



D Vitamini ile İlişkili Kas-İskelet Sistemi Bulguları

Vitamin D Related Musculoskeletal System Findings

Banu Sarrafkioğlu, Şeniz Akçay Yalbuздаğ*, Aliye Yıldırım Güzelant, Sevgi İkbali Afşar, Kübra Ustaömer*****

Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

*Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, İzmir, Türkiye

**Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

***Optimed Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Tekirdağ, Türkiye

Öz

Amaç: D vitamini kemik metabolizmasındaki etkisi uzun zamandır bilinmektedir. Son dönemde çeşitli hormonal etkileri ve immünite ile ilgili işlevleri olduğuna dair veriler elde edilmektedir. Bunlara ek olarak, D vitamini eksikliğinin çeşitli ağrı sendromlarıyla ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Bu çalışma ile D vitamini düşüklüğü saptanan hastaların fiziksel tıp ve rehabilitasyon kliniklerine ön planda hangi semptom ile başvurduğunu ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Fiziksel tıp ve rehabilitasyon polikliniğine miyalji, artralji, bölgesel ağrı, yaygın vücut ağrısı (YVA) semptomları ile başvuran ve D vitamini düzeyi ölçülmüş hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Osteoporoz/osteomalazi tanısı bulunan hastalar, 50 yaş üzeri hastalar, endokrin patolojisi olan hastalar ile enflamatuvar romatizmal hastalığı bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Bulgular: Çalışmada 571 hasta verisi tarandı, toplam 214 hasta alındı. Çalışmaya alınan hastaların 178 tanesi kadın (%83,2), 36 tanesi erkekti (%16,8). Hastaların yaş ortalamaları 39,19±9,58 yıl idi. Hastaların 100 (%46,7) tanesi ciddi eksiklik grubunda, 68 (%31,8) tanesi eksiklik grubunda, 46 (%21,5) tanesi yetersizlik grubunda bulunuyordu. Hastaların 65 (%30,3) tanesinde bölgesel ağrı, 63 (%29,4) tanesinde YVA, 49 (%23) tanesinde artralji ve 37 (%17,3) tanesinde miyalji semptomu mevcuttu.

Sonuç: D vitamini eksikliği karşımıza kas-iskelet problemleri şeklinde çıkabilmektedir. Bu nedenle, inatçı eklem-kas ağrıları, bölgesel ağrılar ve fibromiyalji varlığında bu durum da akılda bulundurulmalıdır.

Anahtar kelimeler: D vitamini, miyalji, artralji, yaygın vücut ağrısı

Summary

Objective: The effect of vitamin D on bone metabolism has been well known for a long time. Recently, various hormonal and immunity related effects has have been obtained. Additionally, the deficiency of vitamin D is thought to be related with various pain syndromes. In this study, we aimed to investigate the main musculoskeletal symptoms of patients with vitamin D deficiency admitting to physical medicine and rehabilitation clinics.

Materials and Methods: The data were retrospectively investigated in patients with myalgia, arthralgia, regional pain, widespread body pain (WBP) and in whom vitamin D levels were measured. Patients over 50 years old and with known osteoporosis/osteomalacia diagnosis, endocrinological pathology, and inflammatory rheumatological disease were excluded.

Results: The data of 571 patients were investigated and totally 214 of them were included in the study. There were 178 females (83.2%), 36 males (16.8%). The mean age of the patients was 39.19±9.58 years. Of the patients, 100 (46.7%) were in severe deficiency, 68 (31.8%) were in deficiency, 46 (21.5%) were in insufficient group. The symptoms were regional pain in 65 (30.3%), WBP in 63 (29.4%), arthralgia in 49 (23%), and myalgia in 37 (17.3%) patients.

Conclusion: Vitamin D deficiency may be encountered as musculoskeletal problems. In the presence of persistent joint-muscle pain, regional pain and fibromyalgia, vitamin D deficiency should be kept in mind.

