



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΑΛΓΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΑΝΑΚΟΥΦΙΣΤΙΚΗ/ΠΑΡΗΓΟΡΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ»
ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ: ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΕΛΕΝΗ Μ. ΑΡΝΑΟΥΤΟΓΛΟΥ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

«Βιταμίνη D και πόνος»

υπό

Ζεμαδάνη Δημητρίου

Ορθοπαιδικού

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Αλγολογία και Ανακουφιστική/Παρηγορική Φροντίδα»

Λάρισα, 2023

Επιβλέπουσα: Πελαγία Χλωροπούλου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια
Αναισθησιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Πελαγία Χλωροπούλου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης
2. Αρναούτογλου Ελένη, Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. Νταλούκα Μαρία, Επιμελήτρια Β' Αναισθησιολογίας, Π.Π.Γ.Ν. Λάρισας

Αναπληρωματικό μέλος:

Πετσίτη Αργυρώ, Διευθύντρια Ε.Σ.Υ. Αναισθησιολόγος, Π.Π.Γ.Ν. Λάρισας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά: Vitamin D and pain

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την κα.Αρναούτογλου, Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, για την σύλληψη της ιδέας αυτού του μεταπτυχιακού προγράμματος που ξεπέρασε τις προσδοκίες μου και το όραμά της αυτό με έκανε πλουσιότερο σε γνώσεις, στοργικότερο προς τον χρονίως πάσχοντα πλησίον άνθρωπο και θερμότερο υποστηρικτή κάθε οργανωμένης προσπάθειας ανακουφιστικής φροντίδας στους ασθενείς στο τέλος της ζωής.

Επίσης, εκφράζω τις ευχαριστίες μου στην επιβλέπουσα καθηγήτριά μου, κα.Χλωροπούλου Πελαγία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε κατά την επιλογή του θέματος της διπλωματικής μου εργασίας καθώς και για την πολύτιμη καθοδήγηση και υποστήριξη που μου παρείχε καθ' όλη τη διάρκεια αυτής της προσπάθειας μέχρι την ολοκλήρωση της.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ στον καλό μου φίλο και συνάδελφο Κρομμύδα Γεώργιο για τις συμβουλές και τις ουσιαστικές παρατηρήσεις.

Τέλος, θέλω από τα βάθη της καρδιάς μου να ευχαριστήσω την σύζυγό μου Εύη και τα τέσσερά μας παιδιά για την υπομονή που επέδειξαν στην μείωση του χρόνου αγκαλιάς από μέρους μου. Θα επανορθώσω.....

Περίληψη

Εισαγωγή: Ο πόνος είναι μια δυσάρεστη αισθητηριακή και συναισθηματική εμπειρία που ενσαρκώνεται μέσω της αλγαισθησίας, η οποία κωδικοποιεί και επεξεργάζεται τα επιβλαβή ερεθίσματα μέσω του νευρικού συστήματος. Η βιταμίνη D είναι ένα πολύπλοκο λιπόφιλο μόριο το οποίο είτε συντίθεται στο δέρμα είτε προσλαμβάνεται μέσω της διατροφής και ακολουθεί μια πολύπλοκη διαδικασία μεταβολισμού, συμμετέχοντας σε πολλές διεργασίες για την εύρυθμη λειτουργία του οργανισμού.

Στόχος: Σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι να παρουσιάσει τα τελευταία επιστημονικά δεδομένα σχετικά την επίδραση της βιταμίνης D σε δύο κατηγορίες ασθενών, εκείνους που υποφέρουν από πόνο συσχετιζόμενο με τον καρκίνο και εκείνους που υποφέρουν από πόνο του μυοσκελετικού συστήματος.

Μεθοδολογία: Επικαιροποιημένη αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων (αγγλική γλώσσα) Pubmed και Google Scholar.

Αποτελέσματα: Σε σχέση με υγιείς μάρτυρες, οι ασθενείς που λαμβάνουν παρηγορητική φροντίδα εμφανίζουν πιο συχνά χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D στον ορό του αίματος και οι μελέτες υποδηλώνουν ένα θετικό ρόλο της βιταμίνης D στην ένταση και στη διαχείριση του πόνου, στη λήψη οπιοειδών, στον αριθμό των σημείων πόνου, τη λειτουργικότητα και την ποιότητα ζωής τους. Οι ασθενείς με μυοσκελετικό πόνο εμφάνισαν βελτίωση στην ένταση του πόνου και στη λήψη αναλγητικών, ενώ υποσχόμενα είναι τα αποτελέσματα και για τους ηλικιωμένους ασθενείς και τους πάσχοντες από ινομυαλγία. Δεν έχουν αναφερθεί παρενέργειες από τη χορήγησή της

Συμπεράσματα: Η επίδραση της βιταμίνης D στην ανακούφιση από τον πόνο ασθενών που λαμβάνουν παρηγορητική φροντίδα έχει μελετηθεί εκτενώς, με τα αποτελέσματα να υποδεικνύουν να κρίνονται ενθαρρυντικά, αν και δεν μπορούν ακόμα να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα. Χρειάζονται επιπλέον προοπτικές μελέτες με προσεκτικό ποσοτικό προσδιορισμό των επιπέδων της και συσχέτιση τους με το κλινικό αποτέλεσμα.

Λέξεις-Κλειδιά: Βιταμίνη D, πόνος, παθοφυσιολογία, παρηγορητική φροντίδα, μυοσκελετικό σύστημα

Abstract

Introduction: Pain is an unpleasant sensory and emotional experience, embodied through algesia, which encodes and processes noxious stimuli through the nervous system. Vitamin D is a complex lipophilic molecule that is either synthesized in the skin or absorbed through the diet and follows a complex metabolic process, participating in many processes for the proper functioning of the body.

Objective: The purpose of this review is to present the latest scientific data on the effect of vitamin D in two categories of patients, those suffering from cancer-related pain and those suffering from musculoskeletal pain.

Methodology: Update searching in Pubmed and Google Scholar databases (English language).

Results: Compared with healthy controls, palliative care patients more often have low serum vitamin D levels, and studies suggest a positive role for vitamin D in pain intensity and management, opioid intake, number of pain points, their functionality and quality of life. Patients with musculoskeletal pain showed improvement in pain intensity and analgesic intake, while the results are also promising for elderly patients and fibromyalgia sufferers. No side effects have been reported from its administration **Conclusions:** The effect of vitamin D on pain relief in palliative care patients has been extensively studied, with encouraging results, although definitive conclusions cannot yet be drawn. Further prospective studies with careful quantification of its levels and their correlation with clinical outcome are necessary.

Keywords: Vitamin D, pain, pathophysiology, palliative care, musculoskeletal system

Περιεχόμενα

Περίληψη	4
Abstract	5
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	7
1.Ιστορική αναδρομή πόνου	7
2. Σύντομη παρουσίαση θεωριών του πόνου	9
3.Ορισμός του πόνου	12
3.1 Ανατομία του πόνου	13
3.2 Ταξινόμηση πόνου	13
4. Βιταμίνη D	17
4.1 Ιστορία της βιταμίνης D.....	17
4.2 Σύνθεση, μεταβολισμός και λειτουργίες.....	19
4.3 Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί.....	22
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	26
5. Σκοπός-Μεθοδολογία	26
6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	28
6.1 Συσχέτιση βιταμίνης D και καρκινικού πόνου- μελέτες.....	28
6.2. Συσχέτιση βιταμίνης D και μυοσκελετικού πόνου- μελέτες	34
6.3 Σύνθεση αποτελεσμάτων	40
6.4 Θεραπευτική προσέγγιση ασθενών και δόσεις βιταμίνης D στον πόνο	45
7. Συμπεράσματα-προοπτικές.....	47
8. Βιβλιογραφία	48

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.Ιστορική αναδρομή πόνου

Παρόλο που η ιστορία του πόνου συνάδει με την ιστορία της ύπαρξης της ανθρωπότητας, η κατανόηση των μηχανισμών του απέχει πολύ ακόμη από το να γίνει επαρκής. Από το 1800 και μετά, ωστόσο, λόγω της ανάπτυξης των πειραματικών επιστημών, έχουν προκύψει ποικίλες διαφορετικές θεωρίες. Ωστόσο, οι υπάρχουσες θεωρίες του πόνου, είναι συνήθως κατάλληλες για την ερμηνεία ορισμένων μόνο πτυχών του και δεν είναι ακόμη ολοκληρωμένες

Στην Ανατολή, ο πόνος πρωτοεμφανίστηκε στην παραδοσιακή κινέζικη ιατρική πριν από 3.000 χρόνια και σύμφωνα με τα γραφόμενα, θεωρήθηκε ότι είναι αποτέλεσμα της μη ισορροπίας μεταξύ του yin και του yang. Η επικράτηση του yin έχει ως αποτέλεσμα το «κρύο», που προκαλεί βλάβη η οποία οδηγεί σε οίδημα, ενώ η επικράτηση του yang έχει ως αποτέλεσμα υπερθερμία που οδηγεί σε πόνο. Αυτή ήταν ίσως η πρώτη περιγραφή των σημείων και συμπτωμάτων του πόνου και της φλεγμονώδους αντίδρασης στην ιατρική βιβλιογραφία. Με βάση αυτή την αρχή, οποιαδήποτε θεραπεία του πόνου, επικεντρώνεται στην αποκατάσταση της ισορροπίας μεταξύ yin και yang ¹.

Στις δυτικές χώρες η περιγραφή του πόνου εμφανίστηκε για πρώτη φορά στα έπη του Ομήρου, περίπου τον 8ο αιώνα π.Χ. στην αρχαία Ελλάδα αλλά η ορολογία του ανάγεται περί τον 5^ο αιώνα π.Χ. και αποδίδεται στον Ιπποκράτη. Ωστόσο, μέχρι την περίοδο της Αναγέννησης (14^{ος}–17^{ος} αιώνας) ο εγκέφαλος δεν θεωρήθηκε ως το αισθητήριο όργανο για τον πόνο αν και η ιδέα αυτή είχε διατυπωθεί από διάφορους φιλοσόφους και γιατρούς όπως ο Πυθαγόρας (570–495 π.Χ.), ο Αναξαγόρας (500–428 π.Χ.), και ο Γαληνός (130–201) στην αρχαιότητα, και ο Αβικέννας (980–1037) στο Μεσαίωνα ¹.

Στις αρχές του 19ου αιώνα η ανάπτυξη των κλινικών μελετών αύξησε το ενδιαφέρον για τη μελέτη του πόνου, η οποία μέχρι εκείνη τη στιγμή παρέμενε στο πλαίσιο που προωθήθηκε από τον J.Müller και αργότερα τον M.vonFrey και τη «θεωρία της εξειδίκευσης», όπου ο πόνος είναι μια ανεξάρτητη αίσθηση με τη δική του ανεξάρτητη αισθητηριακή οδό. Στα μέσα του 19ου αιώνα, υπήρξε μια συζήτηση για το αν ο πόνος μπορούσε τελικά να αποφευχθεί ή αν θα έπρεπε να γίνει αποδεκτός ως κάτι προκαθορισμένο από τη μοίρα, το οποίο δεν το επιλέγει κανείς, αλλά ότι συμβαίνει ούτως ή άλλως ².

Προς τα τέλη του 19ου αιώνα, η έρευνα άρχισε να επικεντρώνεται σε υποδοχείς που ήταν ειδικοί για τον πόνο. Τα προηγμένα μικροσκόπια επέτρεψαν την αναγνώριση νευρικών δομών, οι οποίες ήταν πολύ διαφορετικές μεταξύ τους και ο Müller θεώρησε ότι αυτές οι δομές εξυπηρετούσαν πολύ διαφορετικές λειτουργίες. Την ίδια περίπου περίοδο, το έργο του A.Goldscheider συνέβαλε πολύ στην κατανόηση του πόνου καθώς πρότεινε μια διαφορετική θεωρία και έκανε την πρώτη αναφορά σε αυτό που σήμερα είναι γνωστό ως κεντρική ευαισθητοποίηση².

Στις αρχές του 20ου αιώνα, η έρευνα επικεντρώθηκε στους μηχανισμούς του πόνου μετατοπίζοντας την εστίαση από συγκεκριμένους υποδοχείς, μονοπάτια μετάδοσης και κεντρικά όργανα στον ρυθμό αγωγιμότητας των νευρικών ερεθισμάτων και τη σύνδεση μεταξύ ψυχικών διεργασιών και πόνου. Παράλληλα η εξέλιξη της ηλεκτροφυσιολογίας συνέβαλε στην κατανόηση ότι η διάδοση των νευρικών σημάτων εξαρτιόταν από αλλαγές στη διεγερσιμότητα και την αγωγιμότητα των νευρικών ινών. Έτσι, το 1965 οι R. Melzack και P.Wall περιέγραψαν για πρώτη φορά την «θεωρία της πύλης», σύμφωνα με την οποία υπάρχει πράγματι μια ξεχωριστή οδός στον νευρικό σύστημα για τον πόνο αλλά έχει πολλές και διαφορετικές συνάψεις που επιτρέπουν αφενός την ενημέρωση του εγκεφάλου αλλά και αφετέρου την δυνατότητά του να επιδρά και να τον τροποποιεί σε ένταση και σε διάρκεια. Η θεωρία της πύλης έχει γίνει αποδεκτή πλέον από τους περισσότερους σύγχρονους νευροφυσιολόγους και για πολλούς θεωρείται μια από τις μεγαλύτερες ανακαλύψεις του αιώνα².

2. Σύντομη παρουσίαση θεωριών του πόνου

Από την προηγηθείσα σύντομη ιστορική αναδρομή και τη χρονολογική τοποθέτηση της έναρξης της, φαίνεται πως υπάρχει ένα τεράστιο κληροδότημα θεωριών που έχουν διατυπωθεί ώστε να περιγραφούν οι μηχανισμοί που διέπουν την αντίληψη του πόνου. Κλείνοντας το εισαγωγικό μέρος, ωστόσο, θεωρείται σκόπιμη μια αναφορά στις 4 πιο επικρατούσες θεωρίες της ιστορικής εξέλιξης, οι οποίες αποτελέσαν τον ακρογωνιαίο λίθο κάθε φορά για την ανακατεύθυνση της εκάστοτε έρευνας προς τα νεότερα δεδομένα.

- **Θεωρία της εξειδίκευσης**

Το θεμελιώδες δόγμα της Θεωρίας της Ειδικότητας είναι ότι κάθε ερέθισμα, συνεπώς και ο πόνος, έχει το δικό του εξειδικευμένο υποδοχέα και νευρικούς αγωγούς οι οποίοι καταλήγουν σε ένα συγκεκριμένο κέντρο πόνου στον εγκέφαλο. Συνεπώς η διέγερση αυτών των υποδοχέων προκαλούν μόνο πόνο και οι νευρικές ίνες που άγουν τον πόνο δεν άγουν κανένα άλλο ερέθισμα ³.

- **Θεωρία της ισχύος**

Σύμφωνα με αυτή δεν υπάρχουν διακριτές οδοί για τα ερεθίσματα και ο αριθμός των παλμών στους νευρώνες είναι αυτός που καθορίζει την ένταση ενός ερεθίσματος. Οι νευρώνες συνάπτονται σε νευρώνες 2ης τάξης ευρείας δυναμικής περιοχής στο ραχιαίο κέρασ του νωτιαίου μυελού, όπου χαμηλά επίπεδα δραστηριότητας κωδικοποιούν αβλαβή ερεθίσματα και υψηλότερα επίπεδα δραστηριότητας κωδικοποιούν επιβλαβή ερεθίσματα. Συνεπώς, για να μπορέσει ένα ερέθισμα να γίνει αντιληπτό ως αλγογόνο θα πρέπει οι υποδοχείς να εκπολώσουν πάνω από μια συγκεκριμένη ένταση η οποία θα μεταφερθεί ως ερέθισμα πόνου προς τα ανώτερα νευρικά κέντρα ³.

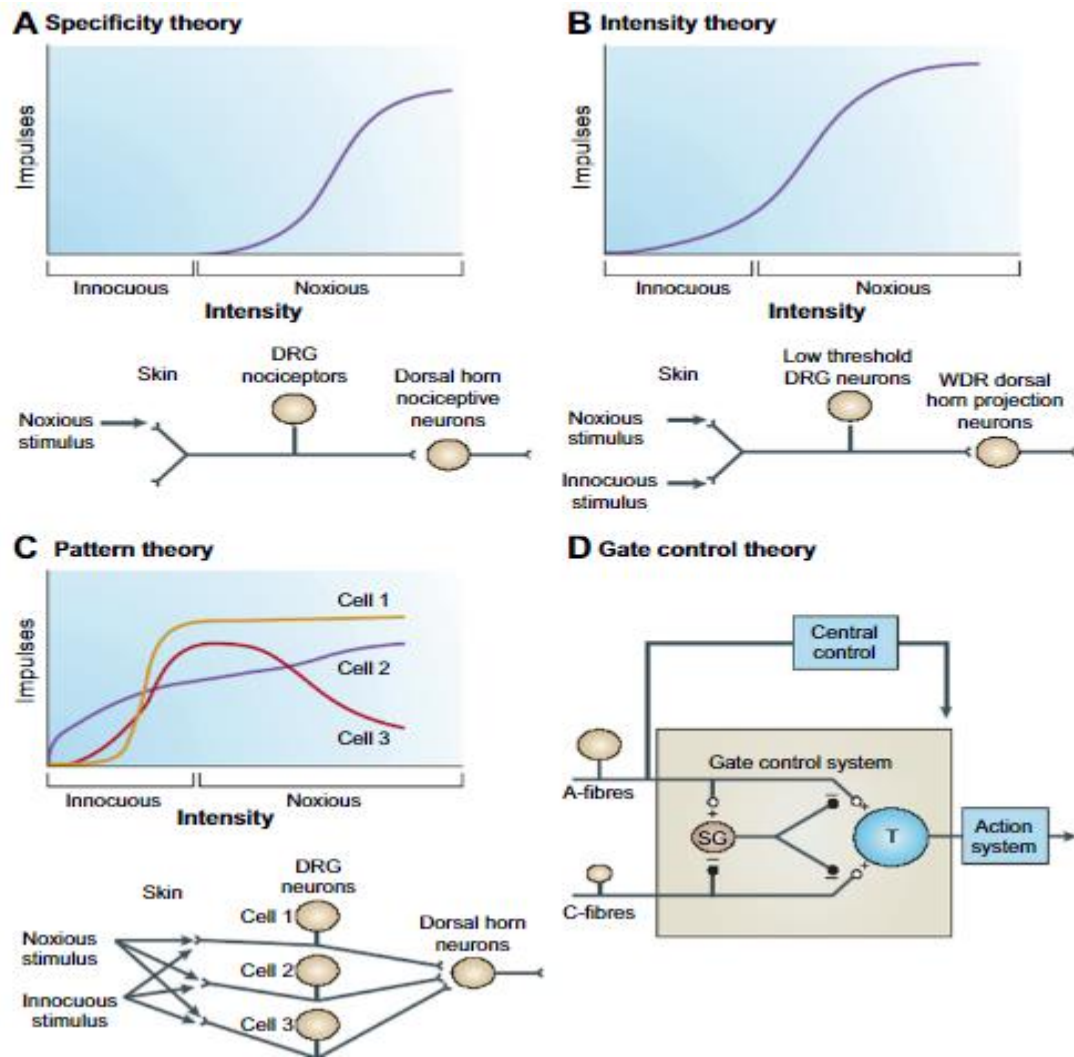
- **Θεωρία των προτύπων**

Αναφέρεται σε μια "ποσοτικοποίηση της αίσθησης". Αυτή η θεωρία αγνόησε τη θεωρία της εξειδίκευσης και της έντασης του πόνου και ανέφερε ότι οποιαδήποτε σωματική αίσθηση εμφανίζεται με ένα ειδικό και ιδιαίτερο σχέδιο νευρικής πυροδότησης και ότι το είδος της

πυροδότησης των περιφερικών νεύρων κωδικοποιεί τον τύπο του ερεθίσματος και την ένταση. Για να υποστηριχτεί αυτός ο ισχυρισμός, θεωρήθηκε ότι μια παραμόρφωση της νευρικής ίνας θα προκαλούσε την εκτόνωση των δυναμικών ενεργείας σε οποιαδήποτε νευρική ίνα και ότι η έντονη διέγερση οποιασδήποτε από αυτές τις νευρικές ίνες θα προκαλούσε την αντίληψη του πόνου ³.

