

REVISIÓN

¿Podría la vitamina D ser una aliada en la lucha contra el dolor crónico? ¿Qué dice la evidencia?

Could vitamin D be an ally in the fight against chronic pain? What does the evidence say?

RESUMEN:

La vitamina D, generada en la piel al exponerse a la luz solar, desempeña funciones cruciales en numerosos mecanismos fisiológicos del ser humano, de forma análoga a otras hormonas. En esta revisión narrativa exploramos cómo esta vitamina podría influir en distintos tipos de dolor, específicamente el nociceptivo e inflamatorio. Diversos estudios han señalado que una carencia de vitamina D puede correlacionarse con un incremento del dolor y con la administración de dosis superiores de analgésicos opioides. Recientes investigaciones destacan que añadir suplementos de vitamina D podría ser útil en el tratamiento del dolor oncológico y el dolor musculoesquelético, particularmente en individuos que manifiestan un déficit inicial

AUTORES:

Ricardo Hernández Balboa, Luis Miguel Torres Morera, Sara Borrego Martín, Ramón Eizaga Rebollar, Rafael García Hernández

Departamento de Anestesia y Reanimación. Hospital Universitario Puerta de Mar. Cádiz, España

CORRESPONDENCIA:

Luis Miguel Torres Morera
lm.torres@me.com

RECIBIDO: 25 / septiembre / 2023

ACEPTADO: 28 / septiembre / 2023

DOI: 10.20986/mpj.2023.1061/2023

Palabras clave: *Vitamina D, dolor, suplementación, 25-hidroxivitamina, inflamación.*

Key words: *Vitamin D, pain, supplementation, 25-OHD, inflammation.*

de esta sustancia. Se postula que la vitamina D actúa atenuando agentes inflamatorios como prostaglandinas y citoquinas, y modulando la reacción de células del sistema inmune, como las células T. Un hallazgo de relevancia es la capacidad de la vitamina D para inhibir la prostaglandina E2 (PGE2), proporcionando una base razonable para entender su mecanismo de acción. Tras una revisión detallada de las fuentes bibliográficas actuales, deducimos que aquellos pacientes con niveles considerablemente bajos de vitamina D (inferiores a 30 nmol/l de 25-hidroxivitamina D) podrían obtener mayores beneficios de la suplementación. Sin embargo, aquellos con niveles óptimos (superiores a 50 nmol/l) posiblemente no experimenten una mejo-

ra notable. Finalizamos sosteniendo que la vitamina D representa una estrategia potencial para ayudar a paliar el dolor en personas con insuficiencia de dicha vitamina, aunque se requieren estudios más rigurosos para confirmar su eficacia.

ABSTRACT:

Vitamin D, produced in the skin when exposed to sunlight, plays crucial roles in numerous physiological mechanisms in humans, similarly to other hormones. In this dissertation, we explore how this vitamin might influence different types of pain, specifically nociceptive and inflammatory. Various analyses have indicated that a deficiency in vitamin D may correlate with increased pain and the use of higher doses of opioid analgesics. Recent studies highlight that adding vitamin D supplements could be beneficial in treating cancer-related pain and musculoskeletal pain, especially in individuals who display an initial deficit of this substance. It is postulated that vitamin D works by mitigating inflammatory agents such as prostaglandins and cytokines, and by modulating the response of immune system cells, like T cells. A significant finding is the ability of vitamin D to inhibit prostaglandin E2 (PGE2), offering a reasonable foundation for understanding its mechanism of action. After a thorough review of current scientific sources, we deduce that patients with considerably low levels of vitamin D (below 30 nmol/L of 25-hydroxyvitamin D) might reap greater benefits from supplementation. However, those with optimal levels (above 50 nmol/L) might not experience a significant improvement. We conclude by asserting that vitamin D presents a potential strategy to help to alleviate pain in individuals deficient in this vitamin, although more rigorous studies are needed to confirm its effectiveness.

Introducción

La vitamina D, que se produce principalmente en la piel cuando se expone a la luz solar, también puede obtenerse a través del consumo de ciertos alimentos naturales, o fármacos dietéticos. Al igual que varias hormonas, la vitamina D participa en muchas funciones corporales. Más allá de su reconocido papel en la salud ósea, también es esencial para mantener un sistema inmunológico robusto (1). Se ha demostrado que la vitamina D tiene propiedades antiinflamatorias en el organismo, disminuyendo la liberación de citoquinas proinflamatorias y atenuando las respuestas de las células T (1,2). Estudios *in vitro* revelan que la vitamina D inhibe la síntesis de prostaglandina E2 (PGE2) (3). Tanto estudios observacionales como intervencionistas indican que la vitamina D puede tener un papel en la intensidad del dolor y en su tratamiento en diferentes contextos clínicos (4-10).

El propósito de esta revisión es analizar las evidencias actuales en el campo de la vitamina D y el dolor, y determinar si el conocimiento existente respalda la suplementación con vitamina D en pacientes con niveles deficientes de 25-OHD y dolor.

La estrategia de búsqueda en PubMed incluyó los términos MeSH “vitamina D” y “dolor”, resultando en 609 títulos que se han revisado brevemente y se han extraído los artículos más relevantes en texto completo. Solo en estos últimos 20 años se han publicado 547 de estos, lo que muestra el llamativo incremento del interés en este tema.

