

Vitamin D in der Schmerztherapie

Autoren: Uwe Gröber, Michael F. Holick

ZUSAMMENFASSUNG

Eine unzureichende diätetische Verfügbarkeit an neuroprotektiven Nährstoffen spielt bei der Pathogenese von Schmerzen eine wichtige Rolle. Deshalb sollte bei der Schmerzdiagnostik immer auch an die Versorgung mit Vitaminen und neuroprotektiven Nährstoffen gedacht werden. Neuroprotektive Substanzen wie Vitamin D können die pharmakologische Schmerztherapie sinnvoll unterstützen. Bei muskuloskelettalen Schmerzen unterschiedlicher Genese sollte ein Vitamin-D-Mangel (25(OH)D: <20 ng/ml) unter ärztlicher Kontrolle ausgeglichen werden (Zielwert-25(OH)D: 40–60 ng/ml). Die Lebensqualität und Schmerzbelastung kann durch Vitamin D signifikant verbessert werden.

Schlüsselwörter

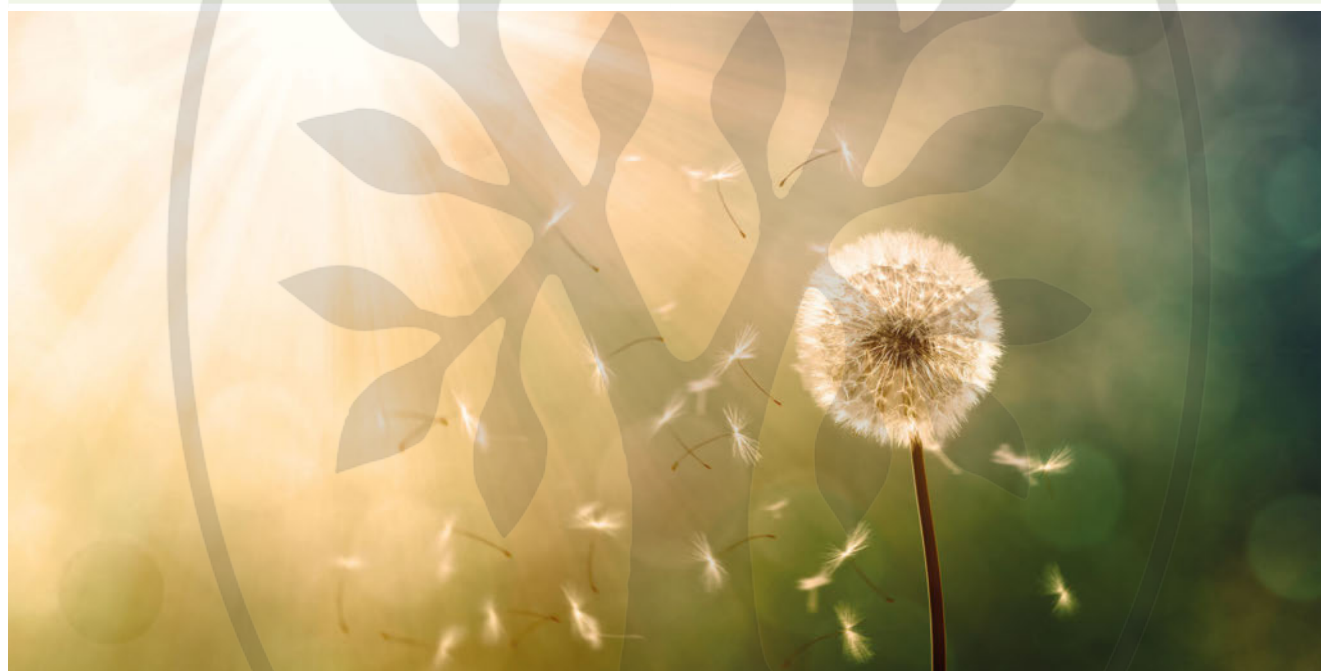
Vitamin D, Schmerztherapie, neuropathische Schmerzen, nozizeptive Schmerzen

ABSTRACT

An insufficient dietary availability of neuroprotective nutrients plays an important role in the pathogenesis of pain. Therefore, pain diagnostics should always take into consideration the supply with vitamins and neuroprotective nutrients too. Neuroprotective substances like vitamin D can provide a useful support for pharmacological pain therapy. In the case of musculoskeletal pain of differing etiology, a deficiency of vitamin D (25(OH)D: <20ng/ml) should be balanced under medical supervision (target value-25(OH)D: 40–60ng/ml). The quality of life and the burden of pain can be significantly improved with the help of vitamin D.

Keywords

Vitamin D, pain therapy, neuropathic pain, nociceptive pain



► **Abb. 1** Die meisten Menschen in den nördlichen Industrienationen weisen selbst im Sommer einen Vitamin-D-Mangel auf. © Thaut Images/ Adobe Stock

Schmerzen sind der häufigste Grund für einen Arztbesuch. Nach Angaben der Deutschen Schmerzliga e. V. leiden in Deutschland an die 15 Millionen Menschen unter chronischen, länger andauernden oder wiederkehrenden Schmerzen. Für die Betroffenen bedeuten Schmerzen in der Regel eine wesentliche Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität. Die Vielfalt der Schmerzursachen erfordert eine sorgfältige Diagnostik, um eine zielgerichtete Therapie einleiten zu können. Dabei sollte immer auch an

die Versorgung mit Vitaminen (z. B. B-Vitamine) und anderen neuroprotektiven Nährstoffen (z. B. Vitamin D) gedacht werden. Das Prä-hormon Vitamin D hat in diesem Zusammenhang eine besondere Bedeutung. Denn einerseits spielt eine unzureichende diätetische Verfügbarkeit an neuroprotektiven Nährstoffen bei der Pathogenese von Schmerzen eine wichtige Rolle. Andererseits können neuroprotektive Substanzen wie Vitamin D die pharmakologische Schmerztherapie sinnvoll unterstützen [1].