- **Θεωρία της πύλης ελέγχου**

Σύμφωνα με αυτή, η εκπροσώπηση του πόνου στον εγκέφαλο επιτυγχάνεται μετά από επιτυχημένη μεταβίβαση του ερεθίσματος από το νευρικό σύστημα των οπίσθιων κεράτων του νωτιαίου μυελού, το οποίο μπορεί όχι μόνο να προάγει την αίσθηση του πόνου αλλά και να την καταστείλει. Η μετάδοση των αλγογόνων ερεθισμάτων δε γίνεται απευθείας από την περιφέρεια προς το κέντρο αλλά εξαρτάται από ένα σύστημα εξειδικευμένων νευρικών ινών που αποτελούν μέρος του κεντρικού νευρικού συστήματος και συσχετίζονται με γνωστικές και συναισθηματικές διεργασίες. Μέσω αυτών των διεργασιών ο εγκέφαλος έχει την δυνατότητα να αναγνωρίζει να αξιολογεί και να διαμορφώνει επιλεκτικά τα εισερχόμενα αλγογόνα ερεθίσματα. Όταν το εισερχόμενο ερέθισμα περάσει τη πύλη ελέγχου τότε ενεργοποιούνται νευρικές περιοχές που ενεργοποιούν συγκεκριμένα πρότυπα συμπεριφοράς που χαρακτηρίζονται από τις παλαιότερες επώδυνες εμπειρίες του ατόμου ³.



Εικόνα 1. Διαγράμματα αναπαράστασης των θεωριών του πόνου που περιγράφηκαν παραπάνω³.

3.Ορισμός του πόνου

Η διεθνής ένωση για τη μελέτη του πόνου (IASP) ορίζει τον πόνο ως «μια δυσάρεστη αισθητηριακή και συναισθηματική εμπειρία που συσχετίζεται με πραγματική ή πιθανή βλάβη ιστού ή περιγράφεται με όρους τέτοιας βλάβης». Αυτός ο ορισμός έχει γίνει ευρέως αποδεκτός από επαγγελματίες υγείας και ερευνητές στον τομέα του πόνου και υιοθετήθηκε από αρκετούς επαγγελματικούς, κυβερνητικούς και μη οργανισμούς, συμπεριλαμβανομένου και του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας και συνοδεύεται από τις εξής παρατηρήσεις:

- Ο πόνος είναι πάντα μια προσωπική εμπειρία που επηρεάζεται από βιολογικούς, ψυχολογικούς και κοινωνικούς παράγοντες.
- Ο πόνος και η αλγαισθησία είναι διαφορετικά φαινόμενα. Ο πόνος δεν οφείλεται αποκλειστικά σε δραστηριότητα των αισθητήριων νευρώνων.
- Τα άτομα μαθαίνουν την έννοια του πόνου μέσα από τις εμπειρίες της ζωής τους.
- Η αναφορά ενός ατόμου για μια εμπειρία ως επίπονη θα πρέπει να γίνεται σεβαστή.
- Παρόλο που ο πόνος συνήθως εξυπηρετεί έναν προσαρμοστικό ρόλο, μπορεί να έχει δυσμενείς επιπτώσεις στη λειτουργικότητα και την κοινωνική και ψυχολογική ευεξία.
- Η λεκτική περιγραφή είναι μόνο μία από τις πολλές συμπεριφορές έκφρασης πόνου.
- Η αδυναμία επικοινωνίας δεν αναιρεί την πιθανότητα ότι ένα έμβιο ον βιώνει πόνο 4.

Η προσπάθεια κατανόησης του πόνου αντιπροσωπεύει μια από τις παλαιότερες προκλήσεις στην ιστορία της ιατρικής. Ο πόνος έχει πολύτιμο ρόλο ως σύμπτωμα και ως εκ τούτου, ως πολύτιμο εργαλείο. Ένα σημαντικό βήμα προόδου στον επιστημονικό χαρακτηρισμό του πόνου έγινε με τον ορισμό από τον Sherrington ως «το φυσικό συμπλήρωμα ενός επιτακτικού, προστατευτικού αντανεκλαστικού» ⁵.

Ο πόνος ως υποκειμενική εμπειρία, δεν μπορεί να μετρηθεί εύκολα. Είναι αποτέλεσμα μιας σύνθετης αλληλεπίδρασης μεταξύ συστημάτων σηματοδότησης, της διαμόρφωσης από ανώτερα κέντρα και της μοναδικής αντίληψης του ατόμου. Η περιγραφή του ως «εμπειρία» τον διαχωρίζει από την «αίσθηση του πόνου- την αλγαισθησία» που αναφέρεται στη νευρική διαδικασία που περιλαμβάνει τη μεταγωγή και τη μετάδοση ενός επιβλαβούς ερεθίσματος στον εγκέφαλο μέσω μιας νευρικής οδού ⁶.

3.1 Ανατομία του πόνου

Ο πόνος είναι μια αισθητηριακή και συναισθηματική εμπειρία που είναι προσωπική και μοναδική για ένα άτομο. Η αλγαισθησία διαφέρει από τον πόνο και λαμβάνει υπόψη τη νευρωνική διαδικασία κωδικοποίησης και επεξεργασίας των επιβλαβών ερεθισμάτων. Τα ανατομικά επιβλαβή ερεθίσματα μετατρέπονται από τους υποδοχείς πόνου σε ένα ηλεκτρικό σήμα που μεταφέρεται από νευρώνες πρώτης τάξης στο ραχιαίο κέρασ του νωτιαίου μυελού. Από τον νωτιαίο μυελό οι νευρώνες δεύτερης τάξης προβάλλουν στις μέχρι τον θάλαμο μέσω δύο οδών μεταφοράς του επώδυνου ερεθίσματος, το νωτιοθαλαμικό και το νωτιοδικτυοθαλαμικό δεμάτιο, και μεταφέρουν το αίσθημα του πόνου μέχρι τον εγκέφαλο, όπου τα σήματα επεξεργάζονται από τον θάλαμο και αποστέλλονται στον φλοιό. Οι νευρώνες τρίτης τάξης συνεχίζουν στα ανώτερα εγκεφαλικά κέντρα, όπου προβάλλουν σε ένα μεγάλο αριθμό υποφλοιωδών και φλοιωδών σχηματισμών όπως οι αμυγδαλοειδείς πυρήνες, ο φλοιός της νήσου του Reil και ο φλοιός της αγκιστρωτής έλικας (μεταιχμιακό σύστημα) εξασφαλίζουν την αναγνώριση της πληροφορίας, την συναισθηματική απάντηση στον πόνο καθώς και τις μεταβολές της συμπεριφοράς. Δεν υπάρχει κάποιο γνωστό πρωτογενές κέντρο επεξεργασίας πόνου στον εγκέφαλο, αλλά αντίθετα ενεργοποιούνται πολλαπλές διαφορετικές περιοχές και αλληλεπιδρούν ως απόκριση σε επιβλαβή ερεθίσματα.⁷

Στη διαδικασία συμμετέχουν και διάφοροι νευρομεταβιβαστές, με το γλουταμινικό να αποτελεί τον κύριο διεγερτικό νευρομεταβιβαστή, τόσο στις αισθητικές ίνες πρώτης τάξης όσο και στους διάμεσους διεγερτικούς νευρώνες. Το απελευθερούμενο γλουταμινικό δρα τόσο στους ιοντικούς υποδοχείς AMPA και NMDA, όσο και στους μετατρεπτικούς υποδοχείς⁸.

3.2 Ταξινόμηση πόνου

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, τα πιο συνήθη συστήματα ταξινόμησης του πόνου περιλαμβάνουν την ανατομική του εντόπιση, την αιτιολογική του προέλευση, τη διάρκεια και την παθοφυσιολογία του⁹.

- **Ανατομική εντόπιση**

Η ανατομική ταξινόμηση του πόνου χρησιμοποιείται για να προσδιοριστεί σε ποιο σημείο του σώματος αισθάνεται πόνο ο ασθενής και είναι το πρώτο βήμα κατά την αξιολόγηση του

πόνου. Ο σωματικός πόνος εντοπίζεται στην περιοχή της κάκωσης και οφείλεται σε υποδοχείς πόνου που ενεργοποιούνται στους μύες, το δέρμα, τις αρθρώσεις, τους συνδέσμους και τους τένοντες. Αντίθετα, ο σπλαχνικός πόνος εντοπίζεται στα εσωτερικά όργανα, και είναι πιο δύσκολο να εντοπιστεί λόγω της χαμηλής πυκνότητας των αλγοϋποδοχέων στα σπλάχνα ¹⁰.

- **Διάρκεια**

Αυτό το σύστημα ταξινόμησης αντιπροσωπεύει τη διάρκεια του χρόνου που ο ασθενής βιώνει τον πόνο, με τις δύο βασικές υποκατηγορίες να είναι ο οξύς και ο χρόνιος πόνος. Ωστόσο, η αμερικανική ένωση νοσηλευτών- ANA υποδιαιρεί τη διάρκεια περαιτέρω σε 3 κατηγορίες: τον οξύ πόνο, το χρόνιο και τον επεισοδιακό.

Ο οξύς πόνος αντιπροσωπεύει βραχυπρόθεσμο πόνο που υποχωρεί μέσα σε 3 έως 6 μήνες. Συχνά συσχετίζεται με τραυματισμό και λειτουργεί ως προειδοποιητικό σημείο. Είναι επιτακτική ανάγκη οι επαγγελματίες υγείας να προσπαθούν να έχουν βέλτιστα αποτελέσματα διαχείρισης του πόνου, επειδή ο οξύς πόνος που επιμένει μπορεί να μετατραπεί σε χρόνιο πόνο λόγω μεταβολών που προκαλούν περιφερική και κεντρική ευαισθητοποίηση αλλά και λόγω γενετικών και ψυχολογικών παραγόντων σημείο ¹¹. Ωστόσο, ο οξύς πόνος τις περισσότερες φορές υποχωρεί μετά από φαρμακολογική παρέμβαση και θεραπεία της υποκείμενης αιτίας ¹².

Ο χρόνιος πόνος ορίζεται ως ο συνεχής ή διακοπτόμενος πόνος που συνεχίζεται μετά το αναμενόμενο για την επούλωση των ιστών χρονικό διάστημα. Αναφέρεται σε μία μακροχρόνια κατάσταση, άνω των τριών μηνών και συνδέεται συνήθως με διάφορες ασθένειες επηρεάζοντας σημαντικά και την ποιότητα ζωής των ασθενών ¹¹.

Ο επεισοδιακός ή υποτροπιάζων πόνος εμφανίζεται κατά διαστήματα για μεγάλο χρονικό διάστημα με ενδιάμεσα διαστήματα χωρίς πόνο. Τέλος διακρίνεται ο παροξυσμικός πόνος που περιγράφει ένα επεισόδιο έξαρσης πόνου (π.χ. οξύς πόνος σε έδαφος χρόνιου πόνου) και ο πόνος στο τέλος της δόσης που εμφανίζεται όταν τα επίπεδα των φαρμάκων στο αίμα μειώνονται ¹³.

- **Ένταση**

Η ένταση είναι ένα από τα πιο σχετικά χαρακτηριστικά του πόνου, το οποίο συχνά

καθοδηγεί και την επιλογή των θεραπευτικών επιλογών. Για τη μέτρηση της έντασης χρησιμοποιούνται διαφορετικές μέθοδοι, με τις Αριθμητικές Κλίμακες Αξιολόγησης (NRS) να είναι μία από τις πιο συχνές. Έχουν γίνει αρκετές προσπάθειες ταξινόμησης των ασθενών ανάλογα με την ένταση του πόνου τους, για κλινικούς και ερευνητικούς σκοπούς. Μία από τις ταξινομήσεις που χρησιμοποιείται και για τους δύο αυτούς σκοπούς προσδιορίζει τρεις κατηγορίες πόνου ανάλογα με τα επίπεδα σοβαρότητας του πόνου: ήπιο (NRS 1-4), μέτριο (5-6) και σοβαρό (7-10). Ωστόσο, η ένταση του πόνου πρέπει να αποτελεί μέρος μιας συνολικής αξιολόγησης και θα πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη στα μεμονωμένα χαρακτηριστικά του ασθενούς, όπως η ηλικία, η γνωστική λειτουργία και οι ψυχολογικές πτυχές ¹⁴.

Η ένταση του πόνου μπορεί να μετρηθεί και μέσω άλλων μεθόδων, όπως οι οπτικές και οι περιγραφικές κλίμακες. Το Εθνικό Ινστιτούτο Ελέγχου Πόνου αναγνωρίζει ως εργαλεία μέτρησης την κλίμακα Wong-BakerFacesPainScale, την αριθμητική κλίμακα αξιολόγησης πόνου 0 έως 10, τη λεκτική κλίμακα έντασης πόνου, την κλίμακα νευροπαθητικού πόνου, τη διαφορική κλίμακα περιγραφής και την οπτική αναλογική κλίμακα ¹¹.

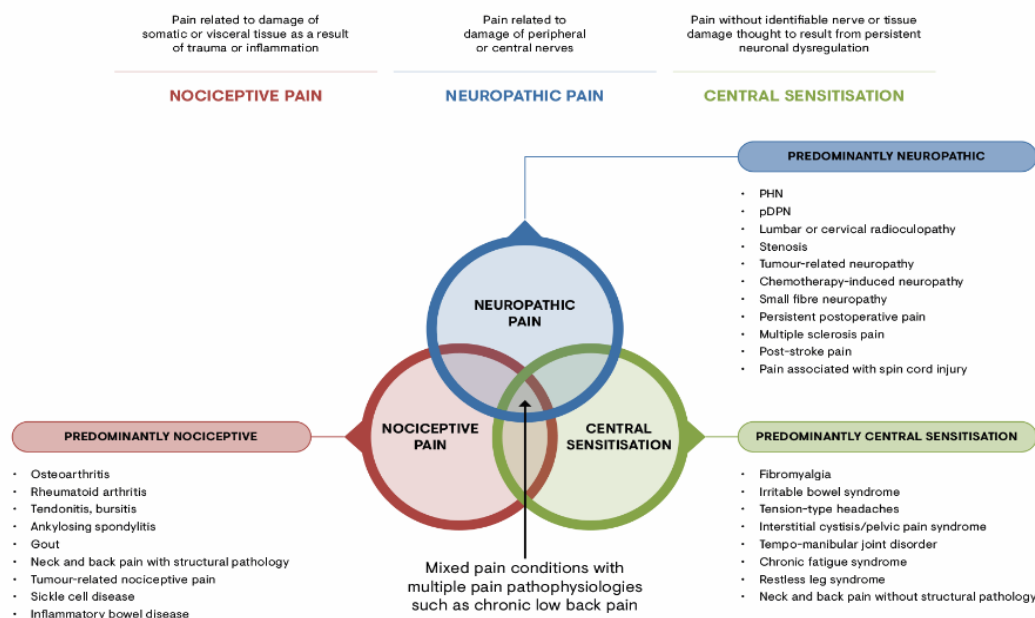
- ***Την παθοφυσιολογία***

Οι δύο κύριες κατηγορίες πόνου με βάση την παθοφυσιολογία είναι ο αλγαισθητικός και ο νευροπαθητικός πόνος.

Ο αλγαισθητικός πόνος ορίζεται ως πόνος από πραγματική ή απειλούμενη βλάβη σε μη νευρικό ιστό που διεγείρει τους αλγουποδοχείς. Αποτελεί μια φυσιολογική σωματική απάντηση σε κάποιο τραύμα ή φλεγμονή και υποδιαιρείται σε σωματικό και σπλαχνικό οι οποίοι αναλύθηκαν προηγουμένως. Ο πόνος που συνδέεται με τη φλεγμονώδη απόκριση θεωρείται ως φυσιολογικός καθώς βοηθά στην διαδικασία της επούλωσης.

Ο νευροπαθητικός πόνος προκύπτει από μη φυσιολογική νευρική δραστηριότητα και οφείλεται σε βλάβη δομών ή προσβολή του σωματοαισθητικού νευρικού συστήματος από άλλες ασθένειες. Μπορεί να χωριστεί περαιτέρω σε 3 υποομάδες: τον μεσολαβούμενο από το συμπαθητικό σύστημα, από το περιφερικό νευρικό σύστημα και από το κεντρικό νευρικό σύστημα (sympathetically mediated, peripheral, or central). Τα συμπτώματα του νευροπαθητικού πόνου περιλαμβάνουν τροποποίηση της αντίληψης του πόνου και αλλοιωμένες αισθήσεις, συμπεριλαμβανομένου του μουδιάσματος, ή της αίσθησης καύσου ¹⁵.

Σύμφωνα με τις τελευταίες επιστημονικές εξελίξεις, το 2016 προτάθηκε και μία τρίτη κατηγορία σε αυτή την ταξινόμηση, η οποία επιβεβαιώθηκε από το συμβούλιο του IASP το 2017 και πρόκειται για τον αλγοπλαστικό πόνο – Nociplasticpain. Η ορολογία αυτή δημιουργήθηκε για καλύψει μία γκριζα ζώνη ενδιάμεσα των δύο παραπάνω όρων και αναφέρεται στην αντίληψη πόνου χωρίς διέγερση των αλγαισθητικών υποδοχέων. Προκαλεί αναδιαμόρφωση της λειτουργίας του κεντρικού νευρικού συστήματος και αυξημένη ευαισθησία των προσαγωγών ινών και ορίζεται ως «πόνος που προκύπτει από αλλοιωμένη αίσθηση, παρόλο που δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις πραγματικής ιστικής βλάβης, προκαλώντας την ενεργοποίηση περιφερικών αλγοϋποδοχέων ή ενδείξεις ασθένειας ή βλάβης του σωματοαισθητικού συστήματος που προκαλεί τον πόνο»¹⁶.



Εικόνα 2. Οι 3 κύριοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί του πόνου (η ορολογία centralsensitization αντιστοιχεί στην ορολογία αλγοπλαστικός πόνος του κειμένου) (<https://www.change-pain.co.uk/pain-basics/pathophysiology>).

4. Βιταμίνη D

4.1 Ιστορία της βιταμίνης D

Πριν από τον εικοστό αιώνα, ήταν αδύνατο να περιγραφούν τα στοιχεία μιας διατροφής που θα μπορούσε να υποστηρίξει την επιβίωση, την ανάπτυξη και την αναπαραγωγή των ανώτερων ζώων. Η ανακάλυψη της βιταμίνης A από τους McCollum και Davis το 1913 εγκαινίασε μια νέα εποχή, στην οποία περιλαμβάνεται και η ανακάλυψη της βιταμίνης D, η οποία παράγεται από το δέρμα μετά από έκθεση στο υπεριώδες φως ¹⁷.

Εκείνη την εποχή, ο SirEdwardMellanby στη Μεγάλη Βρετανία είχε δείξει μεγάλο ενδιαφέρον με την εξαιρετικά υψηλή συχνότητα εμφάνισης ραχίτιδας στο Ηνωμένο Βασίλειο και ειδικά στη Σκωτία. Επηρεασμένος από τη δουλειά του McCollum αποφάσισε ότι η ραχίτιδα μπορεί να είναι μια ασθένεια διατροφικής ανεπάρκειας. Χρησιμοποίησε πολύ έξυπνα τη διατροφή που κατανάλωνε ο Σκωτσέζικος πληθυσμός και τάζε με αυτό σκυλιά που τυχαία κράτησε και μακριά από το φως του ήλιου. Καθώς και αυτά ανέπτυξαν ραχίτιδα, η οποία ήταν πανομοιότυπη με την ανθρώπινη ασθένεια, ο SirMellanby χορήγησε μωρουνέλαιο το οποίο βελτίωσε την έκβαση της ασθένειας και επομένως υπέθεσε πως η βιταμίνη A ήταν υπεύθυνη για την πρόληψη της ραχίτιδας ¹⁸.

