

# Витамин D. Механизмы действия и терапевтический потенциал

*По материалам симпозиума в формате «Диалог экспертов»  
в рамках XII Междисциплинарного Международного Конгресса  
«Manage Pain» (8–10 ноября 2021 г., Москва)*

## Спикеры

**Алексей Борисович Данилов**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой нервных болезней,  
ИПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва

«Разговор между витамином D и системами контроля боли»

**Андрей Борисович Данилов**, д-р мед. наук, профессор кафедры нервных болезней,  
ИПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва

«Роли витамина D в терапии пациентов с хронической болью»

«В настоящее время дефицит 25(OH)D представляет собой пандемию, затрагивающую преобладающую часть общей популяции, включая детей и подростков, взрослых, беременных и кормящих женщин, женщин в менопаузе, пожилых людей» [1]

**Michael F Holick,**

MD Professor of Medicine, Dermatology  
and Physiology, Boston University School of  
Medicine, Boston MA

## НЕМНОГО ИСТОРИИ

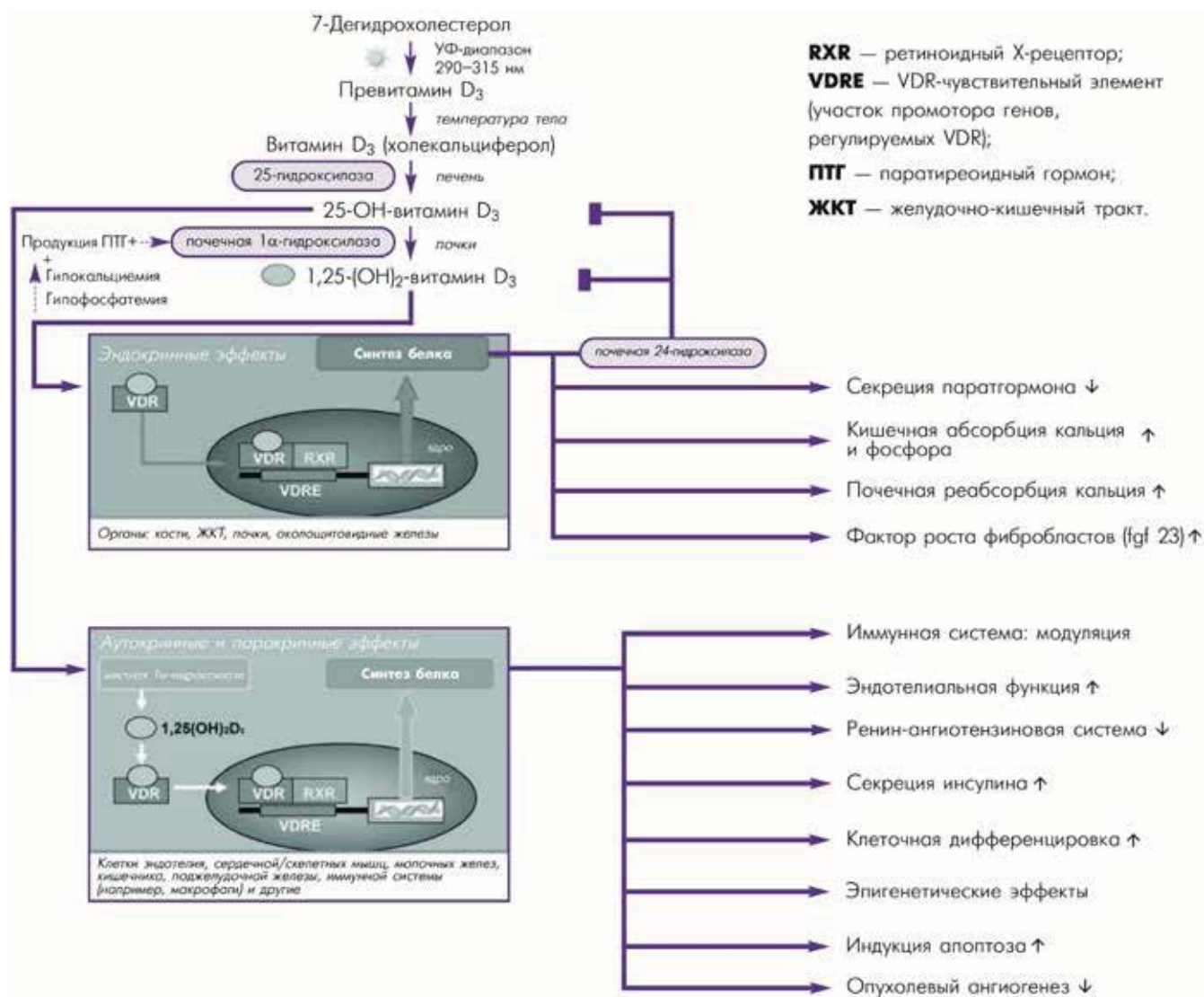
1919 год — впервые применено ультрафиолетовое облучение для лечения и профилактики рахита у детей.