Dolor, cada día un enfoque más multidisciplinar

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor define el dolor como “una experiencia sensorial y emocional desagradable vinculada a un daño real o potencial en los tejidos, o expresada en términos de dicho daño” (11). El dolor físico generalmente se categoriza en nociceptivo, inflamatorio y neuropático. Es común que los pacientes experimenten un “dolor mixto”, donde los componentes nociceptivos, inflamatorios y neuropáticos coexisten con el dolor. Para tratar el dolor nociceptivo, se utilizan opioides y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE);

mientras que los esteroides y AINE son empleados para abordar el dolor inflamatorio. Por su parte, el dolor neuropático puede ser tratado con ciertas categorías de medicamentos antiepilépticos o antidepressivos tricíclicos. Diversas investigaciones han señalado que la vitamina D podría tener un impacto en los mecanismos del dolor nociceptivo e inflamatorio (4,6,9,12). Los datos sobre el papel de la vitamina D en el dolor neuropático son limitados. Un estudio observacional ha establecido posibles vínculos entre la deficiencia de vitamina D y el síndrome del túnel carpiano (13), y otro de intervención reveló un efecto positivo sobre la neuropatía diabética tras una dosis única y dosis altas de vitamina D (14). No obstante, en esta revisión, nos centraremos principalmente en el papel de la vitamina D en el dolor nociceptivo e inflamatorio.

Vitamina D

La vitamina D se forma en la piel cuando esta se expone a la luz ultravioleta-B. Posteriormente, mediante dos etapas de hidroxilación, se convierte en la forma activa 1,25-dihidroxitamina D, que se une al receptor de vitamina D (VDR). Una vez activado, el complejo vitamina D/VDR regula numerosos genes (15). La proforma 25-hidroxitamina D (25-OHD) posee una vida media cercana a las 3 semanas y es más estable que la 1,25 dihidroxivitamina D activa, con una vida media de cuatro horas (16). Por ello, se utiliza el 25-OHD para evaluar el estado de la vitamina D en el organismo (17). Según el Instituto de Medicina de EE. UU., niveles de 25-OHD inferiores a 50 nmol/l son insuficientes (18).

La vitamina D es esencial para un esqueleto sano y regula el equilibrio del calcio en el cuerpo. Con el tiempo, se ha reconocido que, al igual que otras hormonas, la vitamina D influye en múltiples procesos corporales.

Nuestra investigación se centra en la función de la vitamina D en el sistema inmunológico. La vitamina D afecta tanto la inmunidad adaptativa como la innata. Por ejemplo, es un potente promotor de péptidos antimicrobianos (AMP) en superficies mucosas y células inmunológicas (1,2). Estos AMP son la “primera línea de defensa” contra bacterias y virus invasores en superficies mucosas, como el tracto respiratorio (1,2). En un metanálisis de 25 ensayos controlados aleatorizados con 11.321 participantes, la

suplementación con vitamina D redujo las infecciones del tracto respiratorio (19). Solo los estudios con dosis diarias mostraron este efecto protector. Además, el efecto positivo fue más notable en pacientes con niveles de 25-OHD inferiores a 25 nmol/l. Es relevante destacar que la suplementación fue bien tolerada y no se asoció a eventos adversos en ninguno de los estudios.

Adicionalmente, la vitamina D modula las respuestas de las células T e inhibe la inflamación (20). Con niveles bajos de vitamina D, el sistema inmune tiende a una respuesta más inflamatoria con células Th1 y Th17, en lugar de Th2 y células reguladoras (Treg) (20). Niveles adecuados de vitamina D resultan en menor inflamación. De hecho, la deficiencia de vitamina D se ha asociado con enfermedades inflamatorias, como enfermedades reumáticas (12,21) y esclerosis múltiple (22-24). La vitamina D tiene efectos sobre las respuestas de células B y T en el control de enfermedades inflamatorias (12,23). Colotta y cols. publicaron recientemente una visión general de los efectos de la vitamina D en células inmunitarias y estudios epidemiológicos en el área (25). Aunque aún no se comprende completamente, hay evidencias de que niveles insuficientes de vitamina D afectan a la función nerviosa periférica (26,27) y parasimpática (28), y su relación con el dolor en fibromialgia (29) podría estar vinculada a los receptores y enzimas activadoras de vitamina D en el sistema nervioso central (SNC).

Probablemente, el principal mecanismo de acción de la vitamina D en el manejo del dolor sea su capacidad antiinflamatoria. La vitamina D modifica las respuestas de células T, incrementando las Th2 y Treg en detrimento de las proinflamatorias Th1 y Th17 (20). Además, se ha mostrado que inhibe la síntesis de PGE2 en fibroblastos (3). Un estudio en 36 mujeres sanas mostró que la suplementación con vitamina D reducía los niveles de prostaglandinas de manera dosis-dependiente (30). Un estudio clínico relacionó la reducción del dolor musculoesquelético con la disminución de citoquinas inflamatorias tras suplementar con vitamina D (6). La PGE2 es crucial en el dolor inflamatorio (31), por lo que su inhibición justifica la acción analgésica de la vitamina D.