Ο McCollum, παρακολουθούσε αυτό το εύρημα και αποφάσισε να δοκιμάσει την υπόθεση για το εάν η βιταμίνη A ήταν υπεύθυνη για τη θεραπεία της ραχίτιδας. Αφού κατέστρεψε τη βιταμίνη A του μωρουνέλαιου, διαπίστωσε ότι αυτό το παρασκεύασμα διατήρησε την ικανότητα να θεραπεύει τη ραχίτιδα στα σκυλιά, καταλήγοντας σωστά στο συμπέρασμα ότι ο παράγοντας που θεραπεύει τη ραχίτιδα είναι μια νέα βιταμίνη, την οποία ονόμασαν βιταμίνη D, καθώς ήταν η τέταρτη σε σειρά βιταμίνη που είχε ανακαλυφθεί. Ωστόσο, ακόμη δεν είχε γίνει αντιληπτό ότι, σε αντίθεση με τις άλλες βιταμίνες, η βιταμίνη D μπορεί να συντεθεί από τον άνθρωπο μέσω της έκθεσης στο υπεριώδες φως ¹⁹.

Αν και η ιδέα της βιταμίνης D πλέον ήταν πολύ ξεκάθαρη, η πραγματική αναγνώριση της δομής της δεν επρόκειτο να πραγματοποιηθεί παρά το 1932 όταν οι Askewetal. μπόρεσαν να απομονώσουν τη βιταμίνη D2 μετά από ακτινοβολήση ενός μείγματος εργοστερόλης. Έτσι, η βιταμίνη D2 αποδείχθηκε ότι ήταν η πρώτη βιταμίνη D που απομονώθηκε και ταυτοποιήθηκε. Το 1935, απομονώθηκε από τον Windausetal., η 7-δεϋδροχοληστερόλη και το 1937 η βιταμίνη D3, που είναι η φυσική μορφή της βιταμίνης D που σχηματίζεται στο

δέρμα ως αποτέλεσμα της υπεριώδους ακτινοβολίας της 7-δεϋδροχοληστερόλης ²⁰. Στη δεκαετία του 1960, υπήρξε σημαντική διαμάχη για το κατά πόσο οι λειτουργίες της βιταμίνης D πραγματοποιούνται από την ίδια τη βιταμίνη ή από πιθανούς μεταβολίτες της. Μετά από έντονη προσπάθεια 10 ετών για τη μελέτη του μεταβολισμού της χρησιμοποιώντας χημικά συντιθέμενες ραδιενεργές εκδόσεις της βιταμίνης D2 και της βιταμίνης D3, αποδείχθηκε ότι πραγματοποιεί τις δράσεις της χωρίς να χρειάζεται πρώτα να μεταβολιστεί ¹⁴.

Αυτό έθεσε στη συνέχεια το ερώτημα εάν η βιταμίνη D είναι αληθινή βιταμίνη ή αν παράγεται φυσιολογικά στο δέρμα και δεν βρίσκεται σε φυσικές τροφές. Αν και υποτέθηκε ότι η βιταμίνη D3 προκύπτει στο δέρμα μέσω της ακτινοβολίας της 7-δεϋδροχοληστερόλης, αυτό δεν αποδείχθηκε μέχρι το 1978 όταν οι Esveltetal. απομόνωσαν και ταυτοποίησαν τη βιταμίνη D3 με φασματομετρία μάζας ²¹.

Μετά από αυτές τις αξιοσημείωτες ανακαλύψεις, η ραχίτιδα απαλείφθηκε από μείζον ιατρικό πρόβλημα ακολούθησαν διάφορες προσπάθειες κατανόησης του μεταβολισμού αυτού του στεροειδούς και της σύνδεσής του με την ίαση της ραχίτιδας και της οστεομαλακίας ²¹. Αφού διαπιστώθηκε η τεράστια σημασία της βιταμίνης D για την υγεία των ανθρώπων, το επόμενο βήμα ήταν από τις βιομηχανίες γάλακτος, που προκειμένου να κάνουν πιο ελκυστικά τα προϊόντα τους για το αγοραστικό κοινό, τα ενίσχυσαν με βιταμίνη D. Το 1940 περίπου η τακτική αυτή απέκτησε μεγαλύτερη απήχηση, καθώς υιοθετήθηκε και από άλλες βιομηχανίες τροφίμων (γαλακτοκομικών, ψωμιού, δημητριακών). Η βιομηχανική παραγωγή της βιταμίνης D για αυτούς τους σκοπούς εξαρτιόταν από την διαθεσιμότητα της 7-διυδροχοληστερόλης, που λαμβανόταν από το δέρμα των ζώων (αγελάδες, χοίροι, πρόβατα) με περίπλοκες χημικές μεθόδους, κρυσταλλοποιούνταν και ακτινοβολούνταν για να παραχθεί το τελικό προϊόν της βιταμίνης D. Τα τελευταία χρόνια, μετά από παρέμβαση του FDA, όλα τα γάλατα που κυκλοφορούν στις Η.Π.Α. περιέχουν 400 IU βιταμίνης D που προέρχεται είτε από το δέρμα αγελάδων, είτε από βιοχημικά εργαστήρια. Είναι αδύνατον να διαπιστώσει κάποιος με βιοχημικές μεθόδους, με ποιον από τους δύο τρόπους προέρχεται η βιταμίνη D που περιέχεται στο γάλα, ενώ ούτε ο παραγωγός είναι υποχρεωμένος να το αναφέρει ²⁰.

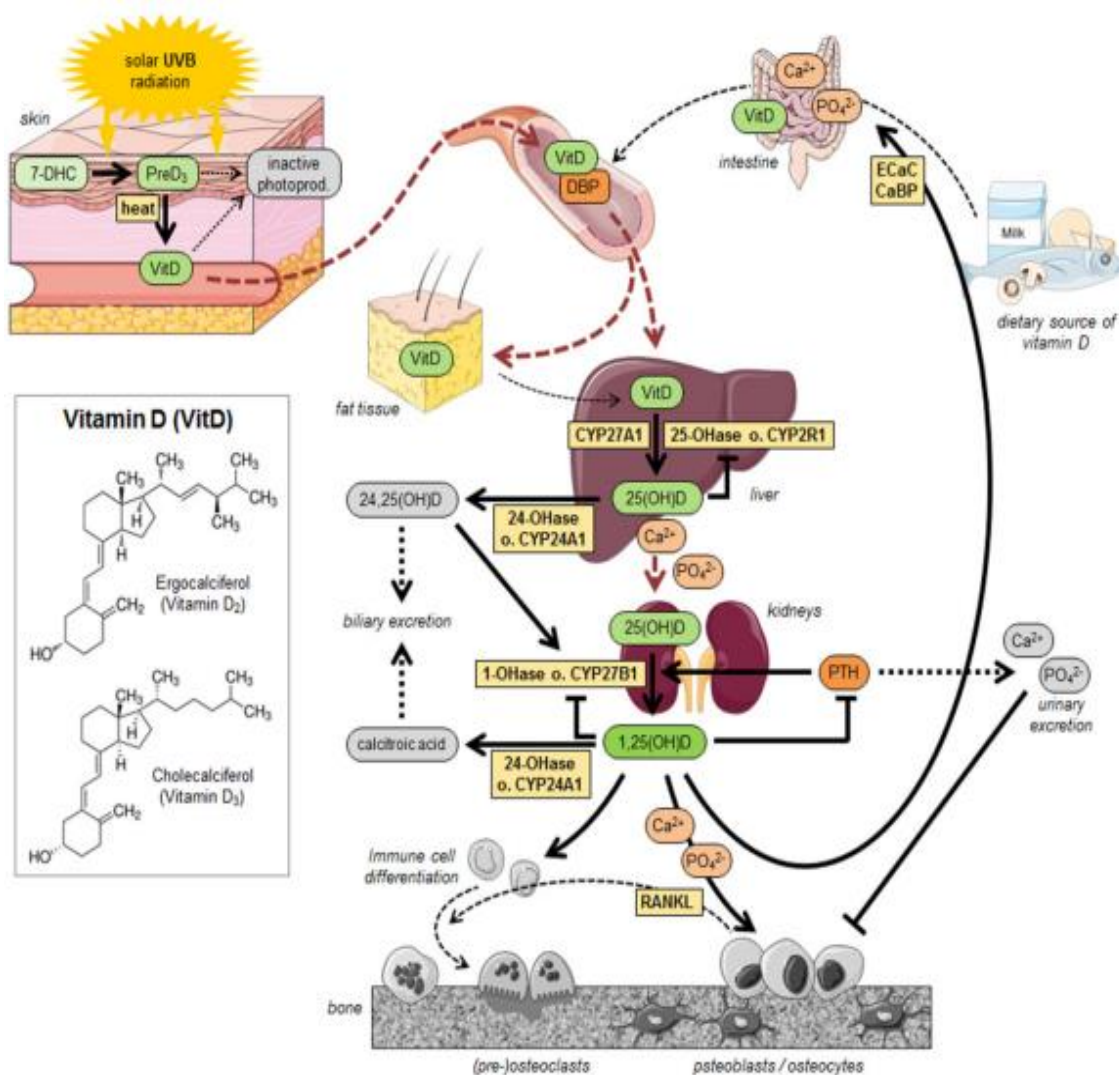
4.2 Σύνθεση, μεταβολισμός και λειτουργίες

Η βιταμίνη D είναι ένα πολύπλοκο λιπόφιλο μόριο το οποίο είτε συντίθεται στο δέρμα είτε προσλαμβάνεται στον οργανισμό μέσω της διατροφής. Ωστόσο, ως κύρια πηγή θεωρείται η δερματική του σύνθεση κατά την έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία. Παρουσία του ηλιακού φωτός, η 7-δεϋδροχοληστερόλη του δέρματος ενεργοποιείται λόγω απορρόφησης του υπεριώδους φωτός από τον 5,7-διεν-διπλό δεσμό του B δακτυλίου του πυρήνα των στερολών, με αποτέλεσμα να ισομεριστεί και να σχηματίσει τις πιο σταθερές s-trans και s-cis προβιταμίνες D₃. Υπό την επίδραση της θερμότητας, αυτή μετατρέπεται αμέσως σε βιταμίνη D₃ (χοληκαλσιφερόλη) ²².

Το μικρότερο μέρος της βιταμίνης D, προσλαμβάνεται από τη διατροφή μαζί με ασβέστιο και φωσφορικά άλατα. Η εργοκαλσιφερόλη (βιταμίνη D₂) βρίσκεται ιδιαίτερα σε φυτικά προϊόντα, ενώ η χοληκαλσιφερόλη (βιταμίνη D₃) περιέχεται κυρίως σε ζωικά προϊόντα ²³.

Καθώς κυκλοφορεί στο αίμα, η βιταμίνη D και οι μεταβολίτες της συνδέονται με την πρωτεΐνη DBP, η οποία τη μεταφέρει στο ήπαρ όπου και μεταβολίζεται από τα ένζυμα της D-25-υδροξυλάσης, επίσης γνωστά ως κυτόχρωμα P450 (CYP)2R1 και CYP27A1. Το προϊόν του μεταβολισμού, η βιολογικά ανενεργή μορφή 25-υδροξυβιταμίνη D (25(OH)D), μεταφέρεται στους νεφρούς για περαιτέρω μεταβολισμό.

Πιο συγκεκριμένα, ακολουθεί η υδροξυλίωση της 25(OH)D σε 1,25(OH)₂D (1,25-διυδροξυβιταμίνη D ή καλσιτριόλη) από το ένζυμο 25-υδροξυβιταμίνη D-1-υδροξυλάση γνωστό και ως CYP27B1 ²⁴. Η συσσώρευση τόσο της 25(OH)D όσο και της 1,25(OH)₂D μπορεί να λειτουργήσει ως αρνητικός μηχανισμός ανάδρασης για το μεταβολισμό της βιταμίνης D₃, με την αναστολή του ενζύμου 25-OHάσης (CYP2R1) και της 1-OHάσης (CYP27B1). Για να αποφευχθεί αυτό, η υπερβολική ποσότητα 25(OH)D και 1,25(OH)₂D μεταβολίζονται από το ένζυμο CYP24A1 ώστε να διευκολυνθεί η χολική απέκκριση των προϊόντων (24,25-υδροξυβιταμίνη D/ 24,25(OH)D ή καλσιτροϊκό οξύ). Επιπλέον, η λιπόφιλη βιταμίνη D μπορεί να αποθηκευτεί στον λιπώδη ιστό, αλλά η επίδραση της βιταμίνης D στα λιποκύτταρα δεν έχει ακόμη αποκρυπτογραφηθεί ²⁵. Η ενεργή πλέον βιταμίνη D συνδέεται με τον υποδοχέα της βιταμίνης D (VDR), ο οποίος ρυθμίζει μεγάλο αριθμό γονιδίων ²⁶.



Εικόνα 3. Σχηματική αναπαράσταση της παραγωγής και του μεταβολισμού της βιταμίνης D. Η βιταμίνη D παράγεται είτε με δερματική σύνθεση είτε με διαιτητική πρόσληψη. Η κυκλοφορία του αίματος τη μεταφέρει στο συκώτι, όπου αλλάζει η χημική της δομή αλλάζει λόγω υδροξυλίωση. Στη συνέχεια αποστέλλεται στους νεφρούς για περαιτέρω υδροξυλίωση. Τελικά, ο ενεργός μεταβολίτης 1,25(OH)D κυκλοφορεί στο σώμα ώστε να επιτελέσει τις διάφορες λειτουργίες

(<https://ir.lib.uth.gr/xmlui/bitstream/handle/11615/51875/19116.pdf?sequence=1&isAllowed=y>).

Τα τελευταία χρόνια, έχει γίνει φανερό ότι η βιταμίνη D, όπως και άλλες ορμόνες, επηρεάζει ένα ευρύ φάσμα λειτουργιών και διεργασιών στο σώμα. Τα επαρκή επίπεδα βιταμίνης D είναι σημαντικά όχι μόνο για έναν υγιή σκελετό αλλά και για την ομοιόσταση του ασβεστίου ²⁷. Η καλσιτριόλη (μεταβολίτης 24,25-(OH)₂-D₃) εμπλέκεται στην επιμετάλλωση των οστών και τα αυξημένα επίπεδα στον ορό σε συνδυασμό με αυξημένα επίπεδα του ιονισμένου ασβεστίου προκαλούν μείωση της παραγωγής της PTH, μέσω ενός μηχανισμού ανάδρασης, έμμεσου ή άμεσου. Η έμμεση ρύθμιση οφείλεται στην ανασταλτική επίδραση των αυξημένων επιπέδων ιόντων ασβεστίου στην έκκριση της PTH. Η άμεση ρύθμιση οφείλεται στη μείωση της μεταγραφής του γονιδίου της παραθυροειδούς ορμόνης από την καλσιτριόλη και επηρεάζοντας τη ρυθμιστική περιοχή του γονιδίου της PTH ²⁸.

Είναι υπεύθυνη για ένα υγιές ανοσοποιητικό σύστημα. Για παράδειγμα, η βιταμίνη D είναι ισχυρός επαγωγέας αντιμικροβιακών πεπτιδίων (AMPs) σε επιφάνειες του βλεννογόνου και σε κύτταρα του ανοσοποιητικού. Τα AMPs αποτελούν την «πρώτη γραμμή άμυνας» για την εισβολή βακτηρίων και ιών στις επιφάνειες του βλεννογόνου, συμπεριλαμβανομένου και της αναπνευστικής οδού²⁷. Σε μια μετα-ανάλυση που περιλαμβάνει 25 τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές, 11.321 συμμετεχόντων, τα συμπληρώματα βιταμίνης D αποδείχθηκε ότι μειώνουν τον αριθμό των λοιμώξεων της αναπνευστικής οδού ²⁹. Αυτή η μετα-ανάλυση έδειξε επίσης ότι η προστατευτική δράση της βιταμίνης D ήταν πιο έντονη σε ασθενείς με επίπεδα ορού 25-OHD κάτω από 25 nmol/L. Εκτός από την επαγωγή των AMPs, η βιταμίνη D επηρεάζει επίσης τις αποκρίσεις των T-κυττάρων και καταστέλλει τη φλεγμονή ³⁰.

Η βιταμίνη D έχει αντιφλεγμονώδη δράση στον οργανισμό μειώνοντας την απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτοκινών και καταστέλλοντας τις αποκρίσεις των T-κυττάρων ²⁷. Σε συνθήκες ανεπάρκειας βιταμίνης D, το ανοσοποιητικό σύστημα θα ευνοήσει περισσότερο φλεγμονώδης ανοσοαπόκριση που περιλαμβάνει κύτταρα Th1 και Th17 αντί για Th2 και T ρυθμιστικά κύτταρα ³⁰. Αντίθετα, τα επαρκή επίπεδα βιταμίνης D οδηγούν σε λιγότερη φλεγμονή και χαμηλότερα επίπεδα φλεγμονωδών κυτοκινών και προσταγλανδινών. Πράγματι, έχει αναφερθεί ανεπάρκεια βιταμίνης D ως παράγοντα κινδύνου για διάφορες μορφές φλεγμονωδών ασθενειών, όπως οι ρευματικές παθήσεις ³¹ και η σκλήρυνση κατά πλάκας. Έχουν προταθεί επιδράσεις της βιταμίνης D τόσο στις αποκρίσεις των B- και των T-

κυττάρων εμπλέκονται στον έλεγχο των φλεγμονωδών ασθενειών ³².

Μελέτες *in vitro* έχουν δείξει ότι αναστέλλει τη σύνθεση της προσταγλανδίνης E2 (PGE2) ³³ ενώ άλλες μελέτες υποδεικνύουν ένα ρόλο της βιταμίνης D στην ένταση του πόνου και στη διαχείριση του πόνου σε διάφορες κλινικές καταστάσεις ³⁴. Πιο συγκεκριμένα, έχει συσχετιστεί τόσο με το μυοσκελετικό πόνο όσο και με το πόνο σε ασθενείς με καρκίνο. Μελέτες παρατήρησης έχουν δείξει ότι τα επαρκή επίπεδα βιταμίνης D είναι σημαντικά για τη φυσιολογική μυϊκή λειτουργία και δύναμη αλλά και ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων βιταμίνης D και του νευρομυϊκού συντονισμού. Η ινομυαλγία είναι μια ασθένεια που σχετίζεται με χρόνια μυϊκό πόνο. Σε μία μικρή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, η λήψη συμπληρώματος βιταμίνης D, 50.000 IU/εβδομάδα για 20 εβδομάδες συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντική βελτίωση στον πόνο και στην ποιότητα ζωής ³⁵. Αρκετές μελέτες παρατήρησης δείχνουν ότι οι ασθενείς με καρκίνο έχουν γενικά χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης D σε σχέση με υγιείς μάρτυρες ³⁶. Σύμφωνα με δύο μικρές πιλοτικές μελέτες, συμπληρώματα βιταμίνης D μπορεί να μειώσουν τον πόνο σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη με οστικές μεταστάσεις ³⁷. Η συσχέτιση μεταξύ ανεπάρκειας βιταμίνης D και μυοσκελετικών συμπτωμάτων που προκαλούνται από τη θεραπεία με αναστολέα αρωματάσης σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού έχει επίσης μελετηθεί ως μία ακόμη λειτουργία της βιταμίνης D ³⁸.

4.3 Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί

Η ορμονικά δραστική μορφή της βιταμίνης D, 1,25(OH)₂D, αποτελεί συνδέτη για έναν μεταγραφικό παράγοντα, τον υποδοχέα βιταμίνης D (VDR). Οι περισσότερες αν όχι όλες οι δράσεις της 1,25(OH)₂D μεσολαβούνται από τον VDR που δρα κυρίως ρυθμίζοντας την έκφραση γονιδίων των οποίων οι υποκινητές περιέχουν συγκεκριμένες αλληλουχίες DNA γνωστές ως στοιχεία απόκρισης βιταμίνης D (VDREs). Ωστόσο, ορισμένες δράσεις του 1,25(OH)₂D είναι πιο άμεσες και μπορεί να διαμεσολαβούνται από έναν δεσμευμένο στη μεμβράνη υποδοχέα βιταμίνης D που έχει χαρακτηριστεί λιγότερο καλά από τον πυρηνικό VDR ή από το VDR που δρα εκτός του πυρήνα. Από την άλλη πλευρά, ορισμένες δράσεις του VDR δεν απαιτούν τον συνδέτη του 1,25(OH)₂D ³⁹.