1922 год — профессор биохимии университета Дж. Гопкинса Elmer Verner McCollum (1879–1967, США) объявляет об открытии витамина D.

1928 год — биохимик и химик-органик Adolf Otto Reinhold Windaus (1876–1959, Германия) получает Нобелевскую премию по химии за открытие химической структуры и свойств холестерина и витамина D.

1974 год — окончательно подтверждена гормональная природа витамина D и его комплексное влияние на различные функции организма.

С момента обнаружения противорахитического эффекта витамина D, научное сообщество в основном рассматривало роль «солнечного» витамина в метаболизме кальция и формировании костной ткани. Однако витамин D в его гормонально-активной форме  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ , кальцитриол] не только регулирует обмен кальция и фосфата, но и действует на многие внескелетные органы и ткани [2, 3]. Разнообразные биологические эффекты  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$  (эндокринные, аутокринные, паракринные) опосредуются его связыванием со специфическими рецепторами витамина D (VDR), присутствующими в клетках более чем 35 тканей, не участвующих в костном метаболизме (рис. 1) [6]. К ним относятся эндотелий, островки поджелудочной железы, гематопоэтические клетки, сердечная и скелетные мышцы, моноциты, нейроны, плацента и Т-лимфоциты. Активированные VDR прямо и/или опосредовано влияют на функцию от 100 до 1250 генов (т. е. на 0,5–5 % всего генома человека) [3, 4].



\* Гормонально активная форма витамина D (1α,25-дигидроксивитамин D) не только регулирует кальциевый и фосфатный гомеостаз, но и обладает множеством внескелетных эффектов. Разнообразные биологические эффекты 1α,25(OH)<sub>2</sub>D, (эндокринные, аутокринные, паракринные) опосредуются его связыванием с рецепторами витамина D (VDR), обнаруженными в большинстве клеток организма. Активированные VDR прямо и/или косвенно регулируют экспрессию более 200 генов, в том числе ответственных за пролиферацию, дифференцировку и апоптоз клеток, а также ангиогенез.

Рис. 1. Биологические эффекты гормонально активной формы витамина D\* — 1α,25(OH)<sub>2</sub>D [6]

### Путь от витамина к гормону

Витамин D образуется в коже под действием солнечного излучения в ультрафиолетовом (УФ) диапазоне (290–315 нм). Исходное соединение, 7-дегидрохолекальциферол, в процессе фотоизомеризации превращается в превитамин D<sub>3</sub> и далее (при температуре тела) — в витамин D<sub>3</sub> (холекальциферол). При чрезмерном солнечном облучении эти вещества разрушаются, что предотвращает образование избыточного количества «солнечного» витамина. В печени под действием фермента 25-гидроксилазы (CYP27A1 — митохондриальная, CYP2R1 — микросо-

мальная) витамин D превращается в 25(OH)D (кальцидиол). Именно по уровню 25(OH)D в сыворотке (1 нг/мл = 2,5 нмоль/л) оценивают насыщенность организма витамином D [3–5].

В почках 25(OH)D под действием фермента D-1α-гидроксилазы (CYP27B1) превращается в метаболически активный гормон-витамин D — 1α,25(OH)<sub>2</sub>D. Этот фермент называют почечной 1α-гидроксилазой, поскольку он впервые был обнаружен именно в почках. Синтез 1α,25(OH)<sub>2</sub>D в почках регулируется рядом факторов — уровнем фосфора и кальция в сыворотке, фактором

роста фибробластов 23 (ФРФ-23), паратиреоидным гормоном (ПТГ), а также концентрацией самого  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$  в сыворотке [5]. Во многих клетках и тканях (костях, плаценте, предстательной железе, кератиноцитах, макрофагах, Т-лимфоцитах, дендритных клетках, некоторых раковых клетках и клетках околощитовидных желез) присутствуют местные  $1\alpha$ -гидроксилазы, которые в зависимости от доступности  $25(\text{OH})\text{D}$  способны образовывать  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ , действующий ауто- и паракринным путем. Активный  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$  структурно сходен со стероидными гормонами [2, 4] и по механизму отрицательной обратной связи регулирует свой собственный синтез, отчасти за счет торможения синтеза и секреции ПТГ, который активирует почечную  $1\alpha$ -гидроксилазу (рис. 1). Активируя 24-гидроксилазу (CYP24A1), которая катализирует многоступенчатый катаболизм как  $25(\text{OH})\text{D}$ , так и  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$  с образованием биологически инертных водорастворимых соединений (включая кальцитроевую кислоту), гормон-витамин D индуцирует собственное разрушение [3, 5].