No obstante, también se argumenta que la vitamina D podría no tener un papel directo en el dolor. Un artículo reciente sugiere que la luz UVB produce efectos analgésicos mediante la inducción de endorfinas en la piel (32). En este modelo, los niveles de

vitamina D serían solo un indicador de exposición a UVB. Sin embargo, si solo se tratara de exposición a UVB, sería difícil justificar los efectos positivos en el manejo del dolor al suplementar con vitamina D (9,33-36).

Vitamina D y dolor crónico

El dolor crónico se define típicamente como un malestar percibido en la mayoría de los días durante al menos un periodo de tres meses. Diversos estudios observacionales han revelado que individuos afectados por varias modalidades de dolor crónico tienden a presentar niveles reducidos de 25-OHD en circulación (37-40). Este hallazgo ha impulsado la realización de múltiples ensayos clínicos aleatorizados en distintas poblaciones de pacientes con dolor crónico. Sin embargo, a pesar de estos datos, tres metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) comparados con placebo no pudieron establecer una correlación entre la suplementación con vitamina D y la reducción del dolor (8,41,42). En contraste, una reciente revisión sistemática de ECA publicados (no incluidos en los tres metanálisis anteriores) concluyó que la suplementación con vitamina D lleva a una disminución significativamente mayor en el puntaje de dolor en comparación con el placebo en pacientes con dolor crónico (43). En el año 2015, se publicó una revisión de Cochrane con el propósito de evaluar la eficacia y seguridad de la suplementación con vitamina D en pacientes aquejados de dolor crónico. En el análisis final, se incorporaron 10 estudios, englobando un total de 811 pacientes. En dichas investigaciones, la vitamina D fue confrontada con placebo (42). Sin embargo, se observó una notoria heterogeneidad entre los estudios en términos de dosificaciones aplicadas, poblaciones incluidas y co-intervenciones. Los autores de la revisión de Cochrane determinaron que no había un patrón consistente que sugiriera que la suplementación con vitamina D mostrara mayor eficacia que el placebo. Cabe señalar que se percibió que la suplementación con vitamina D era segura y bien tolerada, dado que la incidencia de eventos adversos era similar entre los grupos tratados con placebo y aquellos tratados con vitamina D (42). Una revisión reciente que aborda el papel de la vitamina D en el tratamiento del dolor crónico concluye de manera similar a la revisión

de Cochrane, postulando que no existen datos que justifiquen la relación causal entre la vitamina D y el dolor crónico, no avalando la suplementación con vitamina D como tratamiento único en este grupo de pacientes (44). Los resultados más alentadores provenientes de estudios clínicos en pacientes con dolor crónico se observaron en aquellos afectados por fibromialgia (9) o dolor musculoesquelético inespecífico con niveles insuficientes de 25-OHD al inicio del estudio (35), aspecto que se desarrollará más adelante. Por el contrario, en investigaciones donde los pacientes ya contaban con niveles adecuados o altos de 25-OHD desde el principio (100 nmol/l), no se evidenció ningún efecto beneficioso de la suplementación con vitamina D (45).

Vitamina D en dolor oncológico

Varios estudios observacionales indican que los pacientes con cáncer suelen tener niveles de vitamina D inferiores en comparación con individuos saludables (46-49). Con base en dos estudios piloto de menor envergadura, la suplementación con vitamina D podría atenuar el dolor en pacientes con cáncer de próstata que presentan metástasis óseas (33,36). La relación entre la deficiencia de vitamina D y los síntomas musculoesqueléticos provocados por el tratamiento con inhibidores de la aromatasa en pacientes con cáncer de mama también ha sido objeto de investigación en diferentes contextos (50-52). No obstante, en un ensayo reciente controlado con placebo que involucró a 160 pacientes con cáncer de mama en tratamiento con inhibidores de la aromatasa (estudio VITAL), no se evidenciaron beneficios claros de la suplementación con vitamina D en relación con los síntomas musculoesqueléticos (53). En el estudio VITAL los niveles medios de 25(OH)D al iniciar el estudio eran de normalidad, en torno a los 30 ng/ml (75 nmol/l).

En un estudio observacional realizado con pacientes con cáncer en cuidados paliativos en Suecia, detectaron una correlación entre bajos niveles de 25-OHD y dosis elevadas de opioides (4). En un estudio subsecuente, se administró suplementación de vitamina D en una dosis de 4000 UI/día a pacientes con cáncer en cuidados paliativos con niveles de 25-OHD <75 nmol/l (34). En este análisis, demostraron que aquellos pacientes que recibieron

suplementación con vitamina D tuvieron una reducción significativa en las dosis de fentanilo en comparación con el grupo control no tratado, ya a partir del primer mes (34). Adicionalmente, se observó una reducción en las infecciones tras tres meses de suplementación con vitamina D, así como una mejora en la calidad de vida auto-declarada. Los resultados de este estudio piloto sirvieron como base para el cálculo de poder estadístico de un posterior estudio aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego denominado “Palliative-D”, que inició en 2017 y contó con la participación de 254 pacientes con cáncer en cuidados paliativos (54). El objetivo primario de este estudio fue “cambio en la dosis de opioides” entre pacientes tratados con placebo y aquellos tratados con vitamina D.