Άλλες δράσεις της, δεν φαίνεται να σχετίζονται με γονιδιακή ρύθμιση και λειτουργούν

μέσω των μεμβρανικών υποδοχέων. Η 1,25(OH)₂D έχει επίσης αποδειχθεί ότι έχει γρήγορες επιδράσεις σε επιλεγμένα κύτταρα που δεν είναι πιθανό να περιλαμβάνουν ρύθμιση γονιδίων και που φαίνεται να διαμεσολαβούνται από διαφορετικό, πιθανώς μεμβρανικό υποδοχέα. Παρόμοια με άλλες στεροειδείς ορμόνες, η 1,25(OH)₂D έχει αποδειχθεί ότι ρυθμίζει τη δραστηριότητα των καναλιών ασβεστίου και χλωρίου, την ενεργοποίηση και κατανομή της πρωτεϊνικής κινάσης C και τη δραστηριότητα της φωσφολιπάσης C σε έναν αριθμό κύτταρων συμπεριλαμβανομένων των οστεοβλαστών, του ήπατος, των μυών και του εντέρου ³⁹.

Τέλος, η παθοφυσιολογία της βιταμίνης D σχετίζεται με ποικιλία καταστάσεων στις οποίες περιλαμβάνονται:

- ***Παθήσεις του μυοσκελετικού συστήματος***

Η σοβαρή ανεπάρκεια βιταμίνης D μπορεί να προκαλέσει ραχίτιδα σε βρέφη ή παιδιά και οστεομαλακία στους ενήλικες. Η βιταμίνη D ενισχύει την απορρόφηση του ασβεστίου από τα οστά, προάγει τη διατήρηση της μυϊκής λειτουργίας και είναι ζωτικής σημασίας για τη μυοσκελετική υγεία. Η κύρια φυσιολογική λειτουργία της βιταμίνης D και των μεταβολιτών της είναι η διατήρηση της ομοιόστασης του ασβεστίου για τη μεταβολική λειτουργία, τη μεταγωγή σήματος και τη νευρομυϊκή δραστηριότητα. Η χαμηλή συγκέντρωση βιταμίνης D πυροδοτεί δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, αυξάνει την οστική απώλεια και οδηγεί σε μυϊκή αδυναμία ⁴⁰.

- ***Καρδιαγγειακά νοσήματα (οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ανεπάρκεια, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, αρτηριακή υπέρταση)***

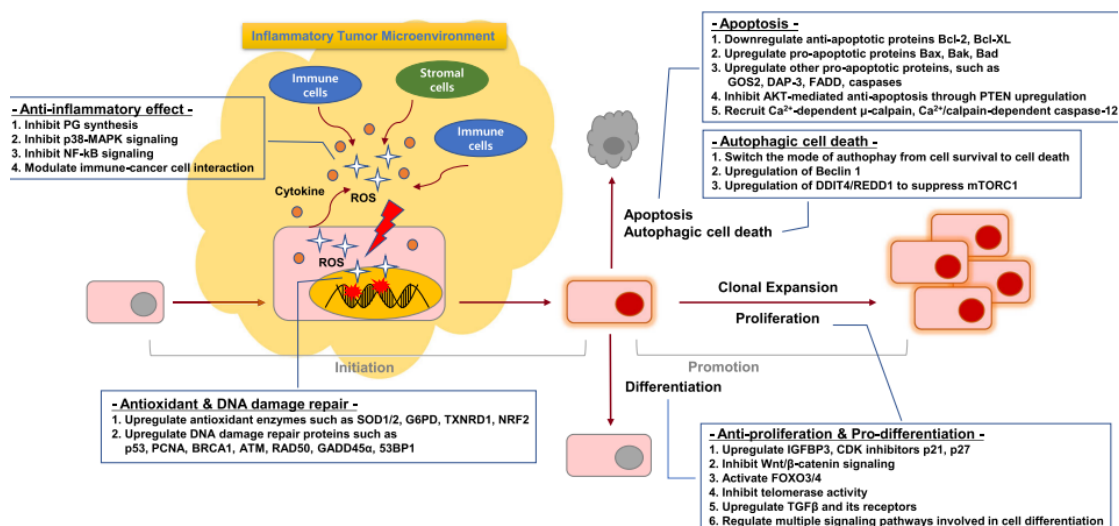
Η παρατήρηση εποχιακών αλλαγών στην αρτηριακή πίεση και η επακόλουθη αναγνώριση του υποδοχέα βιταμίνης D (VDR) και της 1α-υδροξυλάσης στα κύτταρα του μυοκαρδίου και στα ενδοθηλιακά και αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα, ενέπλεξαν τον ρόλο της βιταμίνης D στο καρδιαγγειακό σύστημα. Μελέτες σε ζώα παρείχαν αδιάσειστα στοιχεία ότι η σηματοδότηση της βιταμίνης D είναι απαραίτητη για την καρδιαγγειακή ακεραιότητα, ειδικά για τη ρύθμιση του αγγειακού τόνου. Επιπλέον, μελέτες παρατήρησης ανέφεραν συσχέτιση μεταξύ ανεπάρκειας βιταμίνης D και κινδύνου υπέρτασης, αθηροσκλήρωσης και καρδιακής ανεπάρκειας. Ωστόσο, πρόσφατες μελέτες κλινικής παρέμβασης απέτυχαν να αποδείξουν την αιτιώδη σχέση μεταξύ της λήψης συμπληρωμάτων βιταμίνης D και των ευεργετικών επιδράσεων στην καρδιαγγειακή υγεία ⁴¹.

- ***Σακχαρώδης διαβήτης (τύπου 1, τύπου 2, διαβητικές επιπλοκές)***

Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D παίζει ρόλο στην εμφάνιση και ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη και του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Τα φυσιολογικά επίπεδα βιταμίνης D είναι ικανά να μειώσουν τη φλεγμονή, η οποία είναι μια σημαντική διαδικασία στην δημιουργία αντίστασης στην ινσουλίνη, ενώ εμπλέκονται επίσης στη διατήρηση χαμηλών επιπέδων ελεύθερων δραστικών ριζών και στο σχηματισμό αντιφλεγμονωδών κυτοκινών. Η βιταμίνη D είναι επίσης ικανή να αποτρέψει την υπερμεθυλίωση του DNA και τη συνακόλουθη λειτουργική αδρανοποίηση πολλών γονιδίων, καθώς και άλλων επιγενετικών αλλοιώσεων των β κυττάρων και ευαίσθητων στην ινσουλίνη περιφερικών ιστών, κυρίως του ήπατος, του λιπώδους ιστού και των μυών. Συνεπώς, η ανεπάρκεια βιταμίνης D ανήκει στους βασικούς παράγοντες που επηρεάζουν την παθοφυσιολογία αυτών των καταστάσεων ⁴².

- ***Διάφοροι τύποι καρκίνου (μαστού, ορθοκολικός, πνεύμονα, ωοθηκών, παγκρέατος, προστάτη)***

Καθώς τα ευεργετικά αποτελέσματα της βιταμίνης D στην πρόληψη και θεραπεία του καρκίνου έχουν παρατηρηθεί σε επιδημιολογικές και προκλινικές μελέτες, έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί για να εξηγήσουν αυτές τις αντικαρκινικές της επιδράσεις. Τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η βιταμίνη D μπορεί να ρυθμίσει ολόκληρη τη διαδικασία της ογκογένεσης, την έναρξη της μετάστασης και τις αλληλεπιδράσεις κυττάρου-μικροπεριβάλλοντος. Αυτοί οι μηχανισμοί περιλαμβάνουν ρύθμιση της συμπεριφοράς των κυττάρων όπως ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός, η διαφοροποίηση, η απόπτωση, η αυτοφαγία, η επιθηλιακή-μεσεγχυματική μετάβαση (EMT) και η διαμόρφωση των αλληλεπιδράσεων κυττάρου-μικροπεριβάλλοντος όπως η αγγειογένεση, οι φλεγμονές και το ανοσοποιητικό σύστημα ⁴³.



Εικόνα 4. Οι αντικαρκινικές ιδιότητες της βιταμίνης D

(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5938036/pdf/12276_2018_Article_38.pdf)

• **Η σηματοδότηση της αίσθησης του πόνου**

Υπάρχουν αρκετές κλινικές μελέτες που δείχνουν ότι η ανεπάρκεια βιταμίνης D οδηγεί σε επιδείνωση του πόνου ενώ η κατάλληλη λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D οδηγεί σε καλύτερα αποτελέσματα. Ωστόσο, δεν υπάρχουν οριστικές μελέτες με νοκ-άουτ ποντίκια χωρίς VDR ή κάποιου από τα βασικά ένζυμα του μεταβολισμού της βιταμίνης D που να συνδέουν άμεσα τη βιταμίνη D/VDR με τις οδούς του πόνου. Η υπόθεση όμως ότι η βιταμίνη D ίσως επηρεάζει τα μονοπάτια σηματοδότησης του πόνου είναι βιολογικά εύλογη επειδή βιταμίνη D ή/και η γονιδιακή έκφραση υποδοχέα βιταμίνης D έχει εμφανιστεί σε σχετικούς ιστούς όπως το δέρμα (σήμα πόνου μεταγωγή), οι νευρώνες (αγωγιμότητα), ο νωτιαίος μυελός (μετάδοση/διαμόρφωση) και ο εγκέφαλος (αντίληψη πόνου) ⁴⁴.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

5. Σκοπός-Μεθοδολογία

Αν και η παθοφυσιολογία του πόνου παραμένει ασαφής, μελέτες παρατήρησης υποδηλώνουν ότι η ανεπάρκεια βιταμίνης D μπορεί να συμβάλει στην ανάπτυξη πόνου και κατά συνέπεια έχει διεξαχθεί ένας αριθμός τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών για να προσδιοριστεί εάν υπάρχει όφελος από τα συμπληρώματα βιταμίνης D σε διάφορα είδη πόνου. Δεδομένου ότι ασθενείς που λαμβάνουν παρηγορητική θεραπεία για καρκίνο υποφέρουν συχνά από πόνο, και ότι αρκετές μελέτες δείχνουν ότι οι ασθενείς με καρκίνο έχουν γενικά χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης D σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες ^{36 45 46} εμφανίζει αξιοσημείωτο ενδιαφέρον η πιθανότητα τα συμπληρώματα βιταμίνης D να είναι ευεργετικά για τους ασθενείς αυτούς που έχουν αυξημένο κίνδυνο πόνου.

Ο μυοσκελετικός πόνος είναι παγκοσμίως μία κοινή κατάσταση, με σύνθετη και εν μέρει άγνωστη αιτιολογία. Η ανεπάρκεια βιταμίνης D έχει συσχετιστεί και με αυτή την κατηγορία ασθενών, παρόλο που οι μηχανισμοί που κρύβονται πίσω από αυτές τις συσχετίσεις παραμένουν ασαφείς ^{47 48}. Ωστόσο, το γεγονός ότι παιδιά με διατροφική ραχίτιδα τείνουν να έχουν μυοσκελετικό πόνο ο οποίος υποχωρεί με θεραπεία με βιταμίνη D, ⁴⁹ και ότι στους ενήλικες, μπορεί επίσης να προκληθεί οστεομαλακία και μυοσκελετικός πόνος λόγω ανεπάρκειας βιταμίνης D, δημιουργούν ένα έδαφος περαιτέρω μελέτης για τα οφέλη των συμπληρωμάτων βιταμίνης D ως θεραπεία στο μυοσκελετικό πόνο ⁵⁰.

Στόχος αυτής της εργασίας είναι μέσω της βιβλιογραφικής ανασκόπησης να παρουσιάσει τα τελευταία επιστημονικά δεδομένα σχετικά την επίδραση της βιταμίνης D σε δύο κατηγορίες ασθενών, εκείνους που υποφέρουν από πόνο συσχετιζόμενο με τον καρκίνο και εκείνους που υποφέρουν από πόνο του μυοσκελετικού συστήματος.

Η διαδικασία συλλογής δεδομένων διεξήχθη στις ηλεκτρονικές βάσεις GoogleScholar και PubMed όπου και αναζητήθηκε σχετικό με το θέμα υλικό που αφορά σε βιβλία, επιστημονικά περιοδικά, πρακτικά συνεδρίων και ανασκοπήσεις

Τα κριτήρια επιλογής των πηγών περιλαμβάνουν:

1. Οι δημοσιεύσεις να είναι πρόσφατες, ώστε να περιέχουν δεδομένα που αντανακλούν τις σύγχρονες αντιλήψεις
2. Να έχουν συνταχθεί στην αγγλική γλώσσα

3. Να υπάρχει πρόσβαση στο πλήρες κείμενο των πηγών

Οι όροι που χρησιμοποιήθηκαν για την αναζήτηση του σχετικού υλικού ε ήταν Vitamin D, Vitamin D and cancer pain, Vitamin D and musculoskeletal, pain anatomy, Vitamin D physiology, μεμονωμένα ή σε συνδυασμό μεταξύ τους με λογικούς τελεστές (AND/OR).

6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

6.1 Συσχέτιση βιταμίνης D και καρκινικού πόνου- μελέτες

Οι ασθενείς με διάφορους τύπους καρκίνου συχνά υποφέρουν από πόνο και λοιμώξεις, που αλλοιώνουν την ποιότητα αλλά και τη διάρκεια ζωής τους. Κατά την παρηγορητική αγωγή, η καλή διαχείριση των συμπτωμάτων και η πρόληψη της εμφάνισης νέων αποτελούν βασικές προτεραιότητες, με στόχο τη διατήρηση ή ακόμα και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής του ασθενούς. Δεδομένου ότι η φαρμακολογική θεραπεία έχει συχνά ανεπιθύμητες παρενέργειες, ο φροντιστής αντιμετωπίζει την πρόκληση της θεραπείας των συμπτωμάτων που σχετίζονται με τη νόσο χωρίς να προκαλεί βλάβη.

Το 2010 διεξήχθη μία μελέτη ώστε να προσδιοριστεί ο επιπολασμός των μειωμένων επιπέδων βιταμίνης D σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού που ξεκινούν επικουρική θεραπεία με λετροζόλη και να καθοριστεί εάν η συμπληρωματική λήψη 50.000 IU βιταμίνης D3 εβδομαδιαία θα μπορούσε να μειώσει τον μυοσκελετικό πόνο στις γυναίκες με μειωμένα επίπεδα βιταμίνης D ⁵¹. Συμμετείχαν 60 γυναίκες στις οποίες αφού μετρήθηκαν τα επίπεδα της 25-υδοξυβιταμίνης D- 25OHD τη θεραπεία τους, μαζί με μία τυπική δόση ασβεστίου και βιταμίνης D. Τέσσερις εβδομάδες αργότερα, οι γυναίκες με αρχικά επίπεδα 25OHD ≤ 40 ng/ml ξεκίνησαν επιπλέον συμπληρώματα βιταμίνης D3 σε δοσολογία 50.000 IU την εβδομάδα, για 12 εβδομάδες και τα της επίπεδα 25OHD επαναξιολογήθηκαν στις 4, 10 και 16 εβδομάδες. Κατά την έναρξη, το 63% των γυναικών εμφάνισαν έλλειψη βιταμίνης D (<20 ng/ml) ή ανεπάρκεια (20-31 ng/ml), ενώ επίπεδα 25OHD >40 ng/ml επιτεύχθηκαν και στα 42 άτομα που έλαβαν 50.000 IU βιταμίνης D3 εβδομαδιαίως, χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες. Μετά από 16 εβδομάδες της θεραπείας, οι γυναίκες με επίπεδα 25OHD >66 ng/ml δεν ανέφεραν πόνο στις αρθρώσεις σε αντίθεση με τις γυναίκες με επίπεδα βιταμίνης D <66 ng/ml, μια στατιστικώς σημαντική διαφορά ($p = 0,026$). Επιπλέον, η δοσολογία των 50.000 IU ανά εβδομάδα χαρακτηρίστηκε ασφαλής ⁵¹.

Οι ασθενείς με καρκίνο του μαστού που λαμβάνουν θεραπεία με αναστολέα αρωματάσης συχνά εμφανίζουν μυοσκελετικά συμπτώματα (πόνος και δυσκαμψία στις αρθρώσεις, πόνος των οστών και των μυών και μυϊκή αδυναμία), και αυτά τα μυοσκελετικά συμπτώματα μπορεί να σχετίζονται με χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D στον ορό. Μια αντίστοιχη με την παραπάνω μελέτη διερεύνησε την επίδραση των χαμηλών επιπέδων της 25 -OHD (<30 ng/ml) σε 29 ασθενείς με καρκίνο του μαστού που λάμβαναν θεραπεία με αναστολέα της

αρωματάσης (AIs) στα μυοσκελετικά συμπτώματα που εμφάνιζαν. Το 86% (n = 25) είχε επίπεδα 25 -OHD κάτω από 30 ng/mL και ανέφεραν μυϊκό πόνο στον αυχένα και την πλάτη. Μετά τη λήψη 1200 mg ανθρακικού ασβεστίου και 400 IU βιταμίνης D3 καθημερινά, υπήρξε στατιστικώς σημαντική αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της έντασης του πόνου και των επιπέδων 25(OH) D ορού ($r = -0,422$, $p < 0,05$)⁵².

Ένας άλλος αναστολέας αρωματάσης που προκαλεί μυοσκελετικά συμπτώματα είναι η αναστροζόλη, και κατά συνέπεια διεξήχθη μια διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη δοκιμή φάσης II, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, για να προσδιοριστεί εάν η λήψη συμπληρώματος υψηλής δόσης βιταμίνης D2 σε γυναίκες που έλαβαν επικουρική αναστροζόλη βελτιώνει τα μυοσκελετικά συμπτώματα που προκαλούνται από τον αναστολέα της αρωματάσης. Οι ασθενείς με πρώιμο καρκίνο του μαστού στρωματοποιήθηκαν σύμφωνα με τα αρχικά τους επίπεδα 25-υδροξυβιταμίνης D. Η ομάδα A (20-29 ng/ml) έλαβε είτε κάψουλες βιταμίνης 50.000 IU εβδομαδιαίως για 8 εβδομάδες και στη συνέχεια μηνιαία για 4 μήνες είτε εικονικό φάρμακο. Η ομάδα B (10-19 ng/ml) έλαβε είτε βιταμίνη για 16 εβδομάδες και στη συνέχεια μηνιαία για 2 μήνες, είτε εικονικό φάρμακο. Στους 2 μήνες, όλες οι κλίμακες για τον πόνο FIQ ($p = 0,004$), BPI (Brief Pain Inventory) ($p = 0,04$), BPI μέσος πόνος ($p = 0,006$), BPI σοβαρότητα πόνου ($p = 0,04$) και BPI παρεμβολής ($p = 0,034$) ήταν καλύτερες στην ομάδα που έλαβε το συμπλήρωμα βιταμίνης από την ομάδα εικονικού φαρμάκου, με στατιστικώς σημαντική διαφορά. Η θετική επίδραση του συμπληρώματος στα μυοσκελετικά συμπτώματα που προκαλούνται από τον αναστολέα της αρωματάσης ήταν ισχυρότερη σε όλα τα χρονικά σημεία στην ομάδα B από την ομάδα A (FIQ $p = 0,04$, BPI $p = 0,03$, BPI σοβαρότητας πόνου $p = 0,03$, BPI παρεμβολής $p = 0,04$). Συνεπώς, η εβδομαδιαία λήψη βιταμίνης D έχει θετική επίδραση στην υγεία των οστών και οι στρατηγικές συμπληρωμάτων βιταμίνης D για ασθενείς με καρκίνο του μαστού που λαμβάνουν AI θα πρέπει να διερευνηθούν περαιτέρω⁵³.

