los resultados sugieren que la suplementación con altas dosis de vitamina D en pacientes oncológicos con bajos niveles séricos de vitamina D puede ser eficaz en la reducción del dolor relacionado con el tratamiento	Zarrati y cols., 2022[24]
Dolor crónico en pacientes paliativos tratados con opioides	Baja RS	La corrección de la deficiencia de vitamina D puede tener efectos positivos sobre el uso de opioides y la fatiga (astenia) en pacientes con cáncer paliativo, pero solo en aquellos con un tiempo de supervivencia de más de 12 semanas. Parece que se disminuye el dolor y la fatiga con una menor dosis de opioides	Helde Frankling y cols., 2021[25]

RS: revisión sistemática. MA: metanálisis.

Elaboración propia.

(Continúa en la página siguiente)

Tabla IV. *(Cont.)* Posibles aplicaciones para el uso clínico de vitamina D.

Indicación	Tipo de estudio científico	Comentario	Publicación destacada
Migraña	Baja RS	Parece que una alta proporción de pacientes con migraña podría sufrir deficiencia/insuficiencia de vitamina D. Además, la evidencia actual muestra que, además de la terapia farmacológica de rutina, la administración de vitamina D podría reducir la frecuencia de los ataques en los migrañosos. Sin embargo, estos resultados aún no se han confirmado	Ghorbani y cols., 2019[26]
Fibromialgia	Baja RS	Es probable que exista una asociación entre la deficiencia de vitamina D y la fibromialgia en un gran subgrupo de pacientes, aunque es difícil establecer la causalidad primaria debido a la postpandemia	Ali OME, 2022[27]
	RS	El estudio enfatiza una asociación entre la suplementación de vitamina D y la mejora de la condición clínica de la fibromialgia (síntomas específicos) a través de una revisión sistemática de estudios de alta calidad	Martin y cols., 2020[28] Venkatesan y cols., 2022[29]
Fibromialgia y Síndrome de Fatiga Crónica	Baja Revisión Sistemática (RS)	Se encuentra correlación entre el dolor muscular difuso y la deficiencia de 25(OH)D. Seis estudios, de los cuales cuatro tenían evidencia de la mejor calidad, demostraron que la suplementación adecuada puede tener efectos beneficiosos en pacientes con deficiencia establecida de 25(OH)D en sangre. Ocho estudios, de los cuales seis tenían evidencia de la mejor calidad, demostraron que la suplementación con 25(OH)D da como resultado una reducción del dolor	Lombardo y cols., 2022[30]
	RS MA	La suplementación con vitamina D puede ser un enfoque terapéutico efectivo para la fibromialgia	Qu y cols., 2022[31]
Dolor crónico musculoesquelético inespecífico (hay autores en los que incluyen aquí a la fibromialgia)	Baja RS MA	Contrariamente a la opinión clínica generalizada, existe un nivel moderado de evidencia de que la suplementación con vitamina D no es útil para tratar a estos pacientes En este metanálisis, se concluye que la suplementación con vitamina D puede disminuir las puntuaciones de dolor y mejorar el dolor a pesar de que no hubo cambios significativos en la EVA después de aumentar el nivel sérico de vitamina D	Gaikwad y cols., 2017[32]