#### **Индикатор обеспеченности витамином D — 25-гидроксивитамин D**

В настоящее время безопасной считается концентрация  $25(\text{OH})\text{D}$  в сыворотке от 30 до 100 нг/мл [3]. В идеале она должна находиться в пределах 40–60 нг/мл (100–150 нмоль/л). Уровни ниже 20 нг/мл отражают выраженный дефицит витамина D, а от 21 до 29 нг/мл — умеренный дефицит, или недостаточность этого витамина. О витаминной интоксикации можно говорить лишь при уровне  $25(\text{OH})\text{D} > 150$  нг/мл [1, 5].

При дефиците витамина D обычно возрастает содержание ПТГ в сыворотке, что грозит снижением сердечной сократимости, возрастанием коронарного риска и кальцификацией клапанов и сосудов. Поддержание уровня  $25(\text{OH})\text{D}$  не ниже 40 нг/мл (100 нмоль/л), как правило, позволяет избежать повышения концентрации ПТГ [1–3, 5].

#### **Дефицит витамина D — угроза здоровью**

К северу от 35-й параллели в период с октября по март солнечное излучение недостаточно обеспечивает кожу необходимой УФ-радиацией (290–315 нм). Поэтому очень большое число людей, особенно в зимние месяцы, испытывают дефицит витамина D. При УФ индексе  $< 3$  витамин D в коже не синтезируется [4, 5]. Результаты недавних исследований свидетельствуют о том, что дефицит витамина D [ $25(\text{OH})\text{D} < 20$  нг/мл] или его недостаточность [ $25(\text{OH})\text{D} 21–29$  нг/мл] на земном шаре имеет место примерно у 1 миллиарда человек [5].

Для диагностики недостаточности витамина D в отечественной клинической практике используются следующие показатели, утвержденные российской ассоциацией эндокринологов [7]:

- выраженный дефицит витамина D —  $< 10$  нг/мл;
- дефицит витамина D —  $< 20$  нг/мл;
- недостаточность витамина D —  $\geq 20$  и  $< 30$  нг/мл;
- адекватные уровни витамина D — 30 нг/мл.

Дефицит витамина D [ $25(\text{OH})\text{D} < 20$  нг/мл] играет важную роль в патогенезе многих хронических заболеваний. Длительные наблюдения (медиана 9,5 лет) за 10000 женщин и мужчин в возрасте от 50 до 74 лет показали, что дефицит витамина D значительно увеличивает сердечно-сосудистую смертность, смертность от рака и респираторных заболеваний. Риск общей смертности возрастает, начиная с уровня  $25(\text{OH})\text{D} < 75$  нмоль/л (30 нг/мл) [8–13].

Уровень витамина D — важнейший фактор, определяющий состояние костной ткани человека. Тяжелый дефицит витамина D [ $25(\text{OH})\text{D} < 10$  нг/мл] обуславливает развитие рахита у детей и остеопороза у взрослых. Нарушение минерализации костной ткани у пожилых людей ассоциируется с возрастанием риска функциональных нарушений, падений и переломов [14]. Установлено, что витамин D необходим для сохранения здоровых зубов и предотвращает кариес. Вероятно, это обусловлено не только прямым влиянием витамина на костный метаболизм, но и его противовоспалительным действием и способностью стимулировать продукцию антимикробных пептидов [15].

Дефицит витамина D способствует снижению секреции инсулина и развитию инсулинорезистентности — двух отличительных особенностей сахарного диабета 2 типа (СД2). Чем ниже концентрация  $25(\text{OH})\text{D}$ , тем выше кумулятивная частота СД2 [16].

Мета-анализ 11 рандомизированных контролируемых исследований, включавших в общей сложности 5660 пациентов, показал, что ежедневный прием витамина D снижает частоту инфекций верхних дыхательных путей [17].

Способность витамина D регулировать локальные иммунные и воспалительные реакции обусловила его широкое применение в терапии атопического дерматита, псориаза, витилиго и розацеа [18]. Гормон-витамин D [ $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ] оказывает выраженное модулирующее влияние на баланс между Th1- и Th2-клетками, нарушение соотношения которых является важным фактором патогенеза не только аутоиммунных заболеваний (таких, как рассеянный склероз), но и атопических процессов [4].

Результаты многих исследований подтверждают гипотезу о роли УФ облучения и витамина D в профилактике рака и свидетельствуют о необос-

нованности страхов перед регулярной инсоляцией [22, 23]. У онкологических пациентов часто обнаруживается дефицит витамина D, который нарастает с прогрессией заболевания. При наблюдении за 1179 женщинами старше 55 лет (период менопаузы) выяснилось, что ежедневный прием 1400 мг кальция в сочетании с витамином D (1100 МЕ) в течение 4 лет на 60 % снижает риск развития онкопатологии. Монотерапия препаратами кальция оказывала не такой выраженный эффект [24]. В профилактических целях при онконастороженности необходим прием витамина D в дозах 1100–4000 МЕ/день, что обеспечивает концентрацию 25(OH)D в сыворотке 60–80 нг/мл [25].