Σε παρόμοιο ερευνητικό σκοπό κινείται και η επόμενη μελέτη όπου αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της λήψης 4000 IU βιταμίνης D3 /ημέρα ως θεραπευτική επιλογή για τα μυοσκελετικά συμπτώματα που σχετίζονται με τον αναστολέα της αρωματάσης (AIMSS) σε σύγκριση με τη συνήθη δόση φροντίδας των 600 IU βιταμίνης D3. Γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση με σταδιοποίηση I-IIIΑ καρκίνο του μαστού, που έπαιρναν AI και εμφάνισαν AIMSS τυχαιοποιήθηκαν και ξεκίνησαν την λήψη είτε σε 600

IUD3 (n = 56) είτε σε 4000 IUD3 (n = 57) ημερησίως για 6 μήνες.. Δεν υπήρξαν ευδιάκριτες διαφορές μεταξύ των τυχαία κατανεμημένων ομάδων θεραπείας στους 6 μήνες όσον αφορά τις μετρήσεις του AIMSS αλλά ούτε και σημαντικές αλλαγές στα μεταξύ γυναικών που λάμβαναν 4000 IUD3 ημερησίως σε σύγκριση με 600IUD3. Και στις δύο ομάδες, η 25(OH)D ορού παρέμεινε στο συνιστώμενο εύρος για την υγεία των οστών (≥ 30 ng/mL) ⁵⁴.

Ένα χρόνο μετά, σε μια άλλη πρόσφατη τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη δοκιμή σε 160 ασθενείς με καρκίνο του μαστού που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς αρωματάσης (η μελέτη VITAL) τα συμπληρώματα βιταμίνης D επίσης δεν συσχετίστηκαν με σαφείς ευεργετικές επιδράσεις στο μυοσκελετικό πόνο. Πιο συγκεκριμένα, στη μελέτη χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο ώστε να προσδιοριστεί εάν 30.000 IU βιταμίνης D3 ανά εβδομάδα είναι ικανή δοσολογία να αποτρέψει την επιδείνωση του πόνου λόγω λήψης AIs κατά την έναρξη επικουρικής θεραπείας με λετροζόλη. Όλες οι γυναίκες έλαβαν ημερήσιο συμπλήρωμα 1200 mg ασβεστίου και 600 IU βιταμίνης D3 και τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες, η μία με λήψη 30.000 IU από του στόματος VitD3/εβδομάδα και η άλλη με λήψη εικονικού φαρμάκου. Την 24^η εβδομάδα, το 51% των γυναικών που έλαβε εικονικό φάρμακο εμφάνισε επιδείνωση του πόνου στις αρθρώσεις έναντι του 37% των γυναικών της ομάδας λήψης VitD3, στην κλίμακα CPI (p = 0,069). Όταν όμως χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα BPI, η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική (p = 0,024). Συνεπώς, αν και λήψη 30.000 IU/εβδομάδα πόσιμης βιταμίνης D3 είναι ασφαλής και αποτελεσματική δοσολογία για την επίτευξη επαρκών επιπέδων βιταμίνης D, δεν συσχετίστηκε με μείωση των συμπτωμάτων από το μυοσκελετικό σύστημα λόγω λήψης αναστολέων αρωματάσης, που ήταν και το πρωτεύον τελικό σημείο της μελέτης. Βέβαια, δεν γίνεται να μην αναφερθεί ότι η χρήση διαφορετικού εργαλείου μέτρησης, υποδηλώνει ενδεχομένως κάποια πιθανά οφέλη από τη βιταμίνηD3 ⁵⁵.

Σε μια μελέτη παρατήρησης στη Στοκχόλμη το 2015,σε 100 ασθενείς με λήψη παρηγορητικής φροντίδας για καρκίνο, ελέγχθηκε η υπόθεση της συσχέτισης χαμηλών επιπέδων 25-υδροξυβιταμίνης D με υψηλότερα δοσολογία οπιοειδών και μειωμένη ποιότητα ζωής και ως δευτερεύων στόχος η συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων 25-OHD και του χρόνου επιβίωσης. Υπήρχε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της τιμής 25-OHD και της δόσης οπιοειδών ($\beta = -0,67$, $p=0,02$),με τον συντελεστή βήτα να υποδηλώνει ότι για κάθε αύξηση των nmol στα επίπεδα της 25-OHD η δόση οπιοειδών μειώθηκε κατά 0,67 $\mu\text{g}/\text{fentanyl}/\text{hour}$. Αυτή η συσχέτιση παρέμεινε στατιστικώς σημαντική και μετά την προσαρμογή για το στάδιο του

καρκίνου σε μια πολυπαραγοντική ανάλυση, με συντελεστή $\beta = -0,66$, $p = 0,04$. Τέλος, εντοπίστηκε ασθενής συσχέτιση μεταξύ του χρόνου επιβίωσης και των επιπέδων 25-OHD ($p < 0,05$), υποδηλώνοντας ότι αύξηση της βιταμίνης D κατά 1 nmol/L, μειώνει τον κίνδυνο θανάτου κατά 1% ³⁴.

Με στόχο να διερευνηθεί εάν τα συμπληρώματα βιταμίνης D θα μπορούσαν να βελτιώσουν τη διαχείριση του πόνου, την ποιότητα ζωής και τη μείωση των λοιμώξεων σε ασθενείς που λαμβάνουν παρηγορητική θεραπεία για καρκίνο, χορηγήθηκε συμπλήρωμα βιταμίνης D σε δόση 4000 IU/ημέρα σε 39 ασθενείς με επίπεδα 25-OHD < 75 nmol/L και τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με 39 ασθενείς που αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Μετά από 1 μήνα, η ομάδα που έλαβε βιταμίνη D είχε σημαντικά μειωμένη δόση οπιοειδών σε σύγκριση με την ομάδα που δεν έλαβε θεραπεία με διαφορά 46 $\mu\text{g/h}$, η οποία αυξήθηκε περαιτέρω στους 3 μήνες έως 91 $\mu\text{g/h}$. Το QoL-score βελτιώθηκε στην ομάδα μελέτης τον πρώτο μήνα, ενώ παρατηρήθηκε και σημαντικά χαμηλότερη κατανάλωση αντιβιοτικών μετά από 3 μήνες σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Η χορηγούμενη βιταμίνη D ήταν καλά ανεκτή από όλους τους ασθενείς και δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες ⁵⁶.

Τα αποτελέσματα αυτής της πιλοτικής μελέτης χρησιμοποιήθηκαν για μια μελλοντική τυχαιοποιημένη μελέτη με εικονικό φάρμακο αυτή τη φορά, που ονομάζεται «Palliative-D» σε 254 ασθενείς καρκίνο. Συμμετείχαν ασθενείς με επίπεδα 25-OHD < 50 nmol/L και προσδόκιμο ζωής άνω των 3 μηνών, οι οποίοι κατανεμηθούν τυχαία σε 12 εβδομάδες θεραπείας με χοληκαλσιφερόλη (βιταμίνη D3) δοσολογίας 4000 IU/ημέρα ή εικονικό φάρμακο. Στην ομάδα των ασθενών με έλλειψη βιταμίνης D που έλαβαν συμπλήρωμα ($n = 67$), το 86% έφτασε σε επαρκή επίπεδα, δηλαδή > 50 nmol/L, μετά 12 εβδομάδες, με την αύξηση των επιπέδων 25-OHD να είναι μεγαλύτερη στις γυναίκες από ό,τι στους άνδρες (53 έναντι 37 nmol/L), μια στατιστικώς σημαντική διαφορά ($p = 0,02$). Ένα επίσης σημαντικό εύρημα είναι ότι δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στα επίπεδα της 25-OHD μεταξύ ασθενών με διαφορετικούς τύπους καρκίνου, συμπεριλαμβανομένων του καρκίνου του μαστού, του παχέος εντέρου, του πνεύμονα, του γυναικολογικού καρκίνου, του προστάτη, του ανώτερου γαστρεντερικού ή στην ομάδα όπου ομαδοποιήθηκαν τύποι όγκων με μικρότερη συχνότητα εμφάνιση (όγκοι κεντρικού νευρικού συστήματος, κεφαλής & τραχήλου). Τα επίπεδα της 25-OHD σε ασθενείς με καρκίνο στα βόρεια γεωγραφικά πλάτη έχουν λιγότερο εποχική διακύμανση σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό της ίδιας περιοχής., ενώ

υπάρχει μεγάλη διαφοροποίηση μεταξύ των επιπέδων της 25-OHD, υποδεικνύοντας ότι ορισμένοι ασθενείς χρειάζεται να λαμβάνουν μεγαλύτερες δόσεις βιταμίνης D. Αυτά τα τελευταία επιστημονικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι ακόμη και σε έναν βαριά άρρωστο πληθυσμό, οι ασθενείς ανταποκρίνονται καλά στο συμπλήρωμα βιταμίνης D με επαρκή αύξηση των επιπέδων 25-OHD, ανεξάρτητα από την εποχή, την ηλικία, τον τύπο του όγκου, ωστόσο η αύξηση μπορεί να είναι πιο έντονη στις γυναίκες απ' ό,τι στους άνδρες ⁵⁷.

Ενδιάμεσα των δύο παραπάνω μελετών, απαντήθηκε ακόμη ένα ερώτημα σχετικά με το ρόλο της βιταμίνης D στον πόνο σε πάσχοντες από καρκίνο, στη μελέτη «Palliative-D» που πραγματοποιήθηκε το 2021 με σκοπό να ελέγξει την υπόθεση ότι η διόρθωση της ανεπάρκειας βιταμίνης D μειώνει τη χρήση οπιοειδών σε ασθενείς με καρκίνο που λαμβάνουν παρηγορητική φροντίδα. Οι ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο και 25-υδροξυβιταμίνη $D < 50 \text{ nmol/L}$ τυχαιοποιήθηκαν σε βιταμίνη D3 4000 IU/ημέρα ή εικονικό φάρμακο για 12 εβδομάδες. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η διαφορά της χρήσης οπιοειδών μακράς δράσης (fentanylug/h) μεταξύ των ομάδων κατά τη διάρκεια 12 εβδομάδων, με βάση τέσσερα χρονικά σημεία. Η ομάδα της βιταμίνης D είχε σημαντικά μικρότερη αύξηση των δόσεων οπιοειδών σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, με συντελεστή $\beta = -0,56$ ($p = 0,03$), δηλ. 0,56 μg λιγότερη φαιντανύλη/ώρα. Η μειωμένη κόπωση από τη χορήγηση βιταμίνης D μετά από 12 εβδομάδες ήταν ένα επίσης στατιστικώς σημαντικό εύρημα ($p < 0,01$) ενώ η χρήση αντιβιοτικών ή η ποιότητα ζωής δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ομάδων. Η θεραπεία ήταν ασφαλής και καλά ανεκτή. Συμπερασματικά, η διόρθωση της ανεπάρκειας βιταμίνης D μπορεί να έχει θετικά αποτελέσματα στη χρήση οπιοειδών και στην κόπωση, αλλά μόνο σε εκείνους με χρόνο επιβίωσης μεγαλύτερο από 12 εβδομάδες ⁵⁸.

Η ανεπάρκεια βιταμίνης D έχει πιθανούς ρόλους στην αιτιολογία και την εξέλιξη του καρκίνου του μαστού και έχει επίσης συσχετιστεί με αυξημένη τοξικότητα από τη θεραπεία με διφωσφονικά. Αν και η βέλτιστη δόση συμπληρωμάτων βιταμίνης D είναι άγνωστη και δεδομένου ότι η καθημερινή έκθεση στο ηλιακό φως μπορεί να δημιουργήσει το ισοδύναμο μιας πόσιμης δόσης 10.000 IU βιταμίνης D3, αυτή η μελέτη είχε ως στόχο να αξιολογήσει την επίδραση αυτής της δόσης βιταμίνης D3 σε ασθενείς με οστικές μεταστάσεις από καρκίνο του μαστού. Οι ασθενείς με οστικές μεταστάσεις που έλαβαν θεραπεία με διφωσφονικά εντάχθηκαν σε αυτή τη μελέτη και έλαβαν 10.000 IU βιταμίνης D3 και 1000mg

συμπληρώματος ασβεστίου κάθε μέρα για 4 μήνες. Παρά την απουσία αλλαγής στις κλίμακες πόνου, υπήρξε σημαντική μείωση στον αριθμό των σημείων πόνου τους μήνες 2, 3 και 4 σε σχέση με την αρχική τιμή ($p=0,036$, $p=0,034$ και $p=0,010$, αντίστοιχα). Ωστόσο, δεν υπήρξε σημαντική αλλαγή στην καθημερινή χρήση αναλγησίας με μορφίνη δείχνοντας ότι δεν φαίνεται να υπάρχει σημαντικό ανακουφιστικό όφελος ⁵⁹.

Μια άλλη μελέτη φάσης II προσδιόρισε εάν ο πόνος από οστική μετάσταση του καρκίνου του προστάτη μπορούσε να βελτιωθεί μετά από συμπληρωματική λήψη βιταμίνης D. Μετά από χορήγηση εικονικού φαρμάκου για 4 εβδομάδες, οι επιλέξιμοι ασθενείς έλαβαν πόσιμη βιταμίνη D σε δοσολογία 2.000 IU ημερησίως για 12 εβδομάδες, μετρώντας παράλληλα τα επίπεδα ασβεστίου και βιταμίνης D του ορού. Στη μελέτη εντάχθηκαν συνολικά 16 ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του προστάτη, από τους οποίους 7 (44%) είχαν μειωμένη αρχική τιμή βιταμίνης D. Με τη θεραπεία με βιταμίνη D, 4 ασθενείς (25%) εμφάνισαν βελτίωση στις βαθμολογίες πόνου και (37%) είχαν βελτίωση στις μετρήσεις μυϊκής δύναμης. Η βελτίωση των βαθμολογιών πόνου συσχετίστηκε με τη βελτίωση των υποκειμενικών συμπτωμάτων, αλλά δεν οδήγησε σε σημαντική μείωση των τακτικών προγραμματισμένων αναλγητικών απαιτήσεων. Καθώς η ανεπάρκεια βιταμίνης D αναπτύσσεται σε σημαντικό ποσοστό ασθενών με προχωρημένο καρκίνο του προστάτη, η συμπλήρωση με βιταμίνη D μπορεί να είναι χρήσιμη για τη βελτίωση του πόνου, της μυϊκής δύναμης και της ποιότητας ζωής σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών ⁶⁰.

Σε ότι αφορά τη συσχέτιση της βιταμίνης D με τον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, υπάρχει μία μελέτη, η οποία αξιολογεί τα κλινικά οφέλη ενός σχήματος, με βάση τη σωματοστατίνη, τα ρετινοειδή, τη μελατονίνη, τη βιταμίνη D και τη κυκλοφωσφαμίδη σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει χημειοθεραπεία προηγουμένως. Τα αποτελέσματα δείχνουν βελτίωση του πόνου τόσο στην περιοχή του στέρνου όσο και του γενικευμένου πόνου, η οποία συνοδεύτηκε και με μείωση της κατανάλωσης αναλγητικών ⁶¹.

Στη μετα-ανάλυση 159 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών, των Bjelakovic et al., η θεραπεία με τη βιταμίνη D3 συσχετίστηκε με μειωμένη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες και ιδιαίτερα με τη θνησιμότητα που προκαλείται από καρκίνο, η μείωση ήταν σημαντική (RR 0,88; $p=0,02$; $n=44.492$) ⁶².

Αν και τα αποτελέσματα της βιταμίνης D είναι αμφιλεγόμενα όπως φαίνεται από τα παραπάνω στοιχεία, είναι αδιαμφισβήτητο το γεγονός ότι δεν αναφέρθηκε πουθενά καμία

παρενέργεια από τη χορήγησή της. Κλείνοντας το κεφάλαιο αυτό, αξίζει να αναφερθεί η περίπτωση ενός ασθενή με καρκίνο του γαστρεντερικού συστήματος και πολλαπλές μεταστάσεις στο ήπαρ και τα οστά που υπέφερε από έντονο μυϊκό και σκελετικό πόνο, με βαθμολογία VAS στο 8 κατά την εισαγωγή του στο νοσοκομείο. Αφού αντιμετωπίστηκε με δόση οπιοειδών 75 mg φεντανύλης/ώρα και δεν είχε χημειοθεραπεία σε εξέλιξη, το προσδόκιμο ζωής του εκτιμήθηκε σε λιγότερο από 3 μήνες. Καθώς τα επίπεδα 25-OHD ήταν μη μετρήσιμα (<8 nmol/L) ξεκίνησε θεραπεία με 2000 IU βιταμίνη D/ημέρα. Κατά τους επόμενους μήνες, ο πόνος του βελτιωνόταν μέρα με τη μέρα η δόση των οπιοειδών μειώθηκε διαδοχικά. Μετά από 3 μήνες, τα επίπεδα 25-OHD του ήταν 56 nmol/L και η VAS βαθμολογία του κυμαινόταν μεταξύ 0 και 2. Μετά από 4 μήνες από την θεραπεία με βιταμίνη D, σταμάτησε την τακτική θεραπεία με οπιοειδή, ξεκίνησε πάλι παρηγορητική χημειοθεραπεία και μετά από 6 μήνες πήρε εξιτήριο με επίπεδα 25-OHD στα 76 nmol/L. Ο ασθενής, συνέχισε να είναι ζωντανός μέχρι και την ημέρα της δημοσίευσης της περίπτωσης αυτής, 1 χρόνο μετά την πρώτη εισαγωγή στον θάλαμο νοσηλείας, με την κατάσταση του να είναι σταθερή και να συνεχίζει τη θεραπεία του.

Παρόλο που αυτή η αναφορά αντιπροσωπεύει μόνο ανέκδοτα στοιχεία, ήταν το έναυσμα για την ερευνητική ομάδα των Bergman et al., να ξεκινήσει τη μελέτη της βιταμίνης D σε ασθενείς με παρηγορητική φροντίδα καρκίνου και επίπεδα 25OHD <75 nmol/L ⁶³.

6.2. Συσχέτιση βιταμίνης D και μυοσκελετικού πόνου- μελέτες

Ποικίλες επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει πολύ υψηλό επιπολασμό ανεπάρκειας βιταμίνης D σε ολόκληρο τον κόσμο. Τα κλινικά χαρακτηριστικά αυτής της ανεπάρκειας μπορεί να είναι αρκετά μεταβλητά και μη συγκεκριμένα. Ωστόσο, περιλαμβάνουν συνήθως από χρόνια πόνο στην πλάτη έως γενικευμένη μυαλγία, πόνους στα οστά και πολυαρθραλγία.

Παρά την άφθονη ηλιοφάνεια της, η Ινδία είναι μια χώρα με υψηλό επιπολασμό ανεπάρκειας βιταμίνης D. Η μελέτη των Goyal, & Agrawal ⁶⁴, διεξήχθη με σκοπό την αξιολόγηση της επίδρασης των συμπληρωμάτων βιταμίνης D και ασβεστίου σε ασθενείς που πάσχουν από χρόνια μη ειδικό μυοσκελετικό πόνο. σε 50 ασθενείς με υποβιταμίνωση D ηλικίας 30-60 ετών. Οι συμμετέχοντες έλαβαν πόσιμη βιταμίνη D και ασβέστιο για 3 μήνες.

Πριν από τη δοκιμή παρέμβασης, αξιολογήθηκαν ο πόνος, η σωματική δραστηριότητα, η βιταμίνη D ορού, το ασβέστιο ορού, ο δείκτης μάζας σώματος και η αναλογία μέσης προς ισχίο (WHR), τα οποία συγκρίθηκαν με τα δεδομένα των ίδιων παραμέτρων μετά την παρέμβαση. Το 90% των συμμετεχόντων είχαν ανεπάρκεια βιταμίνης D, το 36% είχαν σοβαρό χρόνιο μη ειδικό μυοσκελετικό πόνο, ενώ το 56% είχε μέτριο χρόνιο μη ειδικό μυοσκελετικό πόνο. Η μέση βαθμολογία πόνου πριν από την παρέμβαση ήταν 6,22 και μειώθηκε σημαντικά στο 3,52 ($p<0,00$) ενώ τα μέσα επίπεδα βιταμίνης D αυξήθηκαν σημαντικά από 17,38 ng/ml σε 39,40 ng/ml($p<0,001$). Τα επίπεδα ασβεστίου του ορού και της σωματικής δραστηριότητας αυξήθηκαν, ενώ ο πόνος, το βάρος, ο ΔΜΣ και το WHR μειώθηκαν σημαντικά μετά την παρέμβαση($p<0,001$), καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι η λήψη πόσιμης βιταμίνηςD μειώνει τον χρόνιο μη ειδικό μυοσκελετικό πόνο ⁶⁴.