Vitamina D en dolor musculoesquelético

Las investigaciones observacionales han señalado que mantener niveles adecuados de vitamina D es crucial para la función muscular normal y la fuerza (55). Asimismo, diversos estudios han evidenciado una correlación entre los niveles de vitamina D y la coordinación neuromuscular (55).

Sin embargo, se ha discutido la existencia del receptor de vitamina D (VDR) en células musculares esqueléticas adultas. Investigaciones realizadas en ratones sin VDR demostraron que sus fibras musculares eran pequeñas y presentaban variabilidad en tamaño, aunque la diferenciación de miocitos ocurrió de manera regular (56). Recientemente, se demostró que el sistema activador de vitamina D puede identificarse en células precursoras musculares humanas, pero su presencia es baja o indetectable en músculo esquelético adulto (57). Además, un análisis bioinformático sobre la señalización de VDR no logró identificar un papel significativo del VDR en tejido muscular (58).

La fibromialgia es una enfermedad relacionada con dolor muscular crónico (9). En un estudio controlado aleatorio y con placebo de menor envergadura (n = 30), la suplementación de vitamina D de 50,000 UI/semana durante 20 semanas evidenció una mejora estadísticamente significativa en el dolor y la calidad de vida (9). Los pacientes incluidos presentaban niveles promedio de 25-OHD de 50 nmol/l al inicio del estudio. En una investigación intervencio-

nista más reciente y de similar tamaño (n = 58) sobre pacientes con dolor musculoesquelético crónico inespecífico y generalizado con niveles medios de 25-OHD de 20 nmol/l al inicio, la suplementación con vitamina D, en la misma dosis, también mostró una mejora significativa en el dolor y la calidad de vida (59). Sin embargo, en un estudio realizado en pacientes con dolor musculoesquelético difuso y niveles adecuados de 25-OHD (promedio de 72 nmol/l) al inicio, no se observaron efectos significativos (60).

En un estudio controlado, aleatorio y con placebo en 80 pacientes con dolor musculoesquelético, una dosis de 4000 UI de vitamina D al día durante 3 meses resultó en una mejora de los síntomas, reflejados en una disminución en la escala visual análoga (EVA) (6). Los pacientes incluidos tenían niveles medios de 25-OHD de 55 nmol/l al comienzo. Sorprendentemente, este estudio también reveló que la suplementación con vitamina D llevó a una reducción en los niveles plasmáticos de citocinas inflamatorias y relacionadas con el dolor, como la prostaglandina E2 (PGE2), TNF α y leucotrieno B4 (LTB4) (6).

Niveles bajos de vitamina D se han asociado con un mayor riesgo de migraña inducida por estatinas en diversas investigaciones observacionales (7,61,62). Estudios intervencionistas han sugerido que la suplementación con vitamina D, con 50.000 UI/semana, podría tener efectos protectores contra la migraña en pacientes tratados con estatinas (63,64).

Sin embargo, estas investigaciones no fueron aleatorizadas ni controladas con placebo, lo que pone en cuestión la validez de los datos. Es importante señalar que varios estudios observacionales no han logrado establecer una relación entre los niveles bajos de vitamina D y la migraña (65-67). En este sentido, aún falta información para tener una imagen completa y es imperante continuar con las investigaciones en el área.

Vitamina D dosis o café para todos

Al analizar los resultados de ensayos clínicos relacionados con la vitamina D, puede ser valioso tener en cuenta las cinco directrices que propusieron Heaney y cols. en 2014 para optimizar estudios clínicos individuales sobre los efectos de los nutrientes. Estas directrices señalan que se deben medir tanto el estado basal

del nutriente como el cambio en dicho estado para que un cambio en el estado del nutriente produzca el efecto probado en la hipótesis. Además, la intervención debe ser lo suficientemente grande como para modificar el estado del nutriente. También es esencial que las variaciones en el estado de co-nutrientes no afecten los resultados del estudio. No todos los estudios realizados cumplen con estas directrices, a menudo porque no se registran los niveles iniciales de 25-hidroxivitamina D (25-OHD) de cada paciente (68, 69). Si se incluyen pacientes con niveles adecuados de vitamina D al inicio en un estudio de intervención, estos no se beneficiarán de la suplementación. Este aspecto es frecuentemente pasado por alto cuando se evalúan y comparan estudios sobre vitamina D. Por lo tanto, el propósito de la suplementación con vitamina D debería ser lograr niveles adecuados de 25-OHD a nivel sanguíneo.

Según los datos más aprobados en la literatura; los niveles séricos inferiores a 50 nmol/l se consideran insuficientes (18). Sin embargo, basándose en los hallazgos de estudios clínicos recientes, se ha sugerido que los niveles superiores a 75 nmol/l podrían ser el objetivo de la suplementación (70-72). Niveles por encima de 125 nmol/l probablemente no ofrecen beneficios adicionales, y aquellos superiores a 250 nmol/l pueden considerarse potencialmente perjudiciales (73).