Экспериментальные данные убедительно свидетельствуют о важнейшей роли витамина D в процессах нейропротекции и нейропластичности [19]. В 2010 г. Кнект и соавт. проанализировали частоту развития болезни Паркинсона среди 3173 жителей Финляндии в возрасте 50–79 лет. У лиц с более высоким уровнем 25(OH)D в сыворотке риск этой болезни был снижен вне зависимости от пола, возраста, семейного положения, образования, потребления алкоголя, физической активности, курения, индекса массы тела (ИМТ) и других факторов [20]. Прием витамина D в дозе 1200 МЕ/день значительно увеличивал долю больных с болезнью Паркинсона, у которых не наблюдалось ухудшения состояния в течение 12 месяцев [21].

### Дефицит витамина D и хронические болевые синдромы

В обзоре 2015 г. Shipton E. A. и соавт. приведены достоверные доказательства ассоциированности дефицита витамина D с хроническими болевыми синдромами различной этиологии и локализации [26]:

- головная боль (мигрень, головная боль напряжения, кластерная головная боль)
- фибромиалгия
- хроническая скелетно-мышечная боль
- ноцицептивная боль (ревматоидный артрит, остеоартрит)
- нейропатическая боль
- онкологическая боль

В 2018 г. Gazerani P. и соавт. [27] провели рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое параллельное исследование у пациентов с **мигренью** (36 женщин и 12 мужчин в возрасте от 18 до 65 лет). Участникам назначали прием витамина D (n = 24, 18 женщин и 6 мужчин, 100 мкг/день витамина D) или плацебо (n = 24, 18 женщин и 6 мужчин). Приступы мигрени и связанные с ними симптомы оценивались с помощью дневников самоотчетов. Регистровали снижение частоты приступов мигрени на 50 % или более по сравнению с исходным уровнем до 24-й недели, а также количество дней с приступом и облегчение его тяжести. В ходе эксперимента измеряли порог болевой чувствительности при надавли-