Ο επιπολασμός των μυοσκελετικών παθήσεων και της ανεπάρκειας βιταμίνης D είναι υψηλός. Προκειμένου να επιβεβαιωθεί η θετική επίδραση της βιταμίνης D στον πόνο, σχεδιάστηκε μία μελέτη που είχε ως στόχο να εξετάσει εάν η συνδυασμένη επίδραση των συμπληρωμάτων βιταμίνης D και της φυσικοθεραπείας ήταν καλύτερη από τη φυσιοθεραπεία μόνη της, στη μείωση του μυοσκελετικού πόνου. Οι ασθενείς με επίπεδα βιταμίνης D<20 ng/mL κατατάχθηκαν στη ομάδα συνδυασμένης φυσιοθεραπείας με βιταμίνηD, ενώ στην ομάδα φυσικοθεραπείας κατατάχθηκαν ασθενείς με επίπεδα βιταμίνης D πάνω από 20 ng/mL. Η συνδυασμένη παρέμβαση βιταμίνης D και φυσικοθεραπείας έδειξε σημαντικά καλύτερα αποτελέσματα από τη φυσικοθεραπευτική παρέμβαση μόνη της στη μείωση των αποτελεσμάτων που σχετίζονται με τον πόνο ($p<0,001$) ενώ η πολυμεταβλητή ανάλυση έδειξε ότι ο συνδυασμός φυσικοθεραπείας και θεραπείας με βιταμίνη D μείωσε τη βαθμολογία πόνου κατά 1,126 ($p=0,035$) σε σύγκριση μόνο με την παρέμβαση φυσιοθεραπείας ⁶⁵.

Μία Νορβηγική μελέτη, το 2014, είχε ως στόχο να εξετάσει εάν η καθημερινή λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D3 (25 μg/ημέρα ή 10 μg/ημέρα) για 16 εβδομάδες θα βελτίωνε τον μυοσκελετικό πόνο ή την κεφαλαλγία σε σύγκριση με τη λήψη εικονικού φαρμάκου. Αυτή η τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη ομαδική δοκιμή περιλάμβανε 251 συμμετέχοντες στους οποίους προσδιορίστηκε η ανατομική εντόπιση και μετρήθηκε ο βαθμός μυοσκελετικού πόνου, με τη βαθμολογία οπτικής αναλογικής κλίμακας (VAS) και οι τιμές της βιταμίνης D.

Μετά από 16 εβδομάδες τα επίπεδα της 25(OH)D₃ αυξήθηκαν κατά 25 nmol/L, στην ομάδα που λάμβανε 25 µg βιταμίνης D₃/ημέρα ($p < 0,001$) και κατά 16 nmol/L, στην ομάδα που λάμβανε 10 µg βιταμίνης D₃/ημέρα ($p < 0,001$), ενώ δεν υπήρξε σημαντική αλλαγή των επιπέδων 25(OH)D₃ στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Όπως δείχνουν οι παράμετροι μέτρησης του πόνου δεν υπήρχαν σημαντικές επιδράσεις των συμπληρωμάτων βιταμίνης D₃ σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Οι βαθμολογίες πόνου και κεφαλαλγίας βελτιώθηκαν κατά την παρακολούθηση σε σύγκριση με την αρχική τιμή. Η χρήση συμπληρωμάτων βιταμίνης D, ωστόσο, δεν έδειξε σημαντική επίδραση στην εμφάνιση, τον ανατομικό εντοπισμό και τον βαθμό του πόνου ή του πονοκεφάλου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο⁴⁸.

Τη σύγκριση των επιπέδων βιταμίνης D σε ασθενείς με διάχυτο μυοσκελετικό πόνο μελέτησαν οι Warner et al., το 2008⁶⁶. Αρχικά, μετρήθηκαν τα επίπεδα της 25-υδροξυβιταμίνης D σε ασθενείς με διάχυτο μυοσκελετικό πόνο και οστεοαρθρίτιδα (μάρτυρες). Οι ασθενείς με διάχυτο πόνο και επίπεδα 25-υδροξυβιταμίνης D μικρότερα ή ίσα με 20 ng/mL τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε ένα εικονικό φάρμακο είτε εργοκαλσιφερόλη 50.000 IU μία φορά την εβδομάδα για 3 μήνες. Τα αποτελέσματα που αξιολογήθηκαν ήταν ο πόνος που μετρήθηκε με οπτική αναλογική κλίμακα (VAS) και τη βαθμολογία λειτουργικού πόνου (FPS).

Η θεραπεία με βιταμίνη D δεν είχε καμία επίδραση στον πόνο σε σύγκριση με την αρχική τιμή (VAS_p=0,73, FPS_p=0,18) στους 3 μήνες ή σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (VAS_p=0,12, FPS_p=0,05, υπέρ του εικονικού φαρμάκου). Τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D δεν σχετίζονται με διάχυτο μυοσκελετικό πόνο και η θεραπεία με βιταμίνη D δεν μειώνει τον πόνο σε ασθενείς με διάχυτο πόνο που έχουν χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D, σύμφωνα με αυτή τη μελέτη⁶⁶.

Για την αξιολόγηση της επίδρασης της υποβιταμίνωσης D στα συμπτώματα και την ποιότητα ζωής των ασθενών με ινομυαλγία,⁷⁴ πάσχοντες που εμφάνιζαν ταυτόχρονα και υποβιταμίνωση D χωρίστηκαν τυχαία στην ομάδα Α (Trazodone 25 mg πριν τον ύπνο + βιταμίνη D 50 000 IU εβδομαδιαίως) και στην ομάδα Β (Trazodone 25 mg πριν τον ύπνο + εικονικό φάρμακο). Παρατηρήθηκαν σημαντικές βελτιώσεις στο δείκτη πόνου WPI, στο δείκτη FIQ των επιπτώσεων της ινομυαλγίας και στον δείκτη ποιότητας ύπνου PSQI και στις δύο ομάδες. Ωστόσο, ο συνδυασμός βιταμίνης D και Trazodone οδήγησε σε σημαντική

βελτίωση του δείκτη SF-36 σε σύγκριση με τη θεραπεία μόνο με Trazodone, ενώ η βελτίωση στους δείκτες που σχετίζονται με τον πόνο, ήταν πιο αισθητή στη συνδυαστική θεραπεία. Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D έχει σημαντικά θεραπευτικά οφέλη στη διαχείριση της νόσου, ιδιαίτερα στη μείωση του πόνου σε ασθενείς με ινομυαλγία ⁶⁷.

Παρόμοια είναι και τα αποτελέσματα μιας άλλης μελέτης για τη συχνότητα της ανεπάρκειας της βιταμίνης D σε ασθενείς με πρωτοπαθή ινομυαλγία στο Ιράκ, η οποία αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα των συμπληρωμάτων βιταμίνης D στη διαχείριση των συμπτωμάτων της νόσου. Μελετήθηκαν 160 ασθενείς με ινομυαλγία και 160 υγιείς μάρτυρες. Οι ασθενείς χωρίστηκαν τυχαία στην ομάδα 1 που έλαβε θεραπεία με αντικαταθλιπτικό (αμιτριπτυλίνη 10 mg/ημέρα), στην ομάδα 2 που έλαβε θεραπεία με βιταμίνη D (50.000 IU/εβδομάδα) και στην ομάδα 3 που έλαβε συνδυαστικά και τα δύο. Η συχνότητα ανεπάρκειας βιταμίνης D ήταν υψηλή (95%). Οι βαθμολογίες του δείκτη πόνου WPI βελτιώθηκαν σημαντικά μετά από 12 εβδομάδες στις ομάδες 2 και 1 ($p = 0,003$) ενώ η βαθμολογία WPI των ασθενών στην ομάδα 3 βελτιώθηκε πιο νωρίς, από την εβδομάδα 4 και συνέχισε να βελτιώνεται τις εβδομάδες 8 και 12. Υπήρξε κλινικά σημαντική βελτίωση στους ασθενείς σε όλες τις ομάδες θεραπείας, αλλά τα αποτελέσματα ήταν καλύτερα στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με βιταμίνη D και αντικαταθλιπτικά ⁶⁸.

Η ινομυαλγία, ως χρόνια μυοσκελετική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από παρουσία γενικευμένου πόνου, φαίνεται ότι απασχολεί σε μεγάλο βαθμό τη διεθνή έρευνα. Σε αντίθεση με τις δύο προηγούμενες μελέτες που συμφωνούν μεταξύ τους, υπάρχουν και δεδομένα με αντιφατικά αποτελέσματα ως προς τον επιπολασμό της ανεπάρκειας και τη συμπληρωματική επίδραση της βιταμίνης D στους ασθενείς αυτούς. Σε αυτή την ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά-τυφλή κλινική δοκιμή, συμμετείχαν γυναίκες οι οποίες πληρούσαν τα κριτήρια ACR του 1990 ή του 2010 για ινομυαλγία που τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν εικονικό φάρμακο ή 50.000 IU βιταμίνης D3, εβδομαδιαία για 12 εβδομάδες. Δεν υπήρχε στατιστική διαφορά στην αρχική και στην τελική αξιολόγηση του πόνου με τον δείκτη FIQ αλλά ούτε και με το δείκτη VAS μεταξύ των δύο ομάδων, αν και επιβεβαιώθηκε η αύξηση των επιπέδων βιταμίνης D στην ομάδα παρέμβασης, υποδηλώνοντας ότι δεν υπάρχει καμία τάση υπέρ της θεραπείας με βιταμίνη D ⁶⁸.

Παρόλο που οι μελέτες παρατήρησης δείχνουν ότι η ανεπάρκεια βιταμίνης D σχετίζεται

με υψηλότερο κίνδυνο πόνου, τα στοιχεία για την επίδραση των συμπληρωμάτων βιταμίνης D στον πόνο είναι ακόμη περιορισμένα και αντιφατικά, απαιτώντας τη συνέχεια των ερευνών. Έτσι, η ακόλουθη μελέτη έγινε με σκοπό να συγκρίνει την επίδραση της μηνιαίας υψηλής δόσης συμπληρωμάτων βιταμίνης D στον πόνο και τη συνταγογράφηση αναλγητικών στον γενικό πληθυσμό. Πρόκειται για μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή, 5108 συμμετεχόντων, στους οποίους ανατέθηκε τυχαία να λάβουν μηνιαίες κάψουλες 100.000 IU βιταμίνης D3 ή εικονικού φαρμάκου για διάστημα 3,3 ετών. Δεν υπήρχε διαφορά στη μέση βαθμολογία του πόνου στο τέλος της παρακολούθησης ($p=0,82$) μεταξύ των δύο ομάδων. Το ποσοστό των συμμετεχόντων που έλαβαν ένα ή περισσότερα οπιοειδή ήταν παρόμοιο και στατιστικά μη σημαντικό και στις δύο ομάδες ($p=0,24$), ενώ παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και για τη χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων ($p=0,24$) και άλλα μη οπιοειδή ($p=0,34$). Εστιάζοντας, όμως, σε συμμετέχοντες με έλλειψη βιταμίνης D ($<50\text{nmol/L}$) υπήρχε χαμηλότερος κίνδυνος χορήγησης μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων στην ομάδα της βιταμίνης D σε σύγκριση με του εικονικού φαρμάκου ($RR=0,87$; $p=0,009$), ενώ όλες οι άλλες αναλύσεις δεν ήταν σημαντικές. Μακροχρόνια, λοιπόν, η μηνιαία λήψη συμπληρώματος υψηλής δόσης βιταμίνης D δεν βελτίωσε τη μέση βαθμολογία πόνου ούτε μείωσε τη συνταγογράφηση αναλγητικών στο γενικό πληθυσμό ⁷⁰.

Με την πάροδο της ηλικίας, ο επιπολασμός της ανεπάρκειας βιταμίνης D και του μυοσκελετικού πόνου αυξάνεται. Η ακόλουθη μελέτη στοχεύει στον έλεγχο της επίδρασης 3 διαφορετικών μηνιαίων δόσεων βιταμίνης D στον χρόνιο πόνο σε ηλικιωμένους 70 ετών και άνω με προηγούμενο συμβάν πτώσης. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες μελέτης με μηνιαίες θεραπείες χαμηλής δόσης βιταμίνης D (24.000 IU βιταμίνη D3/μήνα), υψηλής δόσης βιταμίνης D3 (60.000 IU βιταμίνη D3/μήνα) ή σε συνδυασμό καλσιφεδιόλης και βιταμίνης D3 (24.000 IU βιταμίνη D3 συν 300 μg καλσιφεδιόλης/μήνα). Το κύριο καταληκτικό σημείο μέτρησης ήταν η αλλαγή του μέσου αριθμού των επώδυνων περιοχών χρησιμοποιώντας μετά από 12 μήνες παρακολούθησης. Τελικά, οι αλλαγές στον μέσο αριθμό των επώδυνων περιοχών δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ομάδων θεραπείας ($p=0,46$). Ωστόσο, υπήρξε σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ των βασικών επιπέδων βιταμινών (<20 έναντι $\geq 20\text{ ng/mL}$) και της θεραπείας ($p=0,02$). Στους συμμετέχοντες με φυσιολογικές τιμές βιταμίνης D κατά την έναρξη, υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας με

την πάροδο του χρόνου ($p=0,04$) και μόνο οι ηλικιωμένοι στην ομάδα της βιταμίνης D3 των 24.000 IU είχαν οριακά σημαντική μείωση στην συνολική μέση βαθμολογία πόνου ($p=0,05$), ενώ δεν υπήρξαν αλλαγές στις ομάδες υψηλής δόσης. Μεταξύ των ηλικιωμένων που είχαν έλλειψη βιταμίνης D κατά την έναρξη ο χρόνιος πόνος δεν διέφερε ανάλογα με τις ομάδες θεραπείας με την πάροδο του χρόνου ($p=0,33$). Τα αποτελέσματά αυτά υποδεικνύουν ότι τόσο το αρχικό επίπεδο 25(OH)D3 όσο και η μηνιαία δόση θεραπείας της βιταμίνης D μπορεί να είναι σημαντικά όσον αφορά τη μείωση του χρόνιου πόνου-με το μόνο όφελος να παρατηρείται στους ηλικιωμένους που έχουν σωστά επίπεδα βιταμίνης D και έλαβαν θεραπεία με μηνιαία δόση 24.000 IU βιταμίνη D3 ⁷¹.

Η υποβιταμίνωση D στους ηλικιωμένους προκαλεί πτώσεις και κατάγματα και κατά συνέπεια μπορεί να είναι μία αιτία για μη ειδικό μυοσκελετικό πόνο. Ο στόχος αυτής της μελέτης είναι να διερευνήσει τα οφέλη μιας δόσης χορηγούμενης βιταμίνης D στην αύξηση της ποιότητας ζωής και της λειτουργικής κινητικότητας και στη μείωση του πόνου στους ηλικιωμένους. Στους συμμετέχοντες, χορηγήθηκαν 300.000 IU βιταμίνη D μέσω της στοματικής και της παρεντερικής οδού και ακολούθησε αξιολόγηση μετά από 4 εβδομάδες. Πιο συγκεκριμένα, η 1η ομάδα πήρε ενδομυϊκά βιταμίνη D, η 2η ομάδα πήρε ενδομυϊκά εικονικό φάρμακο, η 3η ομάδα πήρε πόσιμη βιταμίνη D, και η 4η ομάδα πήρε πόσιμο εικονικό φάρμακο. Μετά τη θεραπεία, τα επίπεδα βιταμίνης D αυξήθηκαν σημαντικά στην πρώτη ομάδα ($p=0,0001$) και στην τρίτη ομάδα ($p = 0,004$). Όταν αξιολογήθηκε ο πόνος, η λειτουργική κινητικότητα και η ποιότητα ζωής, στην πρώτη ομάδα, μειώθηκαν σημαντικά ο δείκτης TUG ($p=0,0001$) και ο VAS ($p=0,0001$), ενώ ο δείκτης SF-36 αυξήθηκε σημαντικά ως προς τη φυσική λειτουργία ($p=0,0001$), τη γενική υγεία ($p=0,007$), την κοινωνική λειτουργικότητα ($p=0,05$) και την ψυχική υγεία ($p=0,048$). Στην ομάδα 2, το VAS μειώθηκε ($p=0,001$). Στην τρίτη ομάδα, το TUG ($p=0,0001$) και το VAS ($p=0,002$) μειώθηκαν επίσης σημαντικά, όπως και στην ομάδα τέσσερα, το VAS ($p=0,007$) μειώθηκε σημαντικά. Συνεπώς, φαίνεται πως η χορήγηση βιταμίνης D αυξάνει την ποιότητα ζωής, μειώνει τον πόνο και βελτιώνει τη λειτουργική κινητικότητα μέσω στους ηλικιωμένους ανεξάρτητα από την μέθοδο πρόσληψής της ⁷².

Οι παχύσαρκες γυναίκες είναι πιο ευαίσθητες στη μυαλγία λόγω των σημαντικά χαμηλότερων συγκεντρώσεων βιταμίνης D. Η μελέτη των Abdeen et al., βασιζόμενη σε αυτό το δεδομένο, διερεύνησε την αποτελεσματικότητα της βιταμίνης D σε συνδυασμό με μια

αερόβια διαλειμματική προπόνηση για τη διαχείριση παχύσαρκων γυναικών με μυαλγία. Σαράντα πέντε παχύσαρκες γυναίκες με ανεπάρκεια βιταμίνης D και μυαλγία (30 έως 40 ετών) χωρίστηκαν τυχαία σε τρεις ίσες ομάδες. Η ομάδα A έλαβε αεροβική διαλειμματική προπόνηση με συμπλήρωμα βιταμίνης D, η ομάδα B έλαβε μόνο συμπλήρωμα βιταμίνης D και η ομάδα Γ έλαβε μόνο αερόβια διαλειμματική προπόνηση, ενώ όλες οι συμμετέχουσες έκαναν δίαιτας με έλλειψη θερμίδων. Τα αποτελέσματα της μελέτης μετρήθηκαν με την οπτική αναλογική κλίμακα (VAS) για την αξιολόγηση του πόνου, με τα επίπεδα βιταμίνης D ορού και το τεστ 12 λεπτών βάδισης Cooper για την αξιολόγηση λειτουργικής ικανότητας, ενώ ο δείκτης SF χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής. Διαπιστώθηκε σημαντική βελτίωση στο επίπεδο έντασης του πόνου, στα επίπεδα της βιταμίνης D ορού και στην ποιότητα ζωής σε όλες τις ομάδες με σημαντική διαφορά μεταξύ της Ομάδας A και των ομάδων B και Γ ($p=0,0001$). Όσον αφορά τα επίπεδα βιταμίνης D, εντοπίστηκε σημαντική διαφορά μετά τη θεραπεία σε σύγκριση με πριν και στις 3 ομάδες ($p = 0,0001$, $p < 0,05$). Η μεγαλύτερη βελτίωση ανιχνεύθηκε στην ομάδα A, χωρίς όμως σημαντικές διαφορές στη μέση τιμή της βιταμίνης D πριν από τη θεραπεία μεταξύ των τριών ομάδων ($p = 0,119$, $p > 0,05$). Ωστόσο, υπήρξαν σημαντικές διαφορές στις μέσες τιμές της βιταμίνης D μετά τη θεραπεία και στις τρεις ομάδες ($p=0,0001$, $p<0,05$). Και πάλι, αυτή η αύξηση ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα A, και ακολουθούν οι ομάδες B και Γ. Ανιχνεύτηκε επίσης σημαντική βελτίωση στη λειτουργική ικανότητα στις ομάδες A και Γ βαθμολογία στη σύγκριση των τιμών μετά τη θεραπεία και πριν ($p=0,0001$ και $0,014$, αντίστοιχα), αλλά καμία σημαντική αλλαγή στην Ομάδα B ($p=0,319$). Η αερόβια διαλειμματική προπόνηση με συμπλήρωμα βιταμίνης D ήταν πιο αποτελεσματική για τη διαχείριση παχύσαρκων γυναικών με αντιληπτή μυαλγία ⁷³.