	RS MA	Concentraciones bajas de 25(OH)D podrían estar relacionadas con las condiciones de dolor	Yong y cols., 2017[33]
Mialgia secundaria a estatinas	MS	Niveles bajos de vitamina D están asociados con mialgia en pacientes en tratamiento con estatinas. Se necesitan ensayos controlados aleatorios para establecer si la suplementación con vitamina D reduce el riesgo de mialgia asociada con las estatinas	Michalska-Kasiczak y cols., 2015[34]
Síndrome del túnel carpiano (STC)	RS	La administración de vitamina D podría ofrecer resultados favorables en la mejora del dolor, estado funcional y aumento de la velocidad de conducción sensorial en el STC. Sin embargo, no hay recomendaciones sobre una dosis estandarizada o duración de la administración de vitamina D en el síndrome del túnel carpiano. Se sugiere prescribir vitamina D a la dosis adecuada habitual como tratamiento adicional en pacientes con síntomas leves a moderados del túnel carpiano	Anusitviwat y cols., 2021[35]
Daño muscular inducido por el ejercicio	Baja RS	La evidencia sugiere que la suplementación con vitamina D por periodos superiores a 1 semana con una dosis mínima de 2000 UI/día parece ser una estrategia eficaz para atenuar el daño muscular y la inflamación después del ejercicio	Rojano-Ortega y cols., 2022[36]
Factores que limitan la movilidad en las personas mayores	Baja RS	Las limitaciones de movilidad en los ancianos tuvieron alta prevalencia e incidencia, y hubo evidencia de asociación con factores nutricionales (vitamina D baja, sarcopenia, fragilidad), funcionales (dolor crónico, dependencia, sedentarismo, baja flexión cadera) y sociales (edad avanzada en mujeres, falta de apoyo social)	Torres-de Araújo y cols., 2018[37]
Síndrome de intestino irritable (SII)	Baja RS MA	La suplementación con vitamina D podría ser parte de nuestro arsenal clínico en el manejo de pacientes con SII debido a la eficacia potencial y al buen perfil de seguridad	Chong y cols., 2022[38]
	RS MA EC (ensayos clínicos) controlados	No diferencias entre vitamina D y placebo para mejorar el dolor abdominal, distensión abdominal y patrones intestinales alternos	Abuelazm y cols., 2022[39]
Endometriosis (se incluye de forma conceptual la dismenorrea o dolor pélvico no cíclico)	Baja RS	Evidencia limitada para la endometriosis	Kalaitzopoulos y cols., 2022[40]
	MS	Aunque mejora la puntuación de dolor con vitamina D, se necesitan más estudios para confirmar eficacia y seguridad	Saei Ghare Naz y cols., 2020[41]
	RS	La ingesta de vitamina D y calcio podría ser eficaz para reducir la gravedad de la dismenorrea primaria y reducir la tasa de uso de analgésicos	Abdi y cols., 2021[42]