La ingesta dietética recomendada de vitamina D (tanto de alimentos como de suplementos) varía entre 400-600 UI/día en diferentes países (73). Sin embargo, al suplementar a individuos con deficiencia de vitamina D, una ingesta oral total en este rango no conlleva a un cambio rápido en los depósitos de vitamina D. Siguiendo los principios de Heaney mencionados anteriormente, la intervención debe ser lo suficientemente significativa para modificar el estado del nutriente. En individuos con niveles séricos de 25-OHD < 30 nmol/l, sugerimos una suplementación hasta que los niveles superen los 50 nmol/l. Esta dosis ha demostrado ser eficaz y segura en estudios clínicos (19,34,74). Esta dosis también ha sido declarada segura en adultos según recomendaciones de grupos expertos (73). Respecto al tema de los márgenes de seguridad, este ha sido abordado en un par de metanálisis amplios, en los cuales la suplementación con vitamina D nunca se asoció con más eventos adversos que en los grupos placebo (19,42).

Conclusiones

En resumen, existen múltiples estudios observacionales que indican una relación entre la deficiencia de vitamina D y diversas condiciones de dolor; sin embargo, no es claro si existe una relación causal directa. Algunos ensayos controlados aleatorizados han demostrado efectos positivos de la suplementación con vitamina D en la gestión del dolor, aunque no todos. Una revisión sistemática reciente de ensayos clínicos publicados determinó que la suplementación con vitamina D conduce a una disminución significativa en la puntuación del dolor en comparación con el placebo en pacientes con dolor crónico. Es crucial señalar que aquellos pacientes con niveles adecuados de 25-OHD desde el inicio no se benefician de la terapia. La inhibición general de la inflamación, y en particular de la PGE₂, ofrece explicaciones mecanicistas plausibles sobre el efecto del dolor de la vitamina D. No se han observado efectos adversos de la suplementación con vitamina D en ninguno de los estudios examinados aquí, y su administración es sencilla.

Hoy en día, la evidencia no es lo suficientemente sólida como para establecer recomendaciones generales sobre el uso de la vitamina D en el tratamiento del dolor. Es esencial realizar más estudios aleatorizados y controlados con placebo antes de llegar a conclusiones definitivas. No obstante, con base en el conocimiento actual, podemos afirmar que aquellos pacientes con niveles deficientes, aquí definidos como 25-OHD < 30 nmol/l, son los más propensos a beneficiarse de la suplementación. Por otro lado, aquellos con niveles de 25-OHD > 50 nmol/l probablemente obtengan pocos beneficios de la suplementación. La vitamina D podría considerarse como una terapia coadyuvante para pacientes con dolor crónico que presenten deficiencia de esta vitamina. Los futuros estudios clínicos en este ámbito deberían centrarse en pacientes con niveles de 25-OHD < 30 nmol/l al inicio y proporcionar una intervención que eleve los niveles de 25-OHD del individuo a > 50 nmol/l.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hewison M. Antibacterial effects of vitamin D. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7(6):337-45. DOI: 10.1038/nrendo.2010.226.

2. Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, Nagai Y, Wang Q, Liao J, et al. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol.* 2004;173(5):2909-12. DOI: 10.4049/jimmunol.173.5.2909.
3. Liu X, Nelson A, Wang X, Farid M, Gunji Y, Ikari J, et al. Vitamin D modulates prostaglandin E2 synthesis and degradation in human lung fibroblasts. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2014;50(1):40-50. DOI: 10.1165/rcmb.2013-0211OC.
4. Bergman P, Sperner S, Höjjer J, Bergqvist J, Björkhem-Bergman L. Low vitamin D levels are associated with higher opioid dose in palliative cancer patients--results from an observational study in Sweden. *PLoS One.* 2015;10(5):e0128223. DOI: 10.1371/journal.pone.0128223.
5. Björkhem-Bergman L, Bergman P. Vitamin D and patients with palliative cancer. *BMJ Support Palliat Care.* 2016;6(3):287-91. DOI: 10.1136/bmjspcare-2015-000921.
6. Gendelman O, Itzhaki D, Makarov S, Bennun M, Amital H. A randomized double-blind placebo-controlled study adding high dose vitamin D to analgesic regimens in patients with musculoskeletal pain. *Lupus.* 2015;24(4-5):483-9. DOI: 10.1177/0961203314558676.
7. Ovesjö ML, Skilving I, Bergman P, Rane A, Ekström L, Björkhem-Bergman L. Low Vitamin D Levels and Genetic Polymorphism in the Vitamin D Receptor are Associated with Increased Risk of Statin-Induced Myopathy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2016;118(3):214-8. DOI: 10.1111/bcpt.12482.
8. Shipton EE, Shipton EA. Vitamin D Deficiency and Pain: Clinical Evidence of Low Levels of Vitamin D and Supplementation in Chronic Pain States. *Pain Ther.* 2015;4(1):67-87. DOI: 10.1007/s40122-015-0036-8.
9. Wepner F, Scheuer R, Schuetz-Wieser B, Machacek P, Pieler-Bruha E, Cross HS, et al. Effects of vitamin D on patients with fibromyalgia syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *Pain.* 2014;155(2):261-8. DOI: 10.1016/j.pain.2013.10.002.
10. Whitehurst JL, Reid CM. Vitamin D deficiency as a cause of chronic pain in the palliative medicine clinic: two case reports. *Palliat Med.* 2014;28(1):87-9. DOI: 10.1177/0269216313511142.
11. The need of a taxonomy. *Pain.* 1979;6(3):247-52. DOI: 10.1016/0304-3959(79)90046-0. DOI: 10.1016/0304-3959(79)90046-0.
12. Gatenby P, Lucas R, Swaminathan A. Vitamin D deficiency and risk for rheumatic diseases: an update. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25(2):184-91. DOI: 10.1097/BOR.0b013e32835cfc16.
13. Tanik N, Balbaloğlu Ö, Ucar M, Sarp U, Atalay T, Çelikbilek A, et al. Does vitamin D deficiency trigger carpal tunnel syndrome? *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2016;29(4):835-9. DOI: 10.3233/BMR-160696.
14. Harari M, Dramsdahl E, Shany S, Baumfeld Y, Ingber A, Novack V, Sukenik S. Increased vitamin D serum levels correlate with clinical improvement of rheumatic diseases after Dead Sea climatotherapy. *Isr Med Assoc J.* 2011;13(4):212-5.
15. Hawamdeh MZ, Al-Ajlouni JM. The clinical pattern of knee osteoarthritis in Jordan: a hospital based study. *Int J Med Sci.* 2013;10(6):790-5. DOI: 10.7150/ijms.5140.
16. Hollis BW. Measuring 25-hydroxyvitamin D in a clinical environment: challenges and needs. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(2):507S-510S. DOI: 10.1093/ajcn/88.2.507S.
17. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266-81. DOI: 10.1056/NEJMra070553.
18. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(1):53-8. DOI: 10.1210/jc.2010-2704.
19. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ.* 2017;356:i6583. DOI: 10.1136/bmj.i6583.
20. Hewison M. Vitamin D and immune function: an overview. *Proc Nutr Soc.* 2012;71(1):50-61. DOI: 10.1017/S0029665111001650.
21. Lee YH, Bae SC. Vitamin D level in rheumatoid arthritis and its correlation with the disease activity: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(5):827-33.
22. Gianfrancesco MA, Stridh P, Rhead B, Shao X, Xu E, Graves JS, et al. Evidence for a causal relationship between low vitamin D, high BMI, and pediatric-onset MS. *Neurology.* 2017;88(17):1623-9. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003849.

23. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. Vitamin D and multiple sclerosis: An update. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;14:35-45. DOI: 10.1016/j.msard.2017.03.014.
24. Rhead B, Bäärnhielm M, Gianfrancesco M, Mok A, Shao X, Quach H, et al. Mendelian randomization shows a causal effect of low vitamin D on multiple sclerosis risk. *Neurol Genet*. 2016;2(5):e97. DOI: 10.1212/NXG.000000000000097.
25. Colotta F, Jansson B, Bonelli F. Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D. *J Autoimmun*. 2017;85:78-97. DOI: 10.1016/j.jaut.2017.07.007.
26. Gifondorwa DJ, Thompson TD, Wiley J, Culver AE, Shetler PK, Rocha GV, et al. Vitamin D and/or calcium deficient diets may differentially affect muscle fiber neuromuscular junction innervation. *Muscle Nerve*. 2016;54(6):1120-32. DOI: 10.1002/mus.25146.
27. Kuru P, Akyuz G, Yagci I, Giray E. Hypovitaminosis D in widespread pain: its effect on pain perception, quality of life and nerve conduction studies. *Rheumatol Int*. 2015;35(2):315-22. DOI: 10.1007/s00296-014-3099-7.
28. Maser RE, Lenhard MJ, Pohlig RT. Vitamin D Insufficiency is Associated with Reduced Parasympathetic Nerve Fiber Function in Type 2 Diabetes. *Endocr Pract*. 2015;21(2):174-81. DOI: 10.4158/EP14332.OR.
29. Karras S, Rapti E, Matsoukas S, Kotsa K. Vitamin D in Fibromyalgia: A Causative or Confounding Biological Interplay? *Nutrients*. 2016;8(6):343. DOI: 10.3390/nu8060343.
30. Qin W, Smith C, Jensen M, Holick MF, Sauter ER. Vitamin D favorably alters the cancer promoting prostaglandin cascade. *Anticancer Res*. 2013;33(9):3861-6.
31. Grösch S, Niederberger E, Geisslinger G. Investigational drugs targeting the prostaglandin E2 signaling pathway for the treatment of inflammatory pain. *Expert Opin Investig Drugs*. 2017;26(1):51-61. DOI: 10.1080/13543784.2017.1260544.
32. Fell GL, Robinson KC, Mao J, Woolf CJ, Fisher DE. Skin β -endorphin mediates addiction to UV light. *Cell*. 2014;157(7):1527-34. DOI: 10.1016/j.cell.2014.04.032.
33. Beer TM, Garzotto M, Katovic NM. High-dose calcitriol and carboplatin in metastatic androgen-independent prostate cancer. *Am J Clin Oncol*. 2004;27(5):535-41. DOI: 10.1097/01.coc.0000136020.27904.9c.
34. Helde-Frankling M, Höijer J, Bergqvist J, Björkhem-Bergman L. Vitamin D supplementation to palliative cancer patients shows positive effects on pain and infections-Results from a matched case-control study. *PLoS One*. 2017;12(8):e0184208. DOI: 10.1371/journal.pone.0184208.
35. Schreuder F, Bernsen RM, van der Wouden JC. Vitamin D supplementation for nonspecific musculoskeletal pain in non-Western immigrants: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med*. 2012;10(6):547-55. DOI: 10.1370/afm.1402.
36. Van Veldhuizen PJ, Taylor SA, Williamson S, Drees BM. Treatment of vitamin D deficiency in patients with metastatic prostate cancer may improve bone pain and muscle strength. *J Urol*. 2000;163(1):187-90. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)68001-9.
37. Atherton K, Berry DJ, Parsons T, Macfarlane GJ, Power C, Hyppönen E. Vitamin D and chronic widespread pain in a white middle-aged British population: evidence from a cross-sectional population survey. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):817-22. DOI: 10.1136/ard.2008.090456.
38. Lotfi A, Abdel-Nasser AM, Hamdy A, Omran AA, El-Rehany MA. Hypovitaminosis D in female patients with chronic low back pain. *Clin Rheumatol*. 2007;26(11):1895-901. DOI: 10.1007/s10067-007-0603-4.
39. Mouyis M, Ostor AJ, Crisp AJ, Ginawi A, Halsall DJ, Shenker N, et al. Hypovitaminosis D among rheumatology outpatients in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(9):1348-51. DOI: 10.1093/rheumatology/ken203.
40. Plotnikoff GA, Quigley JM. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo Clin Proc*. 2003;78(12):1463-70. DOI: 10.4065/78.12.1463.
41. Straube S, Andrew Moore R, Derry S, McQuay HJ. Vitamin D and chronic pain. *Pain*. 2009;141(1-2):10-3. DOI: 10.1016/j.pain.2008.11.010.
42. Straube S, Derry S, Straube C, Moore RA. Vitamin D for the treatment of chronic painful conditions in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(5):CD007771. DOI: 10.1002/14651858.CD007771.pub3.
43. 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.