6.3 Σύνθεση αποτελεσμάτων

Η πλειονότητα των μελετών που έχει συσχετίσει την επίδραση της βιταμίνης D με τον καρκινικό πόνο αφορά ασθενείς με καρκίνο του μαστού, και πιο συγκεκριμένα ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς της αρωματάσης οι οποίοι εμφανίζουν συνήθως μυοσκελετικό πόνο. Οι Waltman et al., το 2009 ⁵² μελέτησαν ένα δείγμα ασθενών όπου το

86% είχε χαμηλά επίπεδα 25 -OHD (<30 ng/mL) και εντόπισαν στατιστικώς σημαντική αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της έντασης του πόνου και των επιπέδων βιταμίνης D, μετά από την καθημερινή λήψη 400 IU σε συνδυασμό με ασβέστιο. Στατιστικώς σημαντική διαφορά ($p=0,026$) στον αναφερόμενο πόνο των αρθρώσεων εντοπίστηκε επίσης και μετά από 16 εβδομάδες θεραπείας με εβδομαδιαία λήψη 50.000 IU βιταμίνης D, σε γυναίκες με έλλειψη βιταμίνης D (<20 ng/ml) ή ανεπάρκεια (20-31 ng/ml) που λάμβαναν θεραπεία με λετροζόλη.

Αντίθετα, οι Shapiro et al., το 2016 ⁵⁴ σε ασθενείς που ακολουθούσαν θεραπεία με αναστολείς της αρωματάσης μετά από διάγνωση για καρκίνο του μαστού, δεν εντόπισαν σημαντικές διαφορές μετά από καθημερινή λήψη 600 ή 4000 IU βιταμίνης D3. Ωστόσο, θα πρέπει να σημειωθεί ότι η συγκέντρωση 25(OH)D ορού παρέμεινε στο συνιστώμενο εύρος για την υγεία των οστών (≥ 30 ng/mL). Αντίστοιχα δεν βρέθηκε και συσχέτιση με το μυοσκελετικό πόνο από τη λήψη 30.000 IU βιταμίνης D3 ανά εβδομάδα σε σχέση με εικονικό φάρμακο, κατά τη θεραπεία με λετροζόλη, επίσης αναστολέα της αρωματάσης, η οποία όμως διαφοροποιήθηκε όταν χρησιμοποιήθηκε ως εργαλείο αξιολόγησης η κλίμακα BMI ⁵¹.

Το εργαλείο BPI παρέχει τέσσερις ερωτήσεις σχετικά με τη σοβαρότητα του πόνου, με ευρύτερο φάσμα πιθανών απαντήσεων (κλίμακα 10 βαθμών) και είναι πιο ευαίσθητο εργαλείο για την εκτίμηση του πόνου. Η δικαίωση για τη χρήση του BPI προέρχεται όντως από μια δοκιμή φάσης II σε γυναίκες που έλαβαν αναστροζόλη για τουλάχιστον 8 εβδομάδες και είχαν συμπτώματα από το μυοσκελετικό σύστημα καθώς και χαμηλά επίπεδα 25(OH)D στον ορό (10-29 ng/ml) και τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν 50.000 IU εβδομαδιαίως βιταμίνης D2 ή εικονικού φαρμάκου. Μετά από 2 μήνες, τα αποτελέσματα της έντασης του πόνου στο BPI ήταν περισσότερο ευνοϊκά σε γυναίκες που τυχαιοποιήθηκαν στη βιταμίνη D2 σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο ⁵³. Σύμφωνα με τα παραπάνω δεδομένα, φαίνεται ότι όσο χαμηλότερη είναι η αρχική συγκέντρωση της βιταμίνης D στον ορό, τόσο καλύτερη είναι η συσχέτιση της παρέμβασης με την ανακούφιση από τον πόνο. Την υπόθεση αυτή, επιβεβαιώνει η ίδια μελέτη των Rastellietal., η θετική επίδραση του συμπληρώματος στα μυοσκελετικά συμπτώματα που προκαλούνται από τον αναστολέα της αρωματάσης ήταν ισχυρότερη σε όλα τα χρονικά σημεία στην ομάδα B, η οποία είχε τις χαμηλότερες τιμές βιταμίνης D κατά την έναρξη (10-19 ng/ml).

Μία άλλη πιο αντικειμενική παράμετρος που επιβεβαιώνει την πιθανή θετική επίδραση

των συμπληρωμάτων βιταμίνης D είναι η μέτρηση της δοσολογίας των οπιοειδών που λαμβάνουν οι ασθενείς προκειμένου να αντιμετωπίσουν τον πόνο. Στη μελέτη των Helde-Franklingetal. το 2017 ⁵⁶, η ομάδα που έλαβε βιταμίνη D είχε σημαντικά μειωμένη δόση οπιοειδών σε σύγκριση με την ομάδα που δεν έλαβε θεραπεία με διαφορά 46 μg/h, τον πρώτο μήνα, η οποία διαφορά αυξήθηκε περαιτέρω στους όσο η θεραπεία συνεχίστηκε φτάνοντας στους 3 μήνες έως 91 μg/h. Ο ίδιος επικεφαλής σε επόμενη μελέτη του ποσοτικοποίησε τη θετική συσχέτιση, καταλήγοντας ότι για κάθε αύξηση των nmol στα επίπεδα της 25-OHD η δόση οπιοειδών μειώθηκε κατά 0,67 μg fentanyl/hour, συσχέτιση που παρέμεινε στατιστικώς σημαντική και μετά την προσαρμογή για το στάδιο του καρκίνου. Στη μελέτη Palliative-D, τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια, με τη διόρθωση της ανεπάρκειας της βιταμίνης D να μπορεί να έχει θετικά αποτελέσματα στη χρήση οπιοειδών. Στα αποτελέσματα αυτά, είναι πιο ξεκάθαρη και η συσχέτιση του χρόνου λήψης των συμπληρωμάτων που φαίνεται και προηγουμένως, αφού επιβεβαιώνεται ότι θα πρέπει κανείς να έχει χρόνο επιβίωσης μεγαλύτερο από 12 εβδομάδες για βέλτιστα αποτελέσματα. Αυτά τα τελευταία επιστημονικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι ακόμη και σε έναν βαριά άρρωστο πληθυσμό, οι ασθενείς ανταποκρίνονται καλά στο συμπλήρωμα βιταμίνης D με επαρκή αύξηση των επιπέδων 25-OHD.

Η επίδραση των συμπληρωμάτων βιταμίνης D στον πόνο, φαίνεται ότι παραμένει και σε ασθενείς πιο προχωρημένου σταδίου, με μεταστάσεις στα οστά, χωρίς όμως να επιβεβαιώνεται η μείωση των δοσολογιών μορφίνης που λαμβάνεται, όπως δείχνουν τα αποτελέσματα των Amiretal ⁵⁹. Παρά την απουσία αλλαγής στις κλίμακες πόνου, ωστόσο, ένα πολύ σημαντικό τους εύρημα υπήρξε η σημαντική μείωση στον αριθμό των σημείων πόνου σε όλους τους μήνες παρακολούθησης (2, 3 και 4) σε σχέση με την αρχική τιμή ($p=0,036$, $p=0,034$ και $p=0,010$, αντίστοιχα). Παρόμοια είναι και τα αποτελέσματα σε μια ομάδα ασθενών με οστικές μεταστάσεις από καρκίνο του προστάτη ⁶⁰. Η βελτίωση των βαθμολογιών πόνου συσχετίστηκε με τη λήψη βιταμίνης, αλλά δεν οδήγησε σε σημαντική μείωση των τακτικών προγραμματισμένων αναλγητικών απαιτήσεων, υποδηλώνοντας ότι και η σταδιοποίηση της νόσου ενδεχομένως να είναι ένας παράγοντας που επηρεάζει την αποτελεσματικότητα των συμπληρωμάτων βιταμίνης D. Βελτίωση του πόνου και μείωση της κατανάλωσης αναλγητικών από τη λήψη ενός θεραπευτικού σχήματος που περιελάμβανε και βιταμίνη D έχει βρεθεί και για τον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, χωρίς όμως τα

αποτελέσματα να είναι ειδικά για τη βιταμίνη ⁶¹.

Εκτός από πάσχοντες από καρκίνο που εμφανίζουν ανεπάρκεια βιταμίνης D, το φαινόμενο αυτό επεκτείνεται και στον υπόλοιπο πληθυσμό, και συνδέεται με συμπτώματα πόνου από το μυοσκελετικό σύστημα. Συνεπώς η μελέτη της επίδρασης των συμπληρωμάτων βιταμίνης D και σε αυτό το τμήμα του πληθυσμού είναι εξίσου ελκυστική.

Στην πρόσφατη μελέτη των Goyal & Agrawal, το 2021 η λήψη πόσιμης βιταμίνης D σε ασθενείς με ανεπάρκεια βιταμίνης D και χρόνια μη ειδικό μυοσκελετικό πόνο, μείωσε σημαντικά τη μέση βαθμολογία του πόνου ($p < 0,00$) ενώ τα μέσα επίπεδα βιταμίνης D αυξήθηκαν επίσης σημαντικά ($p < 0,001$) καταλήγοντας στην αιτιολογική συσχέτιση των δύο παραγόντων. Η σχέση αυτή επιβεβαιώθηκε και σε ένα άλλο πληθυσμό με ανεπάρκεια βιταμίνης D (< 20 ng/mL), όπου η συνδυασμένη παρέμβαση βιταμίνης D και φυσικοθεραπείας έδειξε σημαντικά καλύτερα αποτελέσματα από τη φυσικοθεραπευτική παρέμβαση μόνη της στη μείωση του πόνου ($p < 0,001$) ⁶⁵.

Μία Νορβηγική μελέτη, το 2014, με στόχο να εξετάσει εάν η καθημερινή λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D3 θα βελτιώνει τον μυοσκελετικό πόνο ή την κεφαλαλγία σε σύγκριση με τη λήψη εικονικού φαρμάκου έδειξε ότι δεν υπήρχαν σημαντικές επιδράσεις των συμπληρωμάτων βιταμίνης D3 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Οι βαθμολογίες πόνου και κεφαλαλγίας βελτιώθηκαν σε σύγκριση με την αρχική τιμή, αλλά δεν βρέθηκε σημαντική επίδραση στην εμφάνιση και τον βαθμό του πόνου ή του πονοκεφάλου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ⁷⁴. Παρομοίως, σε ασθενείς με διάχυτο μυοσκελετικό πόνο και επίπεδα 25-υδροξυβιταμίνης D μικρότερα ή ίσα με 20 ng/mL, στη μελέτη των Warner et al., το 2008 ⁶⁶, η θεραπεία με βιταμίνη D δεν είχε καμία επίδραση στον πόνο σε σύγκριση με την αρχική τιμή ή σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D δεν συσχετίστηκαν με διάχυτο μυοσκελετικό πόνο. Επειδή η ανεπάρκεια βιταμίνης D υπάρχει σε σημαντικό ποσοστό του φυσιολογικού πληθυσμού και ο επιπολασμός θα μπορούσε να είναι μεγαλύτερος ως αποτέλεσμα συνοδών νοσημάτων και καθιστικού τρόπου ζωής (περισσότερος χρόνος σε εσωτερικούς χώρους), η παρατήρηση ότι ένα υψηλό ποσοστό ασθενών με διάχυτο μυοσκελετικό πόνο έχουν ανεπάρκεια βιταμίνης D δεν έχει απαραίτητα και σχέση με τη γένεση του πόνου τους, όπως επιβεβαιώθηκε και από τη μελέτη των Serhan et al ⁷⁵. Επιπλέον, το γεγονός ότι σε αυτή τη μελέτη ως μάρτυρες επιλέχθηκαν ασθενείς με καλά εντοπισμένο πόνο λόγω οστεοαρθρίτιδας, εγείρει την πιθανότητα να χαθεί η συσχέτιση

ανεπάρκειας βιταμίνης D με διάχυτο πόνο, λόγω εξέλιξης της οστεοαρθρίτιδας ⁷⁶.

Η ινομυαλγία, ως χρόνια μυοσκελετική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από παρουσία γενικευμένου πόνου, φαίνεται ότι απασχολεί σε μεγάλο βαθμό τη διεθνή έρευνα. Στις μελέτες των Mirzaei et al., το 2018 και των Aldaoser i& Zubairi, το 2020 τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D έχει σημαντικά θεραπευτικά οφέλη στη διαχείριση της νόσου και ιδιαίτερα στη μείωση του πόνου. Σε αντίθεση με τις δύο προηγούμενες μελέτες που συμφωνούν μεταξύ τους, οι Lozano-Plata et al., το 2021 δεν εντόπισαν στατιστική διαφορά στην αρχική και στην τελική αξιολόγηση του πόνου μετά την παρέμβασή τους, ούτε με τον δείκτη FIQ αλλά ούτε και με το δείκτη VAS, παρόλο που επιβεβαιώθηκε η αύξηση των επιπέδων βιταμίνης D στην ομάδα παρέμβασης, υποδηλώνοντας ότι δεν υπάρχει καμία τάση υπέρ της θεραπείας με βιταμίνη D.

Μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή, 5108 συμμετεχόντων, στους οποίους ανατέθηκε τυχαία να λάβουν μηνιαίες κάψουλες βιταμίνης D3 δεν παρατήρησε διαφορά στη μέση βαθμολογία του πόνου στο τέλος της παρακολούθησης ($p=0,82$) μεταξύ των δύο ομάδων. Το ποσοστό των συμμετεχόντων που έλαβαν ένα ή περισσότερα οπιοειδή ήταν παρόμοιο και στατιστικά μη σημαντικό και στις δύο ομάδες ($p=0,24$), ενώ παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και για τη χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων ($p=0,24$) και άλλα μη οπιοειδή ($p=0,34$). Εστιάζοντας, όμως, σε συμμετέχοντες με έλλειψη βιταμίνης D ($<50\text{nmol/L}$) υπήρχε χαμηλότερος κίνδυνος χορήγησης μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων στην ομάδα της βιταμίνης D σε σύγκριση με του εικονικού φαρμάκου ($RR=0,87$; $p=0,009$). Μακροχρόνια, λοιπόν, η μηνιαία λήψη συμπληρώματος υψηλής δόσης βιταμίνης D δεν βελτίωσε τη μέση βαθμολογία πόνου ούτε μείωσε τη συνταγογράφηση αναλγητικών στο γενικό πληθυσμό ⁷⁰.

Η υποβιταμίνωση D στους ηλικιωμένους προκαλεί πτώσεις και κατάγματα και κατά συνέπεια μπορεί να είναι μία αιτία για μη ειδικό μυοσκελετικό πόνο. Την επίδραση των αρχικών συγκεντρώσεων βιταμίνης D στη βελτίωση του μυοσκελετικού πόνου επιβεβαιώνει η επόμενη μελέτη, που αναφέρεται σε πληθυσμό μεγαλύτερης ηλικίας όπου ο επιπολασμός της ανεπάρκειας βιταμίνης D και του μυοσκελετικού πόνου αυξάνεται. Οι αλλαγές στον μέσο αριθμό των επώδυνων περιοχών δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ομάδων θεραπείας ($p=0,46$). Ωστόσο, υπήρξε σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ των αρχικών επιπέδων βιταμινών (<20 έναντι $\geq 20\text{ ng/mL}$) και της θεραπείας ($p=0,02$). Στους συμμετέχοντες με

φυσιολογικές τιμές βιταμίνης D κατά την έναρξη, υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας με την πάροδο του χρόνου ($p=0,04$) και μόνο οι ηλικιωμένοι στην ομάδα της βιταμίνης D3 των 24.000 IU είχαν οριακά σημαντική μείωση στην συνολική μέση βαθμολογία πόνου ($p=0,05$), ενώ δεν υπήρξαν αλλαγές στις ομάδες υψηλής δόσης. Μεταξύ των ηλικιωμένων που είχαν έλλειψη βιταμίνης D κατά την έναρξη ο χρόνιος πόνος δεν διέφερε ανάλογα με τις ομάδες θεραπείας με την πάροδο του χρόνου ($p=0,33$). Τα αποτελέσματά αυτά υποδεικνύουν ότι τόσο το αρχικό επίπεδο 25(OH)D3 όσο και η μηνιαία δόση θεραπείας της βιταμίνης D μπορεί να είναι σημαντικά όσον αφορά τη μείωση του χρόνιου πόνου-με το μόνο όφελος να παρατηρείται στους ηλικιωμένους που έχουν σωστά επίπεδα βιταμίνης D και έλαβαν θεραπεία με μηνιαία δόση 24.000 IU βιταμίνη D3 ⁷¹. Τη θετική επίδραση της χορήγησης βιταμίνης D σε ηλικιωμένους επιβεβαιώνει και η μελέτη των Sakalli et al., όπου βρέθηκε να αυξάνεται η ποιότητα ζωής, να μειώνεται ο πόνος και να βελτιώνεται η λειτουργική κινητικότητα.

Η τελευταία πληθυσμιακή ομάδα με την οποία θα ασχοληθεί αυτή η διατριβή είναι οι παχύσαρκες γυναίκες, που είναι πιο ευαίσθητες στη μυαλγία λόγω των σημαντικά χαμηλότερων συγκεντρώσεων βιταμίνης D. Η μελέτη των Abdeen et al. ⁷³ βασιζόμενη σε αυτό το δεδομένο, διερεύνησε την αποτελεσματικότητα της βιταμίνης D σε συνδυασμό με μια αερόβια διαλειμματική προπόνηση για τη διαχείριση παχύσαρκων γυναικών με μυαλγία. Διαπιστώθηκε σημαντική βελτίωση στο επίπεδο έντασης του πόνου, στα επίπεδα της βιταμίνης D ορού και στην ποιότητα ζωής σε όλες τις ομάδες, με σημαντική διαφορά μεταξύ της Ομάδας Α και των υπολοίπων, στην οποία η χορήγηση συνδυάστηκε με διαλειμματική προπόνηση ($p=0,0001$).

6.4 Θεραπευτική προσέγγιση ασθενών και δόσεις βιταμίνης D στον πόνο

Κατά την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων από κλινικές δοκιμές βιταμίνης D, είναι χρήσιμο να μετριέται τόσο η αρχική τιμή όσο και η τιμή μετά την παρέμβαση, ώστε να επιβεβαιωθεί ότι η αλλαγή της θρεπτικής κατάστασης παράγει το αποτέλεσμα που ελέγχεται στην υπόθεση και ότι η παρέμβαση είναι αρκετά μεγάλη για να προκαλέσει την αλλαγή της θρεπτικής κατάστασης ⁷⁷. Ωστόσο, δεν πληρούν όλες οι μελέτες που αυτούς τους κανόνες - τις περισσότερες φορές δεν καταγράφονται τα αρχικά επίπεδα της 25-υδροξυβιταμίνης D (25-OHD) ⁷⁸. Εάν ασθενείς με επαρκή επίπεδα βιταμίνης D περιλαμβάνονται σε μια μελέτη

παρέμβασης, δεν θα ωφεληθούν από τη λήψη συμπληρωμάτων.

Ο στόχος της λήψης συμπληρωμάτων βιταμίνης D πρέπει να είναι η επίτευξη επαρκών επιπέδων 25-OHD στην κυκλοφορία. Τα επίπεδα ορού κάτω από 50 nmol/L θεωρούνται ανεπαρκή σύμφωνα με το Ινστιτούτο Ιατρικής των ΗΠΑ ⁷⁹ και με βάση τα ευρήματα από κλινικές μελέτες, έχει προταθεί ότι τα επίπεδα πάνω από 75 nmol/L μπορεί να είναι ο στόχος της συμπλήρωσης ⁸⁰. Επίπεδα πάνω από 125 nmol/L πιθανότατα δεν προσθέτουν άλλο όφελος και τα επίπεδα άνω των 250 nmol/L θεωρούνται δυνητικά επιβλαβή ⁸¹.