RS: revisión sistemática. MA: metanálisis.

Elaboración propia.

(Continúa en la página siguiente)

Tabla IV. *(Cont.)* Posibles aplicaciones para el uso clínico de vitamina D.

Indicación	Tipo de estudio científico	Comentario	Publicación destacada
Pancreatitis crónica	Baja RS	La desnutrición es una complicación frecuente de la pancreatitis crónica. El soporte nutricional adecuado es imperativo, pero aún existe incertidumbre sobre el tratamiento nutricional óptimo. Solo para la vitamina D hubo pruebas convincentes de la eficacia de la suplementación	Wiese y cols., 2021[43]
Enfermedad renal crónica (ERC) que requiere diálisis	Baja RS	Los compuestos de vitamina D suprimen la PTH (parathormona) en pacientes con ERC y que requieren diálisis, aunque el tratamiento se asocia con elevaciones clínicas del fósforo y el calcio séricos. Todos los estudios tuvieron un poder estadístico inadecuado para evaluar el efecto de la vitamina D en los resultados clínicos y, hasta que se realicen dichos estudios, se desconoce la importancia relativa de los cambios en la PTH, el fósforo y el calcio séricos resultantes del tratamiento con vitamina D. Los datos observacionales que muestran que los compuestos de vitamina D pueden estar asociados con una mejor supervivencia en la ERC necesitan ser confirmados o refutados en ECA diseñados específicamente	Palmer y cols., 2009[44]
Quemaduras químicas (incluidas las producidas por quimioterapia tópica)	Baja	Ayuda en modalidad tópica de vitamina D3 y oral a altas dosis de forma segura independiente de niveles sanguíneos previos (mejora resolución inflamación asociada a quemaduras) Seguimiento en 3 días a 6 semanas	Scott y cols., 2017[45]
Prevención de demencia	Baja	Disminuye la incidencia de demencia en mujeres con función cognitiva normal y no portadoras de la apoproteína E	Ghahremani y cols., 2023[46]
COVID-19	Baja MA RS	No hay diferencia significativa con la suplementación con vitamina D en los principales resultados relacionados con la salud en COVID-19	Kaur y cols., 2022[47] Rawat y cols., 2021[48] Stroehlein y cols., 2021[49]
Estado crítico (unidades de cuidados intensivos)	Baja RS MA	La suplementación con vitamina D en pacientes críticos podría reducir la mortalidad. La administración parenteral podría estar asociada con un mayor impacto en la mortalidad. La heterogeneidad y la certeza evaluada entre los estudios limita la generalización de los resultado	Menger y cols., 2022[50]
Cirugía de columna	Baja RS	La literatura sugiere que los pacientes que se presentan para esta cirugía pueden beneficiarse de la corrección de la deficiencia de vitamina D para maximizar la posibilidad de una artrodesis exitosa y lograr resultados quirúrgicos óptimos	Kerezoudis y cols., 2016[51]
Fracturas femorales atípicas relacionadas con el tratamiento con bisfosfonatos	Baja	El tratamiento no quirúrgico no parece ser una forma confiable de tratar una fractura incompleta: se debe considerar el enclavado intramedular profiláctico si el paciente tiene un dolor intratable. Deben obtenerse radiografías del lado opuesto de manera rutinaria en busca de una fractura asintomática. Los bisfosfonatos deben suspenderse, pero se recomienda un control metabólico continuo en forma de suplementos de calcio y/o vitamina D. La terapia con teriparatida se puede considerar como un tratamiento alternativo	Koh y cols., 2017[52]
Tratamiento de la osteonecrosis en pacientes pediátricos con leucemia	Baja RS	Los bisfosfonatos, cuando se combinaron con suplementos de vitamina D más psicoterapia, se asociaron con menos dolor y mejor movilidad, pero no con la prevención de la destrucción articular en pacientes pediátricos con leucemia y osteonecrosis	Daneshdoost y cols., 2021[53]
Anemia falciforme	Baja RS	No hay evidencia suficiencia para aplicarla en la práctica clínica	Soe y cols., 2020[54]
Psoriasis en placas	Baja RS	La combinación de dos compuestos y la monoterapia con corticosteroides fueron más eficaces y más seguras que la monoterapia con vitamina D. Dado el perfil de seguridad similar y el beneficio mínimo de la combinación de dos compuestos sobre el esteroide solo, la monoterapia con esteroides tópicos genéricos puede ser completamente aceptable para la terapia a corto plazo	Schlager y cols. 2016[55]
Liquen oral plano (LOP)	Baja RS	La vitamina D puede ser coadyuvante en el LOP	Saeed y cols., 2022[56]