Keywords: Vitamin D, myalgia, arthralgia, widespread body pain

Giriş

D vitamini, vitamin D2 ve D3 adı verilen iki büyük molekülden oluşan ve yağda çözünen bir sekosteroid yani kolesterol omurgasında kırık bir zincir taşıyan asteroidim yapıda hormondur (1). D vitamininin kalsiyum emilimindeki ve kemik metabolizmasındaki etkisi uzun zamandır bilinmektedir (2). Ancak son dönem çalışmalar, D vitamininin hormonel aktivitelerini incelemek üzerine yoğunlaşmıştır. Vitamin D'nin hücre farklılaşması, proliferasyonu, anjiogenez ve apoptoz düzenlenmesinde rolü olduğu bildirilmektedir (3). Eksikliğin diyabetes mellitus, kanser, otoimmün, enfeksiyöz, endokrin hastalıklarla ve artmış kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile ilişkisi bulunmaktadır (3-6).

D vitamini yetersizliği tüm dünyada yaygın bir problemdir, saptanmamış D vitamini eksikliğinin dünya genelinde epidemik olma özelliği bulunmaktadır (7). D vitamini eksikliği öncelikle osteomalaziye neden olsa da, ağrı halsizlik gibi non-spesifik semptomlara neden olabilmektedir (8). Bunlara ek olarak, D vitamini eksikliğinin çeşitli ağrı sendromlarıyla ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Vitamin eksikliği sağlıklı bireylerde bile, yaygın iskelet ağrısı, bel ağrısı, enflamatuvar olmayan artrite ve eklem katılığına sebep olabilmektedir (7,9). D vitamini eksikliğine bağlı hastalarda görülen yaygın iskelet ağrısının, fibromiyalji hastalığından, dirençli kas iskelet ağrılarında ya da analjezik veya opiyatlara yanıt vermeyen ağrı sendromlarından ayrımının mümkün olmadığı çeşitli çalışmalarla bildirilmiştir (10,11). Yine yapılan çalışmalarda inatçı, non-spesifik kas-iskelet sistemi ağrıları olan hastalarda D vitamini düşüklüğü prevalansının %38-93 olabileceği bildirilmiştir (8). Yapılan bir çalışma ile kas-iskelet sistemi ağrı şiddetinin, serum vitamin D düzeyleri ile anlamlı ters korelasyonu olduğu gösterilmiştir (12).

D vitamini, uygun miktarda ultraviyole B (UVB) ışınına maruziyet ile deride sentezlenmektedir. Bu form biyolojik olarak inaktif olup, karaciğer ve böbrekte hidroksillenmektedir. Vücutta neredeyse tüm dokularda vitamin D reseptörleri bulunur ve pek çok dokuda 1 α hidroksilaz (CYP27B1) mevcuttur. 1,25(OH)D'nin lokal düzeyde üretiminin gerçekleşebilmesi, parakrin etkilerinden sorumlu tutulmasına neden olmuştur (13). Kalsitriol olarak da isimlendirilen 1,25(OH)D, vitamin D'nin aktif formu olup; böbrek, düz kas, mikroglia, astrositler ve serebral nöronlarda oluşabilir (14-16). Deride üretilen D vitamini ve diyetle alınan D vitamini birleşimini ölçtüğünden, serum 25-Hidroksivitamin D [25(OH)D] ölçümü tüm vitamin D düzeyini değerlendirmek için 25(OH)D vücuttaki D vitamini düzeyini gösteren en iyi ölçüttür (17). Optimal D vitamini düzeyi tartışmalı olmakla beraber, 30-60 ng/ml arasında olması gerektiği düşünülmektedir (2).

Son dönemde önemi iyice anlaşılan D vitamini ile kas iskelet sistemi problemleri arasındaki ilişki branşımız açısından da oldukça önemlidir. Biz bu çalışmada kliniğimize kas iskelet sistemi şikayetleriyle başvuran ve D vitamini düzeyi incelenen hastaların verilerini inceledik. Böylece D vitamini eksikliği ile ilişkili olabilecek kas iskelet sistemi semptomlarını araştırmak ve klinik deneyimlerimizi paylaşmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışma için yerel etik kuruldan onay alınmıştır. 01.07.2012-31.07.2014 tarihleri arasında Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'na, miyalji, artralji, bölgesel ağrı, yaygın vücut ağrısı (YVA), halsizlik semptomları ile başvuran ve D vitamini düzeyi ölçülmüş hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. D vitamini düzeyi <30 ng/ml olan ve 50 yaş altı hastalar çalışmaya alındı, daha sonra hastalar üç gruba ayrıldı, ciddi eksiklik grubu (D vitamini düzeyi <10 ng/ml olan hastalar), eksiklik grubu (D vitamini düzeyi \geq 10-<20 ng/ml olan hastalar) ve yetersizlik grubu (D vitamini düzeyi \geq 20-<30 ng/ml olan hastalar).