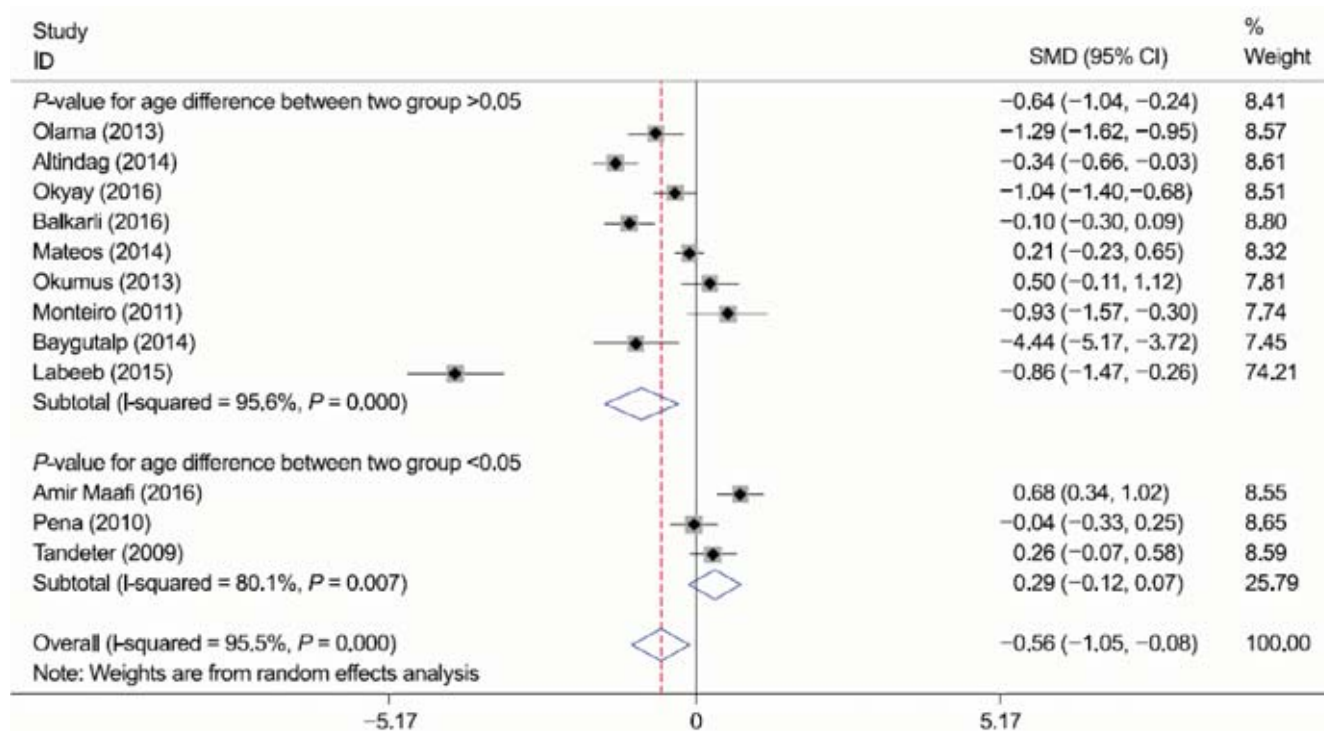


Рис. 2. Точечная и объединенная стандартизованная средняя разница уровня витамина D в крови между пациентами с фибромиалгией и группами контроля [28]

вании в баллах. Концентрации в сыворотке 25(OH)D и 1,25(OH)<sub>2</sub>D определяли в исходной точке и через 24 недели. В результате исследования были получены следующие результаты: количество дней с головной болью изменилось с  $6,14 \pm 3,60$  в группе лечения и  $5,72 \pm 4,52$  в группе плацебо в начале исследования до  $3,28 \pm 3,24$  и  $4,93 \pm 3,24$  к концу исследования, соответственно. Пациенты с мигренью, принимавшие витамин D3, продемонстрировали значительное снижение ( $p < 0,001$ ) частоты приступов мигрени от исходного уровня до 24-й недели по сравнению с плацебо. Уровни 25(OH)D значительно увеличились в группе, принимавшей витамин D, в течение первых 12 недель лечения, значимых изменений в 1,25(OH)<sub>2</sub>D не наблюдалось. Основной вывод — прием витамина D в дозе 4000 МЕ/день (25 мкг = 1000 МЕ) при курсовом приеме в течение 6 мес достоверно снижает количество дней с мигренью в два раза при абсолютно благоприятном профиле безопасности (в ходе исследования не зафиксировано никаких побочных эффектов) [27].

В 2017 г. Makrani M.H. и соавт. [28] опубликовали мета-анализ двенадцати рандомизированных клинических исследований, который продемонстрировал достоверно более низкий уровень витамина D у пациентов с **фибромиалгией** по сравнению с группами контроля (рис. 2). Применение различных фармакотерапевтических схем применения витамина D у этой категории пациентов по данным ряда авторов эффективно снижает выраженность боли и смягчает симптомокомплекс этого трудно курабельного заболевания (табл.) [29–32].

Поиск эффективных методов лечения **боли в нижней части спины** (БНС), как самой частой причины нетрудоспособности пациентов во всем мире продолжается, так как современные страте-

гии обезболивания обеспечивают лишь небольшой или умеренный эффект. Попытки применения витамина D при БНС связаны с его предполагаемыми противовоспалительными и нейромодулирующими свойствами, а также с имеющимися данными о корреляции уровня витамина D с выраженностью боли.

В 2017 г. Zadro J. и соавт. проанализировали работы, посвященные этому вопросу, начиная с самой ранней публикации. Объединенные результаты 19 исследований показали, что у пациентов с БНС чаще наблюдается дефицит витамина D (ОШ = 1,60, 95 % ДИ: 1,20–2,12,  $p = 0,001$ ,  $n = 19$ ), тяжелый дефицит (ОШ = 2,08, 95 % ДИ: 1,19–3,64,  $p = 0,010$ ,  $n = 7$ ) и более низкие концентрации 25(OH)D в сыворотке (средневзвешенное значение 3,86, 95 % ДИ: 0,20–7,52,  $p = 0,039$ ,  $n = 12$ ) по сравнению с группами контроля (где «n» — количество исследований). Связь между дефицитом витамина D (суммарное ОШ = 1,83, 95 % ДИ: 1,26–2,66,  $p = 0,002$ ,  $n = 9$ ) или 25(OH)D в сыворотке (средневзвешенное значение 7,64, 95 % ДИ: 4,02–11,26,  $p < 0,001$ ,  $n = 4$ ), и БНС была более выражена для женщин, но не была статистически значима для мужчин (объединенное ОШ = 1,06, 95 % ДИ: 0,62–1,81,  $p = 0,213$ ,  $n = 3$ ). Кроме того, была выявлена тесная связь между дефицитом витамина D и БНС у пациентов моложе 60 лет (особенно у женщин). На основании приведенных данных мета-анализа можно сделать однозначный вывод о тесной связи низкого уровня витамина D с БНС у отдельных категорий пациентов [33].