RS: revisión sistemática. MA: metanálisis.

Elaboración propia.

Cochrane Database Syst Rev. 2015;2015(5):CD007771. DOI: 10.1002/14651858.CD007771.pub3.
7. Wu Z, Malihi Z, Stewart AW, Lawes CM, Scragg R. Effect of Vitamin D Supplementation on Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. Pain Physician. 2016;19(7):415-27.
8. Wu Z, Malihi Z, Stewart AW, Lawes CM, Scragg R. The association between vitamin D concentration and pain: a systematic review and meta-analysis. Public Health Nutr. 2018;21(11):2022-37. DOI: 10.1017/S1368980018000551.
9. Yang W, Sun C, He SQ, Chen JY, Wang Y, Zhuo Q. The Efficacy and Safety of Disease-Modifying Osteoarthritis Drugs for Knee and Hip Osteoarthritis-a Systematic Review and Network Meta-Analysis. J Gen Intern Med. 2021;36(7):2085-93. DOI: 10.1007/s11606-021-06755-z.
10. Diao N, Yang B, Yu F. Effect of vitamin D supplementation on knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Clin Biochem. 2017;50(18):1312-6. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2017.09.001.
11. Yu Y, Liu D, Feng D, Zhao J. Association between Vitamin D and Knee Osteoarthritis: A PRISMA-Compliant Meta-analysis. Z Orthop Unfall. 2021;159(3):281-7. DOI: 10.1055/a-1098-8815.
12. Hussain S, Singh A, Akhtar M, Najmi AK. Vitamin D supplementation for the management of knee osteoarthritis: a systematic review of randomized controlled trials. Rheumatol Int. 2017;37(9):1489-98. DOI: 10.1007/s00296-017-3719-0.
13. Zhao ZX, He Y, Peng LH, Luo X, Liu M, He CS, et al. Does vitamin D improve symptomatic and structural outcomes in knee osteoarthritis? A systematic review and meta-analysis. Aging Clin Exp Res. 2021;33(9):2393-403. DOI: 10.1007/s40520-020-01778-8.
14. Mathieu S, Soubrier M, Peirs C, Monfoulet LE, Boirie Y, Tournadre A. A Meta-Analysis of the Impact of Nutritional Supplementation on Osteoarthritis Symptoms. Nutrients. 2022;14(8):1607. DOI: 10.3390/nu14081607.
15. Beaudart C, Lengelé L, Leclercq V, Geerinck A, Sanchez-Rodriguez D, Bruyère O, et al. Symptomatic Efficacy of Pharmacological Treatments for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and a Network Meta-Analysis with a 6-Month Time Horizon. Drugs. 2020;80(18):1947-59. DOI: 10.1007/s40265-020-01423-8.
16. Gatt T, Grech A, Arshad H. The Effect of Vitamin D Supplementation for Bone Healing in Fracture Patients: A Systematic Review. Adv Orthop. 2023;2023:6236045. DOI: 10.1155/2023/6236045.
17. Wei W, Zhang Y, Chen R, Qiu X, Gao Y, Chen Q. The efficacy of vitamin D supplementation on painful diabetic neuropathy: Protocol for a systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2020;99(31):e20871. DOI: 10.1097/MD.0000000000020871.
18. Yammine K, Wehbe R, Assi C. A systematic review on the efficacy of vitamin D supplementation on diabetic peripheral neuropathy. Clin Nutr. 2020;39(10):2970-4. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.01.022.
19. Nguyen Y, Sigaux J, Letarouilly JG, Sanchez P, Czernichow S, Flipo RM, et al. Efficacy of Oral Vitamin Supplementation in Inflammatory Rheumatic Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Nutrients. 2020;13(1):107. DOI: 10.3390/nu13010107.
20. Guan Y, Hao Y, Guan Y, Bu H, Wang H. The Effect of Vitamin D Supplementation on Rheumatoid Arthritis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Med (Lausanne). 2020;7:596007. DOI: 10.3389/fmed.2020.596007.
21. Zadro JR, Shirley D, Ferreira M, Carvalho-Silva AP, Lamb SE, Cooper C, et al. Mapping the Association between Vitamin D and Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. Pain Physician. 2017;20(7):611-40. DOI: 10.36076/ppj/2017.7.611.
22. Zadro JR, Shirley D, Ferreira M, Carvalho Silva AP, Lamb SE, Cooper C, et al. Is Vitamin D Supplementation Effective for Low Back Pain? A Systematic Review and Meta-Analysis. Pain Physician. 2018;21(2):121-45. DOI: 10.36076/ppj.2018.2.121.
23. Maturana-Ramírez A, Aitken-Saavedra J, Guevara-Benítez AL, Espinoza-Santander I. Hypovitaminosis D, oral potentially malignant disorders, and oral squamous cell carcinoma: a systematic review. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2022;27(2):e135-e141. DOI: 10.4317/medoral.25049.
24. Zarrati M, Sohouli MH, Aleayyub S, Keshavarz N, Razmpoosh E, Găman MA, et al. The Effect of Vitamin D Supplementation on Treatment-Induced Pain in