Hastaların yaşları, cinsiyetleri, beden kitle indeksleri (BKİ), hangi semptomlarla polikliniğe başvurdukları (miyalji, artralji, bölgesel ağrı, YVA), Ca, P, parathormon, tiroid stimüle edici hormon düzeyleri, sedimentasyon, C-reaktif protein değerleri, tam kan sayımları kaydedildi. YVA olan hastalardan fibromiyalji tanısı alanlar ile bölgesel ağrı şikayetiyle başvuran hastalardan osteoartrit tanısı alanlar da kaydedildi.

Enfeksiyöz hastalığı bulunan, endokrin patolojisi olan (tiroid, diyabetes mellitus, hiperparatiroidi) hastalar, enflamatuvar romatizmal hastalık tanısı bulunan hastalar, miyopati tanısı almış hastalar, vitamin D eksikliği nedeniyle replasman tedavisi alanlar, osteomalazi/osteoporoz tanısı bulunan hastalar ile 50 yaş üzeri hastalar çalışmadan dışlandı.

Bulgular

Çalışmada 571 hasta verisi tarandı, 211 hasta 50 yaş üzeri olduğu için, 84 hasta osteoporoz/osteomalazi tanısı olduğu için, 45 hasta enflamatuvar romatizmal hastalık nedeniyle, 16 hasta tiroid fonksiyon bozukluğu ve 1 hasta miyopati tanısı nedeniyle çalışmadan dışlandı. Çalışmaya toplam 214 hasta alındı.

Çalışmaya alınan hastaların 178 tanesi kadın (%83,2), 36 tanesi erkekti (%16,82). Kadın hastaların yaş ortalaması 40,37 \pm 9,23 (20-50), erkek hastaların ise 38,02 \pm 9,94 (21-50) idi. Hastaların ortalama BKİ 26,93 \pm 7,56 idi.

Hastaların 100 tanesi ciddi eksiklik grubunda (%46,7), 68 tanesi eksiklik grubunda (%31,8), 46 tanesi yetersizlik grubunda (%21,5) bulunuyordu.

Hastaların 65 tanesinde bölgesel ağrı (%30,3), 63 tanesinde YVA (%29,4), 49 tanesinde artralji (%23) ve 37 tanesinde miyalji (%17,3) semptomuyla kliniğe başvurmuştu. Hastaların 116 tanesinde (105 kadın, 11 erkek, %54,20) bu yakınmalara ek olarak halsizlik semptomu mevcuttu. YVA semptomu ile başvuran hastalardan 43 tanesi fibromiyalji, bölgesel ağrı semptomu başvuran hastalardan ise 23 tanesi osteoartrit tanısı almış olan hastalardan oluşuyordu. Hastaların başvuru şikayeti ve tanılarına göre cinsiyet dağılımı ve D vitamini düzeyleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tartışma

Bu çalışma ile geriye dönük olarak iki yıllık bir dönem incelenmiş ve D vitamini düşüklüğü bulunan hastaların fiziksel tıp ve

rehabilitasyon polikliniğine hangi semptomlarla başvurduğu ortaya konmaya çalışılmıştır. Hastaların büyük çoğunluğunu kadın hastalar oluşturmaktadır (178/36) idi. En sık başvuru sebebi YVA ve bölgesel ağrı iken, enflamatuvar olmayan eklem ağrısı da önemli başvuru nedenleri arasındaydı. YVA şikayeti ile başvuran hastaların %68,3'ü fibromiyalji tanısı alırken, bölgesel ağrı semptomu ile başvuruda bulunanların %35,4'ü osteoartrit tanısı almıştı.