Статистические данные свидетельствуют о том, что около 50 % пациентов с БНС могут страдать ожирением и выраженным дефицитом витамина D. В 2019 г. Brady S.R.E. и соавт. опубликовали результаты исследования, в котором оценивалась эффективность приема витамина D у пациентов

**Таблица. Результаты исследований применения витамина D при фибромиалгии (ФМ)**

Исследование	Категория пациентов	Методология	Результат
Badsha H et al. 2009 [29]	Пациенты с ФМ ( $n = 139$ ) или болью в мышцах	$N = 50$ в/м 600 000 МЕ витамина D3 ( $< 15$ нг/дл), однократная доза	Наблюдение 1–2 месяца. 90 % пациентов сообщили о клиническом улучшении
	95 % женщины (возраст $40 \pm 11,5$ лет)	$N = 20$ перорально по 50 000 МЕ витамина D3 в неделю в течение 8 недель ( $< 15$ нг/дл)	
Makrani MH et al. [30]	Женщины с ФМ ( $n = 100$ ) $n = 61$ с дефицитом витамина D	Витамин D2 50 000 МЕ в неделю, пока уровень 25(OH)D в крови не превысит 50 нг/мл	42 пациента сообщили о значительном клиническом улучшении (FIQR) (25(OH)D $\geq 30$ нг/мл)
Abokrysha NT et al. [31]	Пациенты с ФМ ( $n = 30$ ) возраст $34,56 \pm 8,1$ Витамин D $4,76 \pm 1,46$ нг/мл	В/м 600 000 МЕ витамина D3 однократно или перорально 50 000 МЕ витамина D3 в неделю (8 недель)	Пациенты продемонстрировали значительное клиническое улучшение (критерии ACR)
Wepner F et al. [32]	Женщины-пациенты с ФМ ( $n = 30$ ) 25(OH)D $< 32$ нг/мл	РКИ 20 недель перорального приема витамина D3	Выраженное снижение боли по ВАШ. Оптимизация 25(OH)D при ФМ улучшила клиническое впечатление от лечения