Cancer Patients: A Systematic Review. Pain Manag Nurs. 2022;23(4):458-66. DOI: 10.1016/j.pmn.2022.02.001.
25. Helde Frankling M, Klasson C, Sandberg C, Nordström M, Warnqvist A, Bergqvist J, et al. 'Palliative-D'-Vitamin D Supplementation to Palliative Cancer Patients: A Double Blind, Randomized Placebo-Controlled Multicenter Trial. Cancers (Basel). 2021;13(15):3707. DOI: 10.3390/cancers13153707.
26. Ghorbani Z, Togha M, Rafiee P, Ahmadi ZS, Rasekh Magham R, Haghighi S, et al. Vitamin D in migraine headache: a comprehensive review on literature. Neurol Sci. 2019;40(12):2459-77. DOI: 10.1007/s10072-019-04021-z.
27. Ali OME. Prevalence of Vitamin D Deficiency and Its Relationship with Clinical Outcomes in Patients with Fibromyalgia: a Systematic Review of the Literature. SN Compr Clin Med. 2022;4(1):38. DOI: 10.1007/s42399-021-01105-w.
28. Martins YA, Cardinali CAEF, Ravanelli MI, Brunaldi K. Is hypovitaminosis D associated with fibromyalgia? A systematic review. Nutr Rev. 2020;78(2):115-33. DOI: 10.1093/nutrit/nuz033.
29. Venkatesan N, Gyawali M, Botleroo RA, Ahmed R, Kareem R, Ogeyingbo OD, et al. Efficacy of Vitamin D Supplementation in the Improvement of Clinical Status in Patients Diagnosed with Fibromyalgia Syndrome: A Systematic Review. Curr Rheumatol Rev. 2022;18(4):317-28. DOI: 10.2174/1573397118666220307122152.
30. Lombardo M, Feraco A, Ottaviani M, Rizzo G, Camajani E, Caprio M, et al. The Efficacy of Vitamin D Supplementation in the Treatment of Fibromyalgia Syndrome and Chronic Musculoskeletal Pain. Nutrients. 2022;14(15):3010. DOI: 10.3390/nu14153010.
31. Qu K, Li MX, Zhou YL, Yu P, Dong M. The efficacy of vitamin D in treatment of fibromyalgia: a meta-analysis of randomized controlled studies and systematic review. Expert Rev Clin Pharmacol. 2022;15(4):433-42. DOI: 10.1080/17512433.2022.2081151.
32. Gaikwad M, Vanlint S, Mittinity M, Moseley GL, Stocks N. Does vitamin D supplementation alleviate chronic nonspecific musculoskeletal pain? A systematic review and meta-analysis. Clin Rheumatol. 2017;36(5):1201-8. DOI: 10.1007/s10067-016-3205-1.
33. Yong WC, Sanguankeo A, Upala S. Effect of vitamin D supplementation in chronic widespread pain: a systematic review and meta-analysis. Clin Rheumatol. 2017;36(12):2825-33. DOI: 10.1007/s10067-017-3754-y.
34. Michalska-Kasiczak M, Sahebkar A, Mikhailidis DP, Rysz J, Muntner P, Toth PP, et al. Analysis of vitamin D levels in patients with and without statin-associated myalgia - a systematic review and meta-analysis of 7 studies with 2420 patients. Int J Cardiol. 2015;178:111-6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.10.118.
35. Anusitviwat C, Suwanno P, Suwannaphisit S. The effects of vitamin D supplementation in carpal tunnel syndrome treatment outcomes: a systematic review. J Exp Orthop. 2021;8(1):73. DOI: 10.1186/s40634-021-00393-4.
36. Rojano-Ortega D, Berral-de la Rosa FJ. Effects of vitamin D supplementation on muscle function and recovery after exercise-induced muscle damage: A systematic review. J Hum Nutr Diet. 2023;36(3):1068-78. DOI: 10.1111/jhn.13084.
37. Torres-de Araújo JR, Tomaz-de Lima RR, Ferreira-Bendassolli IM, Costa-de Lima K. Functional, nutritional and social factors associated with mobility limitations in the elderly: a systematic review. Salud Publica Mex. 2018;60(5):579-85. DOI: 10.21149/9075.
38. Chong RIH, Yaow CYL, Loh CYL, Teoh SE, Masuda Y, Ng WK, et al. Vitamin D supplementation for irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. J Gastroenterol Hepatol. 2022;37(6):993-1003. DOI: 10.1111/jgh.15852.
39. Abuelazm M, Muhammad S, Gamal M, Labieb F, Amin MA, Abdelazeem B, et al. The Effect of Vitamin D Supplementation on the Severity of Symptoms and the Quality of Life in Irritable Bowel Syndrome Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Nutrients. 2022;14(13):2618. DOI: 10.3390/nu14132618.
40. Kalaitzopoulos DR, Samartzis N, Daniilidis A, Leeners B, Makieva S, Nirgianakis K, et al. Effects of vitamin D supplementation in endometriosis: a systematic review. Reprod Biol Endocrinol. 2022;20(1):176. DOI: 10.1186/s12958-022-01051-9.