44. Martin KR, Reid DM. Is there role for vitamin D in the treatment of chronic pain? *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2017;9(6):131-5. DOI: 10.1177/1759720X17708124.
45. Salehi M, Farajzadegan Z. Efficacy of vitamin D in patients with active rheumatoid arthritis receiving methotrexate therapy. *Rheumatol Int.* 2012;32(7):2129-33. DOI: 10.1007/s00296-011-1944-5.
46. Der T, Bailey BA, Youssef D, Manning T, Grant WB, Peiris AN. Vitamin D and prostate cancer survival in veterans. *Mil Med.* 2014;179(1):81-4. DOI: 10.7205/MILMED-D-12-00540.
47. Dev R, Del Fabbro E, Schwartz GG, Hui D, Palla SL, Gutierrez N, et al. Preliminary report: vitamin D deficiency in advanced cancer patients with symptoms of fatigue or anorexia. *Oncologist.* 2011;16(11):1637-41. DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0151.
48. Shi L, Nechuta S, Gao YT, Zheng Y, Dorjgochoo T, Wu J, et al. Correlates of 25-hydroxyvitamin D among Chinese breast cancer patients. *PLoS One.* 2014;9(1):e86467. DOI: 10.1371/journal.pone.0086467.
49. Spedding S, Vanlint S, Morris H, Scragg R. Does vitamin D sufficiency equate to a single serum 25-hydroxyvitamin D level or are different levels required for non-skeletal diseases? *Nutrients.* 2013;5(12):5127-39. DOI: 10.3390/nu5125127.
50. Khan QJ, Reddy PS, Kimler BF, Sharma P, Baxa SE, O'Dea AP, et al. Effect of vitamin D supplementation on serum 25-hydroxy vitamin D levels, joint pain, and fatigue in women starting adjuvant letrozole treatment for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;119(1):111-8. DOI: 10.1007/s10549-009-0495-x.
51. Singh S, Cuzick J, Mesher D, Richmond B, Howell A. Effect of baseline serum vitamin D levels on aromatase inhibitors induced musculoskeletal symptoms: results from the IBIS-II, chemoprevention study using anastrozole. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;132(2):625-9. DOI: 10.1007/s10549-011-1911-6.
52. Waltman NL, Ott CD, Twiss JJ, Gross GJ, Lindsey AM. Vitamin D insufficiency and musculoskeletal symptoms in breast cancer survivors on aromatase inhibitor therapy. *Cancer Nurs.* 2009;32(2):143-50. DOI: 10.1097/01.NCC.0000339262.44560.92.
53. Khan QJ, Kimler BF, Reddy PS, Sharma P, Klemp JR, Nydegger JL, et al. Randomized trial of vitamin D3 to prevent worsening of musculoskeletal symptoms in women with breast cancer receiving adjuvant letrozole. *The VITAL trial. Breast Cancer Res Treat.* 2017;166(2):491-500. DOI: 10.1007/s10549-017-4429-8.
54. Helde-Frankling M, Bergqvist J, Klasson C, Nordström M, Höjjer J, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to palliative cancer patients: protocol of a double-blind, randomised controlled trial 'Palliative-D'. *BMJ Support Palliat Care.* 2017;7(4):458-63. DOI: 10.1136/bmjspcare-2017-001429.
55. Koundourakis NE, Avgoustinaki PD, Malliaraki N, Margioris AN. Muscular effects of vitamin D in young athletes and non-athletes and in the elderly. *Hormones (Athens).* 2016;15(4):471-88. DOI: 10.14310/horm.2002.1705.
56. Endo I, Inoue D, Mitsui T, Umaki Y, Akaike M, Yoshizawa T, et al. Deletion of vitamin D receptor gene in mice results in abnormal skeletal muscle development with deregulated expression of myoregulatory transcription factors. *Endocrinology.* 2003;144(12):5138-44. DOI: 10.1210/en.2003-0502.
57. Olsson K, Saini A, Strömberg A, Alam S, Lilja M, Rullman E, et al. Evidence for Vitamin D Receptor Expression and Direct Effects of 1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ in Human Skeletal Muscle Precursor Cells. *Endocrinology.* 2016;157(1):98-111. DOI: 10.1210/en.2015-1685.
58. Campbell MJ. Bioinformatic approaches to interrogating vitamin D receptor signaling. *Mol Cell Endocrinol.* 2017;453:3-13. DOI: 10.1016/j.mce.2017.03.011.
59. Yilmaz R, Salli A, Cingoz HT, Kucuksen S, Ugurlu H. Efficacy of vitamin D replacement therapy on patients with chronic nonspecific widespread musculoskeletal pain with vitamin D deficiency. *Int J Rheum Dis.* 2016;19(12):1255-62. DOI: 10.1111/1756-185X.12960.
60. Warner AE, Arnspiger SA. Diffuse musculoskeletal pain is not associated with low vitamin D levels or improved by treatment with vitamin D. *J Clin Rheumatol.* 2008;14(1):12-6. DOI: 10.1097/RHU.0b013e31816356a9.
61. Mergenhagen K, Ott M, Heckman K, Rubin LM, Kellick K. Low vitamin D as a risk factor for the development of myalgia in patients taking high-dose simvastatin: a retrospective review. *Clin Ther.* 2014;36(5):770-7. DOI: 10.1016/j.clinthera.2014.02.023.
62. Palamaner Subash Shantha G, Ramos J, Thomas-Hemak L, Pancholy SB. Association of vitamin D and incident statin