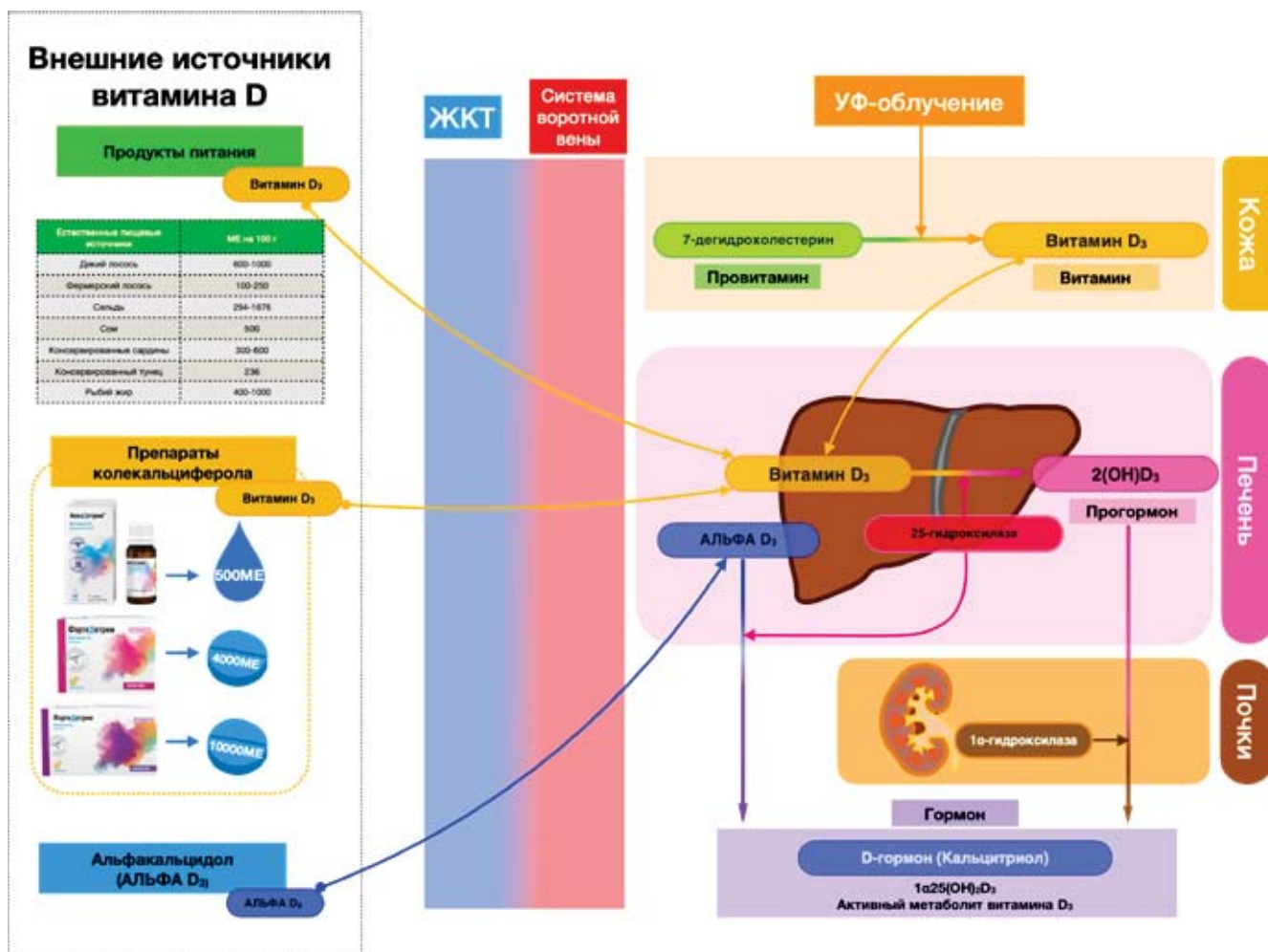


Рис. 3. Метаболизм витамина D. [Штучный И. В. (2022)].

с БНС на фоне ожирения и доказанного дефицита витамина D [34]. 65 пациентов с избыточным весом или ожирением (ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>) с концентрацией 25-гидроксивитамина D [25(OH)D]  $\leq 50$  нмоль/л были рандомизированы для пероральной болюсной дозы 100 000 МЕ с последующим приемом 4000 МЕ колекальциферола / день или соответствующего плацебо в течение 16 недель.

У пациентов с исходной концентрацией 25(OH)D  $< 30$  нмоль/л (n = 20) наблюдалось выраженное снижение интенсивности боли в спине на фоне терапии витамином D по сравнению с плацебо (p = 0,04). Полученные данные свидетельствуют об оправданности выявления дефицита витамина D пациентов с БНС и ожирением для назначения адекватной фармакотерапии с включением в схемы лечения корректных доз витаминных препаратов [34].

### ФортеДетрим — первый высокодозный препарат витамина D в России

Препарат ФортеДетрим доступен в двух дозировках (рис. 3) — капсулы с содержанием колекальциферола 4000 МЕ и 10000 МЕ.

Официальные рекомендации по назначению капсул 10000 МЕ

- коррекция дефицита витамина D (уровень 25(OH)D  $\leq 20$  нг/мл) у взрослых — 50000 МЕ (5 капс. 10000 МЕ) 1 раз в неделю в течение 8 недель;
- коррекция недостаточности витамина D (уровень 25(OH)D — 20–29 нг/мл) у взрослых — 50000 МЕ (5 капс. 10000 МЕ) 1 раз в неделю в течение 4 недель;
- поддержание нормального уровня витамина D (уровень 25(OH)D  $\geq 30$  нг/мл) у взрослых — 10000 МЕ (1 капс.) 1 раз в неделю.

Появление в арсенале российских врачей препарата с высоким содержанием витамина D позволяет оптимизировать схемы лечения, значительно уменьшая количество принимаемых капсул и таблеток, что очень важно в контексте коморбидности и комплаенса. Это, в свою очередь, повышает эффективность фармакотерапии у различных категорий пациентов, гарантируя улучшение клинической картины и уменьшение выраженности болевых синдромов.

На сегодняшний день это особенно актуально с учетом обострения хронических заболеваний на фоне пандемии коронавирусной инфекции и последних научных данных о несомненной пользе высоких доз витамина D у пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19.