Η συνιστώμενη διαιτητική πρόσληψη (τόσο από τρόφιμα όσο και από συμπληρώματα) βιταμίνης D ποικίλλει μεταξύ 400-600 IU/ημέρα στις διαφορετικές χώρες ⁸¹. Ωστόσο, σε άτομα με ανεπάρκεια βιταμίνης D, μια συνολική από του στόματος πρόσληψη σε αυτό το εύρος δεν οδηγεί σε γρήγορη αλλαγή της κατάστασης της βιταμίνης D. Σύμφωνα με τις αρχές του Heaney, η παρέμβαση χρειάζεται να είναι αρκετά μεγάλη για να αλλάξει την κατάσταση των θρεπτικών συστατικών. Σε άτομα με επίπεδα ορού 25-OHD < 30 nmol/L προτείνεται λοιπόν συμπλήρωμα με 4000 IU/ημέρα για τουλάχιστον τρεις μήνες ή μέχρι τα επίπεδα να είναι > 50 nmol/L, δόση που έχει αποδειχθεί αποτελεσματική και ασφαλής σε κλινικές μελέτες ^{82 83}. Η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D δεν συσχετίστηκε ποτέ με περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από ό,τι στις ομάδες εικονικού φαρμάκου ⁸².

7. Συμπεράσματα-προοπτικές

Αν και τα αποτελέσματα της βιταμίνης D είναι αμφιλεγόμενα όπως φαίνεται από τα παραπάνω στοιχεία, είναι αδιαμφισβήτητο το γεγονός ότι δεν αναφέρθηκε πουθενά καμία παρενέργεια από τη χορήγησή της.

Σε σχέση με υγιείς μάρτυρες, οι ασθενείς που λαμβάνουν παρηγορητική φροντίδα εμφανίζουν πιο συχνά χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D στον ορό του αίματος. Τόσο μελέτες παρατήρησης όσο και κλινικές μελέτες υποδηλώνουν ένα θετικό ρόλο της βιταμίνης D στην ένταση και στη διαχείριση του πόνου, στη λήψη οπιοειδών, στον αριθμό των σημείων πόνου, τη λειτουργικότητα και την ποιότητα ζωής σε ποικίλα κλινικά περιβάλλοντα. Η εβδομαδιαία λήψη βιταμίνης D έχει θετική επίδραση στην υγεία των οστών και οι στρατηγικές συμπληρωμάτων βιταμίνης D για ασθενείς με καρκίνο του μαστού θα πρέπει να διερευνηθούν περαιτέρω. Τα τελευταία επιστημονικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι ακόμη και σε έναν βαριά άρρωστο πληθυσμό, οι ασθενείς ανταποκρίνονται καλά στο συμπλήρωμα βιταμίνης D με επαρκή αύξηση των επιπέδων 25-OHD. Αξίζει να αναφερθεί ξανά, η περίπτωση του ασθενή με καρκίνο του γαστρεντερικού συστήματος και πολλαπλές μεταστάσεις στο ήπαρ και τα οστά, με προσδόκιμο ζωής λιγότερο από 3 μήνες. Καθώς τα επίπεδα 25-OHD ήταν μη μετρήσιμα (<8 nmol/L) η θεραπεία με 2000 IU βιταμίνη D/ημέρα βελτίωσε τα επίπεδα πόνου, η δόση των οπιοειδών μειώθηκε διαδοχικά και μετά από 4 μήνες ξεκίνησε πάλι παρηγορητική χημειοθεραπεία. Ο ασθενής, εξακολούθησε να είναι εν ζωή, 1 χρόνο μετά την πρώτη εισαγωγή στον θάλαμο νοσηλείας, με την κατάσταση του να είναι σταθερή και να συνεχίζει τη θεραπεία.

Στην περίπτωση του γενικευμένου μυοσκελετικού πόνου, τα δεδομένα είναι πιο περίπλοκα, καθώς πρόκειται για μια πολυπαραγοντική κατάσταση με ποικίλα αίτια.. Ωστόσο, υπάρχει η τάση για θετική επίδραση της βιταμίνης D, με εξαίρεση μόνο μία μελέτη. Οι ασθενείς και αυτής της κατηγορίας εμφάνισαν βελτίωση στην ένταση του πόνου και στη λήψη αναλγητικών, ενώ υποσχόμενα είναι τα αποτελέσματα και για τους ηλικιωμένους ασθενείς και τους πάσχοντες από ινομυαλγία.

Παρόλο που οι μελέτες δείχνουν ότι η ανεπάρκεια βιταμίνης D σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο πόνου, τα στοιχεία για την επίδραση των συμπληρωμάτων βιταμίνης D στον πόνο είναι ακόμη περιορισμένα και αντιφατικά, απαιτώντας τη συνέχεια των ερευνών. Βασιζόμενοι στις παρατηρήσεις που προέκυψαν από την παραπάνω ανάλυση, είναι

αντιληπτό ότι απαιτείται περαιτέρω έρευνα, η οποία θα μπορέσει να εξαλείψει τους παράγοντες διακύμανσης (συγχυτικούς) που περιορίζουν την ομοιομορφία των αποτελεσμάτων, όπως τα εργαλεία μέτρησης, τα αρχικά επίπεδα βιταμίνης D των συμμετεχόντων, την ανάγκη για μελέτη και άλλων τύπων καρκίνου, το είδος και τον τρόπο χορήγησης της βιταμίνης D, τη χρονική διάρκεια της μελέτης και καθώς και το είδος της μελέτης.

8. Βιβλιογραφία

1. Chen J. History of pain theories. *Neurosci Bull.* 2011;27(5):343-350. doi:10.1007/s12264-011-0139-0
2. Olson K. History of Pain: A Brief Overview of the 19th and 20th Centuries. *Pract Pain Manag.* 2015;13, <https://www.practicalpainmanagement.com/treatments/history-pain-brief-overview-19th-20th-centuries>
3. Moayed M, Davis KD. Theories of pain: from specificity to gate control. *J Neurophysiol.* 2013;109(1):5-12. doi:10.1152/jn.00457.201
4. Raja SN, Carr DB, Cohen M, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain.* 2020;161(9):1976-1982. doi:10.1097/j.pain.0000000000001939
5. Sherrington C. *The Integrative Action of the Nervous System.* 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press, 1947
6. Steeds, EC. (2016) The anatomy and physiology of pain, *Surgery (Oxford)*, 2016;34; 55-59
7. Gore D. The anatomy of pain, *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 2022;23: 355-359, <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2022.04.002>.
8. Gould HJ, Kaye A.D. The Anatomy of Pain. In : A.D. Kaye et al. (eds.), *Essentials of Regional Anesthesia*, 2022. doi:10.1007/978-1-4614-1013-3_4, 2022
9. WHO Guidelines on the Pharmacological Treatment of Persisting Pain in Children with Medical Illnesses. Geneva: World Health Organization; 2012.
10. Murphy P. Somatic Pain. In: Schmidt, R., Willis, W. (eds) *Encyclopedia of Pain.* Springer, Berlin, Heidelberg..2007

11. Orr PM, Shank BC, Black AC. The Role of Pain Classification Systems in Pain Management. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2017;29(4):407-418. doi:10.1016/j.cnc.2017.08.002
12. Nagelhout JJ, Plaus KL *Nurse Anesthesia* (5th ed.). St. Louis, MO: Elsevier Saunders, 2014
13. Abd-Elsayed A, Deer TR. Different Types of Pain. In: Abd-Elsayed, A. (eds) *Pain*. Springer, Cham, 2019 https://doi.org/10.1007/978-3-319-99124-5_3
14. Jones KR, Vojir CP, Hutt E, Fink R. Determining mild, moderate, and severe pain equivalency across pain-intensity tools in nursing home residents. *J Rehabil Res Dev.* 2007;44(2):305-314. doi:10.1682/jrrd.2006.05.0051.
15. Fong A, Schug SA. Pathophysiology of pain: a practical primer. *Plast Reconstr Surg.* 2014;134(4 Suppl 2):8S-14S. doi:10.1097/PRS.0000000000000682
16. Trouvin AP, Perrot S. New concepts of pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2019;33(3):101415. doi:10.1016/j.berh.2019.04.007
17. Deluca HF. History of the discovery of vitamin D and its active metabolites. *Bonekey Rep.* 2014;3:479. doi:10.1038/bonekey.2013.213
18. Mellanby E. An experimental investigation on rickets. *Lancet* 1919;1:407–412
19. McCollum EV, Pitz W, Simmonds N, Becker JE, Shipley PG, Bunting RW. The effect of additions of fluorine to the diet of the rat on the quality of the teeth. 1925. Studies on experimental rickets. XXI. An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. 1922. The effect of additions of fluorine to the diet of the rat on the quality of the teeth. 1925. *J Biol Chem.* 2002;277(19):E8.
20. Γεωργιάδης Α, Γεωργιάδης Ε. Βιταμίνη D, η ερμηνεία ενός γρίφου για γιατρούς και ασθενείς, 2η έκδοση, Αθήνα, 2017
21. Esvelt RP, Schnoes HK, DeLuca HF. Vitamin D3 from rat skins irradiated in vitro with ultraviolet light. *Arch Biochem Biophys.* 1978;188(2):282-286. doi:10.1016/s0003-9861(78)80010-1
22. Zhang RH, He DH, Zhou B, et al. Analysis of Vitamin D Status in Men Highly Exposed to Sunlight. *Biomed Environ Sci.* 2015;28(12):913-916. doi:10.3967/bes2015.125

23. Heath KM, Elovic EP. Vitamin D deficiency: implications in the rehabilitation setting. *Am J Phys Med Rehabil.* 2006;85(11):916-923. doi:10.1097/01.phm.0000242622.23195.61
24. Shinchuk LM, Holick MF. Vitamin d and rehabilitation: improving functional outcomes [published correction appears in *Nutr Clin Pract.* 2007 Aug;22(4):table of contents. Shinchuk, Leonid [corrected to Shinchuk, Leonid M]]. *Nutr Clin Pract.* 2007;22(3):297-304. doi:10.1177/0115426507022003297
25. Mutt SJ, Hyppönen E, Saarnio J, Järvelin MR, Herzig KH. Vitamin D and adipose tissue--more than storage. *Front Physiol.* 2014;5:228. Published 2014 Jun 24. doi:10.3389/fphys.2014.00228
26. Carlberg C, Seuter S. A genomic perspective on vitamin D signaling. *Anticancer Res.* 2009;29(9):3485-3493.
27. Hewison M. Antibacterial effects of vitamin D [published correction appears in *Nat Rev Endocrinol.* 2011 Aug;7(8):436]. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7(6):337-345. doi:10.1038/nrendo.2010.226
28. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005;289(1):F8-F28. doi:10.1152/ajprenal.00336.2004
29. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, 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
30. Hewison M. Vitamin D and immune function: an overview. *Proc Nutr Soc.* 2012;71(1):50-61. doi:10.1017/S0029665111001650
31. 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):827-833.
32. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. Vitamin D and multiple sclerosis: An update. *MultSclerRelatDisord.* 2017;14:35-45. doi:10.1016/j.msard.2017.03.014.
33. Liu X, Nelson A, Wang X, 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
34. Bergman P, Sperner S, Höijer 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
35. Wepner F, Scheuer R, Schuetz-Wieser B, et al. Effects of vitamin D on patients with fibromyalgia syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *Pain*. 2014;155(2):261-268. doi:10.1016/j.pain.2013.10.002
 36. 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):81-84. doi:10.7205/MILMED-D-12-00540
 37. Beer TM, Garzotto M, Katovic NM. High-dose calcitriol and carboplatin in metastatic androgen-independent prostate cancer. *Am J Clin Oncol*. 2004;27(5):535-541. doi:10.1097/01.coc.0000136020.27904.9c
 38. 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. *BreastCancerResTreat*. 2012;132(2):625-629. doi:10.1007/s10549-011-1911-6
 39. Bikle DD. Vitamin D: Production, Metabolism and Mechanisms of Action. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDTText.com, Inc.; December 31, 2021.
 40. Mendes MM, Botelho PB, Ribeiro H. Vitamin D and musculoskeletal health: outstanding aspects to be considered in the light of current evidence. *Endocr Connect*. 2022;11(10):e210596. Published 2022 Sep 26. doi:10.1530/EC-21-0596
 41. Latic N, Erben RG. Vitamin D and Cardiovascular Disease, with Emphasis on Hypertension, Atherosclerosis, and Heart Failure. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):6483. Published 2020 Sep 4. doi:10.3390/ijms2118648341
 42. Vondra K, Hampl R. Vitamin D and new insights into pathophysiology of type 2 diabetes. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2021;42(2):203-208. doi:10.1515/hmbci-2020-0055
 43. Jeon SM, Shin EA. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. *Exp Mol Med*. 2018;50(4):1-14. doi:10.1038/s12276-018-0038-9

44. Habib AM, Nagi K, Thillaiappan NB, Sukumaran V, Akhtar S. Vitamin D and Its Potential Interplay With Pain Signaling Pathways. *Front Immunol.* 2020;11:820. doi:10.3389/fimmu.2020.00820
45. Dev R, Del Fabbro E, Schwartz GG, et al. Preliminary report: vitamin D deficiency in advanced cancer patients with symptoms of fatigue or anorexia. *Oncologist.* 2011;16(11):1637-1641. doi:10.1634/theoncologist.2011-0151
46. Shi L, Nechuta S, Gao YT, et al. Correlates of 25-hydroxyvitamin D among Chinese breast cancer patients. *PLoS One.* 2014;9(1):e86467. doi:10.1371/journal.pone.0086467
47. Macfarlane GJ, Palmer B, Roy D, Afzal C, Silman AJ, O'Neill T. An excess of widespread pain among South Asians: are low levels of vitamin D implicated?. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(8):1217-1219. doi:10.1136/ard.2004.032656
48. Knutsen KV, Madar AA, Brekke M, 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(12):2591-2598. doi:10.1016/j.pain.2014.09.024
49. Torun E, Genç H, Gönüllü E, Akovalı B, Ozgen IT. The clinical and biochemical presentation of vitamin D deficiency and insufficiency in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2013;26(5-6):469-475. doi:10.1515/jpem-2012-0245
50. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266-281. doi:10.1056/NEJMra070553
51. Khan QJ, Reddy PS, Kimler BF, 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):111-118. doi:10.1007/s10549-009-0495-x
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):143-150. doi:10.1097/01.NCC.0000339262.44560.92
53. Rastelli AL, Taylor ME, Gao F, et al. Vitamin D and aromatase inhibitor-induced musculoskeletal symptoms (AIMSS): a phase II, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;129(1):107-116. doi:10.1007/s10549-011-1644-6

54. Shapiro AC, Adlis SA, Robien K, et al. Randomized, blinded trial of vitamin D3 for treating aromatase inhibitor-associated musculoskeletal symptoms (AIMSS) [published correction appears in Breast Cancer Res Treat. 2016 Jun;157(2):403]. Breast Cancer Res Treat. 2016;155(3):501-512. doi:10.1007/s10549-016-3710-6
55. Khan QJ, Kimler BF, Reddy PS, 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
56. 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
57. HeldeFrankling M, Klasson C, Björkhem-Bergman L. 25-Hydroxyvitamin D in Cancer Patients Admitted to Palliative Care: A Post-Hoc Analysis of the Swedish Trial 'Palliative-D'. Nutrients. 2022;14(3):602.. doi:10.3390/nu14030602
58. Helde Frankling M, Klasson C, Sandberg C, 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
59. Amir E, Simmons CE, Freedman OC, et al. A phase 2 trial exploring the effects of high-dose (10,000 IU/day) vitamin D(3) in breast cancer patients with bone metastases. Cancer. 2010;116(2):284-291. doi:10.1002/cncr.24749
60. 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):187-190. doi:10.1097/00005392-200001000-00044
61. Norsa A, Martino V. Somatostatin, retinoids, melatonin, vitamin D, bromocriptine, and cyclophosphamide in advanced non-small-cell lung cancer patients with low performance status. Cancer BiotherRadiopharm. 2006;21(1):68-73. doi:10.1089/cbr.2006.21.68

62. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(7):CD007470..doi:10.1002/14651858.CD007470.pub2
63. Björkhem-Bergman L, Bergman P. Vitamin D and patients with palliative cancer. *BMJ Support Palliat Care*. 2016;6(3):287-291. doi:10.1136/bmjspcare-2015-Dev R, Del Fabbro E, Schwartz GG, et al. Preliminary report: vitamin D deficiency in advanced cancer patients with symptoms of fatigue or anorexia. *Oncologist*. 2011;16(11):1637-1641. doi:10.1634/theoncologist.2011-0151000921
64. Goyal V, Agrawal M. Effect of supplementation of vitamin D and calcium on patients suffering from chronic non-specific musculoskeletal pain: A pre-post study. *J Family Med Prim Care*. 2021;10(5):1839-1844. doi:10.4103/jfmprc.jfmprc_1699_20
65. Ali M, Uddin Z, Hossain A. Combined Effect of Vitamin D Supplementation and Physiotherapy on Reducing Pain Among Adult Patients With Musculoskeletal Disorders: A Quasi-Experimental Clinical Trial. *Front Nutr*. 2021;8:717473.. doi:10.3389/fnut.2021.717473
66. Warner AE, Arnsperger 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):12-16. doi:10.1097/RHU.0b013e31816356a9
67. Mirzaei A, Zabihiyeganeh M, Jahed SA, Khiabani E, Nojomi M, Ghaffari S. Effects of vitamin D optimization on quality of life of patients with fibromyalgia: A randomized controlled trial. *Med J Islam Repub Iran*. 2018;32:29. Published 2018 Apr 5. doi:10.14196/mjiri.32.29
68. Aldaoseri HA, Zubairi MB. Vitamin D deficiency and treatment in Iraqi patients with primary fibromyalgia syndrome. *Egypt. Rheumatol*. 2019;42:47–50
69. Lozano-Plata LI, Vega-Morales D, Esquivel-Valerio JA, et al. Efficacy and safety of weekly vitamin D3 in patients with fibromyalgia: 12-week, double-blind, randomized, controlled placebo trial. *Clin Rheumatol*. 2021;40(8):3257-3264. doi:10.1007/s10067-021-05640-8
70. Wu Z, Camargo CA Jr, Malihi Z, et al. Monthly vitamin D supplementation, pain, and pattern of analgesic prescription: secondary analysis from the randomized, double-blind,

- placebo-controlled Vitamin D Assessment study. *Pain*. 2018;159(6):1074-1082. doi:10.1097/j.pain.0000000000001189
71. Schlögl M, Chocano-Bedoya P, Dawson-Hughes B, et al. Effect of Monthly Vitamin D on Chronic Pain Among Community-Dwelling Seniors: A Randomized, Double-Blind Controlled Trial. *J Am Med Dir Assoc*. 2019;20(3):356-361. doi:10.1016/j.jamda.2018.09.004
 72. Sakalli H, Arslan D, Yucel AE. The effect of oral and parenteral vitamin D supplementation in the elderly: a prospective, double-blinded, randomized, placebo-controlled study. *Rheumatol Int*. 2012;32(8):2279-2283. doi:10.1007/s00296-011-1943-6
 73. Abdeen HAA, Rodriguez-Sanz D, Ewidea M, Al-Hamaky DMA, Mohamed MAE, Elerian AE. Efficacy of Vitamin D Supplementation in Addition to Aerobic Exercise Training in Obese Women with Perceived Myalgia: A Single-Blinded Randomized Controlled Clinical Trial. *Nutrients*. 2021;13(6):1819. doi:10.3390/nu13061819
 74. Knutsen KV, Madar AA, Lagerløv P, et al. Does vitamin D improve muscle strength in adults? A randomized, double-blind, placebo-controlled trial among ethnic minorities in Norway. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(1):194-202. doi:10.1210/jc.2013-2647
 75. Serhan E, Newton P, Ali HA, Walford S, Singh BM. Prevalence of hypovitaminosis D in Indo-Asian patients attending a rheumatology clinic. *Bone*. 1999;25(5):609-611. doi:10.1016/s8756-3282(99)00209-4
 76. McAlindon TE, Felson DT, Zhang Y, et al. Relation of dietary intake and serum levels of vitamin D to progression of osteoarthritis of the knee among participants in the Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1996;125(5):353-359. doi:10.7326/0003-4819-125-5-199609010-00001
 77. 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
 78. Heaney RP. Vitamin D--baseline status and effective dose. *N Engl J Med*. 2012;367(1):77-78. doi:10.1056/NEJMe1206858.
 79. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, 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):53-58. doi:10.1210/jc.2010-2704

80. 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):392-397. doi:10.1093/cid/cit289
81. 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
82. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, 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
83. Bergman P, Norlin AC, Hansen S, 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