D vitamini eksikliğinin ağrı ile ilişkisini ve nasıl kronik ağrılı durumlara yol açtığı ile ilgili biyolojik ve fizyolojik mekanizmalar net olarak açıklığa kavuşmamıştır (2). İn vitro kültürlerde, D vitamini düzeyleri ile duyu nöronlarının büyümesi arasında ters ilişki olduğu gösterilmiştir (2). Hücresel düzeyde yeterli D vitamininin hücre fonksiyonlarını koruyucu etkisi olduğuna ve enflamasyonu azalttığına inanılmaktadır (3). Bunun sonucu olarak D vitamini düşüklüğünün enflamasyonu artırarak ağrıyı arttırdığı düşünülmektedir (2). D vitamini eksikliği kemik mineralizasyonunu bozarak izole ya da yaygın kemik ağrısı ile ilgili eklem ve kaslarda ağrıya neden olabilir ve bu hastalar fibromiyalji, dejeneratif eklem hastalığı, Artrit kronik yorgunluk sendromu tanısı alabilir (7). Heidari ve ark. (7) 276 hasta ile yaptıkları çalışmada, non-spesifik kas-iskelet sistemi ağrısı olan hastalar ile normal sağlıklı bireyleri karşılaştırmış ve özellikle kadın hastalarda D vitamini eksikliğinin non-spesifik kas-iskelet sistemi ağrıları ile ilişkili olduğunu saptamıştır. Plotnikoff ve ark. (8) yaptıkları çalışmada, 10-65 yaş arası, inatçı, non-spesifik ağrı şikayeti olan ve fibromiyalji, Kronik yorgunluk sendromu ya da depresyon tanısı alan hastaların %93'ünde D vitamini eksikliği olduğunu ortaya koymuşlardır. Sonuçlarımız, Fibromiyalji sendromu ayırıcı tanıları arasında vitamin D eksikliğinin önemli olduğunu göstermektedir. Bu bilgiler ışığında, fibromiyalji tanısı konan hastaların D vitamini eksikliği açısından da değerlendirilmesi gerektiğini ve dışlanması gereken durumların içinde önemli yer teşkil etmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

D vitamini olmadan diyetdeki kalsiyumun yaklaşık %10-15'i emilebilirken, fosforun %60'ı emilebilir (18). D vitamini eksikliğinde kas gücü, kas tonusu azalır (19,20). Derin tendon refleksleri canlı, normal ya da hipoaktif olabilir, fasikülasyon gözlenmez (19). Kas üzerindeki D vitamini reseptörleriyle D vitamininin etkileşmesi sonucu, protein sentezi artarak kas

kütlesi ve gücünde artış olmaktadır (8,21). Ayrıca D vitamini, kas hücresi içine inorganik fosfatın alınmasını sağlar ki bu fosfat, adenozin trifosfat ve kreatin fosfat gibi enerji kaynaklarının üretilebilmesi için gereklidir (20). D vitamini düzeylerinin artışıyla kas gücü ve performans artışı çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur (8,22). D vitamini düşüklüğü bu nedenlerle genel bir güçsüzlük ve halsizlik şikayetine neden olabilmektedir. Bizim çalışmamızda da hastaların büyük bir kısmına (%54,20) halsizlik şikayeti eşlik etmekteydi.

D vitamini eksikliği dozu çeşitli çalışmalarda farklı olarak ele alınmıştır. D vitamini düzeyi <10 ng/ml ciddi eksiklik, 10-19 ng/ml eksiklik, 20-29 ng/ml yetersizlik olarak tanımlanmaktadır (23). O nedenle biz de çalışmamızda eşik değer olarak 30 ng/ml altını belirledik ve gruplarımızı tanımlanan seviyelere göre belirledik.

Yapılan bir çalışmada, bölgesel ya da yaygın ağrı şikayetiyle başvuruda bulunan 26 hastanın 22 tanesinde (%85) kemik biyopsisinde osteomalazi saptanırken, radyonüklid kemik taramada da sadece 7 hastada (%27) pseudo fraktür saptanmış (24). Aynı şekilde açıklanamayan, inatçı ağrıların %39'unun sebebinin D vitamini eksikliği olduğu düşünülmektedir (8). Bizim çalışmamızda da hastaların 43 tanesi (%20,1) fibromiyalji tanısı almıştı. Ayrıca hastaların büyük çoğunluğu ciddi eksiklik ve eksiklik grubunda bulunmaktaydı (33 hasta). Bu hastaların D vitamini replasmanı sonrası tekrar değerlendirilmeleri uygun gibi görünmektedir.