- induced myalgia--a retrospective cohort study. PLoS One. 2014;9(2):e88877. DOI: 10.1371/journal.pone.0088877.
63. Ahmed W, Khan N, Glueck CJ, Pandey S, Wang P, Goldenberg N, et al. Low serum 25 (OH) vitamin D levels (32 ng/mL) are associated with reversible myositis-myalgia in statin-treated patients. *Transl Res*. 2009;153(1):11-6. DOI: 10.1016/j.trsl.2008.11.002.
64. Glueck CJ, Budhani SB, Masineni SS, Abuchaibe C, Khan N, Wang P, et al. Vitamin D deficiency, myositis-myalgia, and reversible statin intolerance. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(9):1683-90. DOI: 10.1185/03007995.2011.598144.
65. Eisen A, Lev E, Iakobishvili Z, Porter A, Brosh D, Hasdai D, Mager A. Low plasma vitamin D levels and muscle-related adverse effects in statin users. *Isr Med Assoc J*. 2014;16(1):42-5.
66. Kurnik D, Hochman I, Vesterman-Landes J, Kenig T, Katzir I, Lomnicki Y, et al. Muscle pain and serum creatine kinase are not associated with low serum 25(OH) vitamin D levels in patients receiving statins. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;77(1):36-41. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04321.x.
67. Riphagen IJ, van der Veer E, Muskiet FA, DeJongste MJ. Myopathy during statin therapy in the daily practice of an outpatient cardiology clinic: prevalence, predictors and relation with vitamin D. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(7):1247-52. DOI: 10.1185/03007995.2012.702102.
68. Heaney RP. Guidelines for optimizing design and analysis of clinical studies of nutrient effects. *Nutr Rev*. 2014;72(1):48-54. DOI: 10.1111/nure.12090.
69. Heaney RP. Vitamin D--baseline status and effective dose. *N Engl J Med*. 2012;367(1):77-8. DOI: 10.1056/NEJMe1206858.
70. Hollis BW. Short-term and long-term consequences and concerns regarding valid assessment of vitamin D deficiency: comparison of recent food supplementation and clinical guidance reports. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011;14(6):598-604. DOI: 10.1097/MCO.0b013e32834be798.
71. Sabetta JR, DePetrillo P, Cipriani RJ, Sardin J, Burns LA, Landry ML. Serum 25-hydroxyvitamin d and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. *PLoS One*. 2010;5(6):e11088. DOI: 10.1371/journal.pone.0011088.
72. Science M, Maguire JL, Russell ML, Smieja M, Walter SD, Loeb M. Low serum 25-hydroxyvitamin D level and risk of upper respiratory tract infection in children and adolescents. *Clin Infect Dis*. 2013;57(3):392-7. DOI: 10.1093/cid/cit289.
73. Balvers MG, Brouwer-Brolsma EM, Endenburg S, de Groot LC, Kok FJ, Gunnewiek JK. Recommended intakes of vitamin D to optimise health, associated circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations, and dosing regimens to treat deficiency: workshop report and overview of current literature. *J Nutr Sci*. 2015;4:e23. DOI: 10.1017/jns.2015.10.
74. Bergman P, Norlin AC, Hansen S, Rekha RS, Agerberth B, Björkhem-Bergman L, et al. Vitamin D3 supplementation in patients with frequent respiratory tract infections: a randomised and double-blind intervention study. *BMJ Open*. 2012;2(6):e001663. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-001663.