41. Saei Ghare Naz M, Kiani Z, Rashidi Fakari F, Ghasemi V, Abed M, Ozgoli G. The Effect of Micronutrients on Pain Management of Primary Dysmenorrhea: a Systematic Review and Meta-Analysis. J Caring Sci. 2020;9(1):47-56. DOI: 10.34172/jcs.2020.008.
42. Abdi F, Amjadi MA, Zaheri F, Rahnemaei FA. Role of vitamin D and calcium in the relief of primary dysmenorrhea: a systematic review. Obstet Gynecol Sci. 2021;64(1):13-26. DOI: 10.5468/ogs.20205.
43. Wiese M, Gärtner S, Doller J, Tran QT, Frost F, Bannert K, et al. Nutritional management of chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Gastroenterol Hepatol. 2021;36(3):588-600. DOI: 10.1111/jgh.15230.
44. Palmer SC, McGregor DO, Craig JC, Elder G, Macaskill P, Strippoli GF. Vitamin D compounds for people with chronic kidney disease requiring dialysis. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(4):CD005633.. DOI: 10.1002/14651858.CD005633.pub2.
45. Scott JF, Das LM, Ahsanuddin S, Qiu Y, Binko AM, Traylor ZP, et al. Oral Vitamin D Rapidly Attenuates Inflammation from Sunburn: An Interventional Study. J Invest Dermatol. 2017;137(10):2078-86. DOI: 10.1016/j.jid.2017.04.040.
46. Ghahremani M, Smith EE, Chen HY, Creese B, y cols. Vitamin D supplementation and incident dementia: Effects of sex, APOE, and baseline cognitive status. Alzheimers Dement (Amst). 2023;15(1):e12404. DOI: 10.1002/dad2.12404.
47. Kaur M, Soni KD, Trikha A. Does Vitamin D Improve All-cause Mortality in Critically Ill Adults? An Updated Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Indian J Crit Care Med. 2022;26(7):853-62. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-24260.
48. Rawat D, Roy A, Maitra S, Shankar V, Khanna P, Baidya DK. “Vitamin D supplementation and COVID-19 treatment: A systematic review and meta-analysis”. Diabetes Metab Syndr. 2021;15(4):102189. DOI: 10.1016/j.dsx.2021.102189.
49. Stroehlein JK, Wallqvist J, Iannizzi C, Mikolajewska A, Metzendorf MI, Benstoem C, et al. Vitamin D supplementation for the treatment of COVID-19: a living systematic review. Cochrane Database Syst Rev. 2021;5(5):CD015043. DOI: 10.1002/14651858.CD015043.
50. Menger J, Lee ZY, Notz Q, Wallqvist J, Hasan MS, Elke G, et al. Administration of vitamin D and its metabolites in critically ill adult patients: an updated systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. Crit Care. 2022;26(1):268. DOI: 10.1186/s13054-022-04139-1.
51. Kerezoudis P, Rinaldo L, Drazin D, Kallmes D, Krauss W, Hassoon A, et al. Association Between Vitamin D Deficiency and Outcomes Following Spinal Fusion Surgery: A Systematic Review. World Neurosurg. 2016;95:71-6. DOI: 10.1016/j.wneu.2016.07.074.
52. Koh A, Guerado E, Giannoudis PV. Atypical femoral fractures related to bisphosphonate treatment: issues and controversies related to their surgical management. Bone Joint J. 2017;99-B(3):295-302. DOI: 10.1302/0301-620X.99B3.BJJ-2016-0276.R2.
53. Daneshdoost SM, El Abiad JM, Ruble KJ, Jones LC, Crane JL, Morris CD, et al. Bisphosphonate Therapy for Treating Osteonecrosis in Pediatric Leukemia Patients: A Systematic Review. J Pediatr Hematol Oncol. 2021;43(3):e365-e370. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001793.
54. Soe HHK, Abas AB, Than NN, Ni H, Singh J, Said ARBM, Osunkwo I. Vitamin D supplementation for sickle cell disease. Cochrane Database Syst Rev. 2020;5(5):CD010858. DOI: 10.1002/14651858.CD010858.pub3.
55. Schlager JG, Rosumeck S, Werner RN, Jacobs A, Schmitt J, Schlager C, et al. Topical treatments for scalp psoriasis. Cochrane Database Syst Rev. 2016;2(2):CD009687. DOI: 10.1002/14651858.CD009687.pub2.
56. Saeed S, Choudhury P, Ahmad SA, Alam T, Panigrahi R, Aziz S, et al. Vitamin D in the Treatment of Oral Lichen Planus: A Systematic Review. Biomedicines. 2022;10(11):2964. DOI: 10.3390/biomedicines10112964.