D vitamininin kas iskelet sistemi sağlığı üzerinde uzun zamandır iyi bilinen etkilerinin aksine diğer dokular ve fonksiyonlar üzerindeki etkileriyle ilgili bilgiler son yıllarda araştırılmış ve netliğe kavuşmaya başlamıştır. Kalsitriol olarak da isimlendirilen 1,25(OH)D, vitamin D'nin aktif formu olup; böbrek, düz kas, mikrogliya, astrositler ve serebral nöronlarda oluşabilir (14-16). Ayrıca vitamin D reseptörleri T hücrelerde yoğun olarak bulunur, hayvan deneylerinde vitamin analoglarının otoimmün hastalıkları belirgin baskıladığı gösterilmiştir (25). Bu da D vitamininin immün modülatör etkisini açıklamada yardımcı olabilir. Romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus gibi otoimmün enflamatuvar hastalıkların hastalık aktivite skorlarının genç erişkin hastalarda vitamin D eksikliğiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (26,27).

Tablo 1. Hastaların semptomları, cinsiyet ve grup dağılımları

	Cinsiyet		Grup			Toplam
	Kadın	Erkek	CE	E	Y	
Miyalji	27 (%12,6)	10 (%4,7)	16 (%7,5)	8 (%3,8)	13 (%6,1)	37 (%17,3)
Artralji	37 (%17,3)	12 (%5,6)	32 (%14,9)	11 (%5,1)	6 (%2,8)	49 (%23)
Bölgesel ağrı	56 (%26,2)	9 (%4,2)	25 (%11,7)	26 (%12,2)	14 (6,5)	65 (%30,3)
^a Osteoartrit	20 (%9,3)	3 (%1,4)	7 (%3,3)	10 (%4,7)	6 (%2,8)	23 (%10,7)
Yaygın vücut ağrısı	58 (%27,1)	5 (%2,3)	27 (%12,6)	23 (%10,7)	13 (%6,1)	63 (%29,4)
^b Fibromiyalji	40 (%18,7)	3 (%1,4)	17 (%7,9)	16 (%7,5)	10 (%4,7)	43 (%20,1)
Halsizlik	105 (%49,1)	11 (%5,1)	51 (%23,8)	32 (%15)	23 (%10,7)	116 (%54,2)

CE: Ciddi eksiklik grubu: D vitamini düzeyi <10 ng/ml olan hastalar, E: Eksiklik grubu: D vitamini düzeyi ≥10 ng/ml, <20 ng/ml olan hastalar, Y: Yetersizlik grubu: D vitamini düzeyi ≥20 ng/ml, <30 ng/ml olan hastalar, ^aBölgesel ağrı saptanan hastalarda eşzamanlı olarak saptanan tanı, ^bYaygın vücut ağrısı olan hastalarda eşzamanlı olarak saptanan tanı