#### Литература

- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MN, Weaver CM, Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, July 2011, 96(7):1911–1930.
- Hosseini-nezhad A, Spira A, Holick MF. Influence of vitamin D status and vitamin D3 supplementation on genome wide expression of white blood cells: a randomized double-blind clinical trial // *PLoS One* 2013;8: e58725; PMID: 23527013.
- Wacker M, Holick MF. Vitamin D – effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation // *Nutrients* 2013; 5: 111–48; PMID: 23306192.
- Grober U, Holick MF, Vitamin D. Die Heilkraft des Sonnenvitamins. 2. Auflage, 304 S., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2013.
- Holick MF. Vitamin D deficiency // *N Engl J Med* 2007; 357: 266–81; PMID: 17634462.
- Hosseini-Nezhad A, Holick MF. Vitamin d for health: a global perspective // *Mayo Clin Proc* 2013; 88:720–55.
- Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. Клинические рекомендации. Российская ассоциация эндокринологов, 2015.
- Gröber U, Mücke R, Adamietz IA, et al. Komplementärer Einsatz von Antioxidanzien und Mikronährstoffen in der Onkologie – Update 2013. *Onkologie* 2013; 19:136–43.
- Grant WB, Tangpricha V, Vitamin D. Vitamin D: Its role in disease prevention. *Dermatoendocrinol* 2012; 4:81-3; PMID:22928061.
- Mohr SB, Gorham ED, Alcaraz JE, Kane CI, Macera CA, Parsons JK, Wingard DL, Garland CF. Does the evidence for an inverse relationship between serum vitamin D status and breast cancer risk satisfy the Hill criteria? *Dermatoendocrinol* 2012; 4:152-7.
- Zittermann A, Iodice S, Pilz S, Grant WB, Bagnardi V, Gandini S. Vitamin D deficiency and mortality risk in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2012; 95:91-100.
- Pludowski P, Holick MF, Pilz S, Wagner CL, Hollis BW, Grant WB, Shoenfeld Y, Lerchbaum E, Lewellyn DJ, Kienreich K, et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality—a review of recent evidence. *Autoimmun Rev* 2013; 12:976-89; PMID.
- Schöttker B, Haug U, Schomburg L, Köhrle J, Perna L, Müller H, Hollecsek B, Brenner H. Strong associations of 25-hydroxyvitamin D concentrations with all-cause, cardiovascular, cancer, and respiratory disease mortality in a large cohort study. *Am J Clin Nutr* 2013; 97:782-93.
- Sohl E, van Schoor NM, de Jongh RT, Visser M, Deeg DJ, Lips P. Vitamin D status is associated with functional limitations and functional decline in older individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98.
- Hujoel PP. Vitamin D and dental caries in controlled clinical trials: systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev* 2013; 71:88-97.
- Afzal S, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Low 25-hydroxyvitamin D and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study and metaanalysis. *Clin Chem* 2013.
- Bergman P, Lindh AU, Björkhem-Bergman L, Lindh JD. Vitamin D and respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2013; 8.
- Youssef DA, Miller CW, El-Abbassi AM, Cutchins DC, Cutchins C, Grant WB, Peiris AN. Antimicrobial implications of vitamin D. *Dermatoendocrinol* 2011; 3:220-9.
- Cui X, Groves NJ, Burne TH, Eyles DW, McGrath JJ. Low vitamin D concentration exacerbates adult brain dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2013; 97:907-8.
- Knekt P, Kilkinen A, Rissanen H, Marniemi J, Sääksjärvi K, Heliövaara M. Serum vitamin D and the risk of Parkinson disease. *Arch Neurol* 2010; 67:808-11.
- Suzuki M, Yoshioka M, Hashimoto M, Murakami M, Noya M, Takahashi D, Urashima M. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of vitamin D supplementation in Parkinson disease. *Am J Clin Nutr* 2013; 97:1004-13.
- Grant WB. Role of solar UVB irradiance and smoking in cancer as inferred from cancer incidence rates by occupation in Nordic countries. *Dermatoendocrinol* 2012; 4:203-11.
- Lin SW, Wheeler DC, Park Y, Cahoon EK, Hollenbeck AR, Freedman DM, Abnet CC. Prospective study of ultraviolet radiation exposure and risk of cancer in the United States. *Int J Cancer* 2012; 131.
- Garland CF, French CB, Baggerly LL, Heaney RP. Vitamin D supplement doses and serum 25-hydroxyvitamin D in the range associated with cancer prevention. *Anticancer Res* 2011; 31:607-11.
- Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Koo J, Hood N. Prognostic effects of 25-hydroxyvitamin D levels in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:3757-63; PMID:19451439.
- Edward A. Shipton and Elspeth E. Shipton Vitamin D and Pain: Vitamin D and Its Role in the Aetiology and Maintenance of Chronic Pain States and Associated Comorbidities Pain Research and Treatment Volume, 2015.
- Gazerani P. et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, parallel trial of vitamin D3 supplementation in adult patients with migraine. *Curr Med Res Opin*. 2018.
- Makrani MH et al. Vitamin D and fibromyalgia: a meta-analysis/ *Korean J Pain* 2017 October; Vol. 30, No. 4: 250-257.
- Badsha H. et al. Myalgias or non-specific muscle pain in Arab or Indo-Pakistani patients may indicate vitamin D deficiency. *Clin. Rheumatol*. 2009, 28, 971–973.
- Matthana MH. The relation between vitamin D deficiency and fibromyalgia syndrome in women. *Saudi Med. J*. 2011, 32, 925–92.
- Abokrysha NT. Vitamin D deficiency in women with fibromyalgia in Saudi Arabia. *Pain Med*. 2012, 13, 452–458.
- Wepner F et al. Effects of vitamin D on patients with fibromyalgia syndrome: A randomized placebo-controlled trial. *Pain* 2014, 155, 261–268.
- Zadro J et al. Mapping the Association between Vitamin D and Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Pain Physician*. 2017 Nov;20(7):611-640. PMID: 29149142
- Brady SRE et al. Vitamin D supplementation may improve back pain disability in vitamin D deficient and overweight or obese adults. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2019 Jan;185:212-217.