Son yıllarda D vitamini ile osteoartrit arasında da ilişki olduğuna yönelik veriler bulunmaktadır. Özellikle kalça ve diz osteoartriti ile D vitamini eksikliği arasında ilişki olduğuna yönelik çeşitli çalışmalar mevcuttur (28,29). D vitamininin kırıldak destekleme etkisinin olması ve vitamin eksikliğinde bu desteğin kaybına bağlı kırıldak incelenmesi sonucu osteoartrit gelişebileceği veya progresyonunun ilerleyebileceği öne sürülmektedir (30). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, 256 hastada D vitamini düzeyi ile diz osteoartriti arasında ilişki olduğu, düşük D vitamini düzeyine sahip hastalarda diz osteoartriti ve ağrının daha kötü olduğu ve alt ekstremiteler fonksiyonel performansının da negatif etkilendiği saptanmıştır (31). Bizim çalışmamızda osteoartrit göreceli olarak az saptanmıştır. Bu sonuç, çalışma popülasyonumuzun 50 yaş altı hastalardan oluşması ile ilişkili olabilir. Çalışmaya 50 yaş altı hasta verilerinin dahil edilmesinin nedeni, D vitamini üretiminin yaşla beraber azalmasıdır. D vitamininin interlökin, tümör nekroz faktör ve makrofajlar üzerinden antienflamatuvar etkileri mevcuttur (3). Teorik olarak D vitamini replasmanı, enflamatuvar kaynaklı ağrılar üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Diyabetik polinöropatili hastalarda D vitamini ile tedavi sonrası ağrılarının azaldığı saptanmıştır (32). Ancak kronik ağrı üzerine etkisi konusu henüz açıklığa kavuşmamıştır (33). Yapılan bir çalışmada, D vitamini tedavisiyle hastaların %90'ında ağrılarının azaldığı ya da kaybolduğu saptanmıştır (34). Knutsen ve ark. (35) da yaptıkları çalışmada, D vitamini replasmanı ile kas-iskelet sistemi ağrıları ile baş ağrısının azaldığını ancak bu etkinin anlamlı olmadığını göstermişlerdir. Bu konuda yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın bazı limitasyonları mevcuttur. Çalışma retrospektif iki yıllık dosya kayıtlarından veri toplanarak yapılmıştır, mevsime göre değerlendirilmemiştir. Ayrıca hastaların güneşe maruziyet süreleri de değerlendirilememiştir. Bu hastalarda replasman sonrası şikayetlerdeki değişim belirlenememiştir, D vitamini düşüklüğü saptanan hastalarda replasman sonrası şikayetlerde olabilecek düzelmelerin belirlenebilmesi için yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak kas iskelet sistemine ait pek çok şikayet, D vitamini eksikliği/yetersizliği ile ilişkili olabilmektedir. İnatçı eklem-kas ağrıları, bölgesel ağrılar ya da Fibromiyalji sendromunu düşündürecek semptom ve bulguların varlığında vitamin D düzeyi incelemesi öncelikli olarak akıld tutulması gereken laboratuvar incelemeler arasında olmalıdır. Bu yaklaşımın hem vitamin D eksikliğine bağlı artmış morbiditeyi azaltabileceği hem de gereksiz olabilecek ilaç kullanımını önlebileceğini düşünmekteyiz.

Yazarlık Katkıları

Etik Kurul Onayı: 2013.103.11.02, Konsept: Banu Sarıfakioğlu, Aliye Yıldırım Güzelant, Dizayn: Banu Sarıfakioğlu, Şeniz Akçay Yalbuздаğ, Aliye Yıldırım Güzelant, Veri Toplama veya İşleme: Banu Sarıfakioğlu, Şeniz Akçay Yalbuздаğ, Kübra Ustaömer, Analiz veya Yorumlama: Banu Sarıfakioğlu, Şeniz Akçay Yalbuздаğ, Literatür Arama: Banu Sarıfakioğlu, Sevgi İkbali

Afşar, Yazanlar: Banu Sarıfakioğlu, Şeniz Akçay Yalbuздаğ, Sevgi İkbali Afşar, Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir, Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir, Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Cao Y, Jones G, Cicuttini F, Winzenberg T, Wluka A, Sharman J, et al. Vitamin D supplementation in the management of knee osteoarthritis: study protocol for a randomized controlled study. *Trials* 2012;13:131.
2. Glover TL, Goodin BR, Horgas AL, Kindler LL, King CD, Sibille KT, et al. Vitamin D, race, and experimental pain sensitivity in older adults with knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2012;64:3926-35.
3. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Eng J Med* 2007;357:266-81.
4. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of the 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001;358:1500-3.
5. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med* 2008;168:1174-80.
6. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 2004;79:362-71.
7. Heidari B, Shirvani JS, Firouzjahi A, Heidari P, Hajian-Tilaki KO. Association between nonspecific skeletal pain and vitamin D deficiency. *Int J Rheum Dis* 2010;13:340-6.
8. Plotnikoff GA, Quigley JM. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo Clin Proc* 2003;78:1463-70.
9. Pfeifer M, Bergerow B, Minne HW. Vitamin D and muscle function. *Osteoporos Int* 2002;13:187-94.
10. de Torrenté de la Jara G, Pécouc A, Favrat B. Musculoskeletal pain in female asylum seekers and hypovitaminosis D3. *BMJ* 2004;329:156-7.
11. Gloth FM 3rd, Lindsay JM, Zelesnick LB, Greenough WB 3rd. Can vitamin D deficiency produce an unusual pain syndrome? *Arch Intern Med* 1991;151:1662-4.
12. 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;32:143-50.
13. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92:4-8.
14. Bikle DD. Vitamin D and immune function: understanding common pathways. *Curr Osteoporos Rep* 2009;7:58-63.
15. Stoffels K, Overbergh L, Giuliatti A, Verlinden L, Bouillon R, Mathieu C. Immune regulation of 25-hydroxyvitamin-D3-1alpha-hydroxylase in human monocytes. *J Bone Miner Res* 2006;21:37-47.
16. Zehnder D, Bland R, Williams MC, McNinch RW, Howie AJ, Stewart PM, et al. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin d(3)-1 alpha-hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:888-94.
17. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol* 2009;19:73-8.
18. Welch TR, Bergstrom WH, Tsang RC. Vitamin D-deficient rickets: the reemergence of a once-conquered disease. *J Pediatr* 2000;137:143-5.
19. Irani PF. Electromyography in nutritional osteomalacic myopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976;39:686-93.
20. Fabbriani G, Pirro M, Leli C, Cecchetti A, Callarelli L, Rinonapoli G, et al. Diffuse musculoskeletal pain and proximal myopathy: do not forget hypovitaminosis D. *J Clin Rheumatol* 2010;16:34-7.
21. Bellido T, Boland R. Effects of 1,25-dihydroxy-vitamin D3 on phosphate accumulation by myoblasts. *Horm Metab Res* 1991;23:113-6.
22. Bunout D, Barrera G, Leiva L, Gattas V, de la Maza MP, Avendaño M, et al. Effects of vitamin D supplementation and exercise training on physical performance in Chilean vitamin D deficient elderly subjects. *Exp Gerontol* 2006;41:746-52.

23. 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;132:625-9.
24. Reginato AJ, Falasca GF, Pappu R, McKnight B, Agha A. Musculoskeletal manifestations of osteomalacia: report of 26 cases and literature review. *Semin Arthritis Rheum* 1999;28:287-304.
25. Cantorna MT, Mahon BD. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. *Exp Biol Med (Maywood)* 2004;229:1136-42.
26. Cutolo M, Otsa K, Uprus M, Paolino S, Serio B. Vitamin D in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2007;7:59-64.
27. Cutolo M, Otsa K. Review: vitamin D, immunity and lupus. *Lupus* 2008;17:6-10.
28. Bergink AP, Uitterlinden AG, Van Leeuwen JP, Buurman CJ, Hofman A, Verhaar JA, et al. Vitamin D status, bone mineral density, and the development of radiographic osteoarthritis of the knee: The Rotterdam Study. *J Clin Rheumatol* 2009;15:230-7.
29. Chaganti RK, Parimi N, Cawthon P, Dam TL, Nevitt MC, Lane NE. Association of 25-hydroxyvitamin D with prevalent osteoarthritis of the hip in elderly men: the osteoporotic fractures in men study. *Arthritis Rheum* 2010;62:511-4.
30. Telow LC, Woolley DE. Expression of vitamin D receptors and matrix metalloproteinases in osteoarthritic cartilage and human articular chondrocytes in vitro. *Osteoarthritis Cartilage* 2001;9:423-31.
31. Glover TL, Goodin BR, King CD, Sibille KT, Herbert MS, Sotolongo AS, et al. A cross-sectional examination of vitamin D, obesity, and measures of pain and function in middle-aged and older adults with knee osteoarthritis. *Clin J Pain* 2015. [Epub ahead of print]
32. Lee P, Chen R. Vitamin D as an analgesic for patients with type 2 diabetes and neuropathic pain. *Arch Intern Med* 2008;168:771-2.
33. Straube S, Andrew Moore R, Derry S, McQuay HJ. Vitamin D and chronic pain. *Pain* 2009;141:10-3.
34. Badsha H, Daher M, Ooi K. Myalgias or non-specific muscle pain in Arab or Indo-Pakistani patients may indicate vitamin D deficiency. *Clin Rheumatol* 2009;28:971-3.
35. Knutsen KV, Madar AA, Brekke M, Meyer HE, Natvig B, Mdala I, et al. Effect of vitamin D on musculoskeletal pain and headache: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial among adult ethnic minorities in Norway. *Pain* 2014;155:2591-8.