Schmerz und Schmerztypen

Die International Association for the Study of Pain (IASP) definiert Schmerz als ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potenzieller Gewebeschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird, und den Betroffenen zur Schonung bzw. Vermeidung von Belastungen zwingt. Allerdings ist Schmerz nicht gleich Schmerz. Mediziner unterscheiden Schmerzen heute nicht nur nach den Ursachen, sondern vor allem auch nach den Mechanismen, die bei der Entstehung des Schmerzes eine Rolle spielen. Bei den Schmerztypen werden daher v. a. **neuropathische** von **nozizeptiven** Schmerzen unterschieden. Schmerzen werden als neuropathisch definiert, wenn sie als direkte Folge einer Erkrankung oder Läsion des zentralen und/oder peripheren somatosensorischen Nervensystems entstehen. Somit sind zum Beispiel die postzosterische Neuralgie, die schmerzhafte Polyneuropathie, Schmerzen nach traumatischen Nervenläsionen oder infolge von Rückenmarks- oder Hirnschädigungen klassische neuropathische Schmerzsyndrome. Nozizeptive Schmerzen entstehen in Folge einer physiologischen Stimulation von Nozizeptoren, wobei das afferente somatosensorische System intakt ist. Der auslösende pathologische Prozess liegt im Gewebe. Nozizeptive Schmerzen stehen zum Beispiel bei Arthrose und rheumatoider Arthritis im Vordergrund [3][6].

Schnittstellen zwischen Schmerzen und Vitamin-D-Mangel

Das Vorkommen von Vitamin-D-Rezeptoren und des Enzyms $1\alpha\text{OHase}$ sind in zahlreichen Bereichen des Zentralnervensystems, insbesondere im Hippocampus und Hypothalamus, nachgewiesen worden. Diese Bereiche sind auch an der Entwicklung muskuloskelettaler Schmerzen (z. B. Fibromyalgie) beteiligt. Auch die Expression des Vitamin-D-Rezeptors (VDR) in vielen Zellen des Immunsystems wie Monozyten, dendritischen Zellen und Lymphozyten legt eine potenziell wichtige Rolle der Vitamin-D-Signaltransduktion für die Immunabwehr nahe. Zusätzlich exprimieren Zellen des Immunsystems, wie Monozyten die $1\alpha\text{-Hydroxylase}$ ($1\alpha\text{OHase}$) selbst und verfügen daher über ein komplettes Vitamin-D-System, das auch lokal reguliert werden kann [14][19][28].

Ein Mangel an Vitamin D ($25(\text{OH})\text{D}$: $< 20 \text{ ng/ml}$) ist mit einer Vielzahl verschiedener muskuloskelettaler Schmerzen und Erkrankungen assoziiert wie Brust-, Kopfschmerzen, Fibromyalgie, Gelenk-, Muskel- und Rückenschmerzen, Fatigue bis hin zu Tumorschmerzen. Ein persistierender Vitamin-D-Mangel kann zudem Störungen in der Autoimmuntoleranz begünstigen und das Risiko für chronische Entzündungen erhöhen. Demzufolge können auch Entzündungsschmerzen (z. B. bei rheumatoider Arthritis) und neuropathische Schmerzen (z. B. bei diabetischer Neuropathie, Multiple Sklerose) durch eine Hypovitaminose D

► **Tab. 1** Schmerzen und Effekte von $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ auf Immunzellen modifiziert nach [14][16][28].

Faktor/Zellart	Effekt
Antimikrobielle Peptide (AMP)	↑
Entzündung	↓
Th1-Zellen	↓
Th2-Zellen	↑
Th17-Zellen	↓
Regulatorische T-Zellen	↑
Prostaglandin E2	↓
Tumornekrosefaktor Alpha	↓
Leukotrien B4	↓

verstärkt werden [30][24][25][26][12][20][27]. In Form seiner hormonaktiven Form beeinflusst und reguliert das Sonnenhormon $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ über Vitamin-D-Rezeptoren zahlreiche Komponenten des Immunsystems. Zu den Faktoren, die dabei auch eine Rolle bei der Ausprägung und Intensität von Schmerzen haben, ist v. a. sein Effekt auf Gewebehormone (z. B. Prostaglandin E2), Entzündungsfaktoren sowie die Regulierung der Th1- und Th2-Balance und proinflammatorischen Th-17-Zellen zu nennen ► **Tab. 1**.

Eine gute Versorgung mit Vitamin D [$25(\text{OH})\text{D}$: $40\text{--}60 \text{ ng/ml}$] ist in allen Lebensphasen bedeutsam für die Entwicklung und Funktionalität des Nervensystems [2][14][17]. Vitamin D spielt eine zentrale Rolle bei der Hirnentwicklung, der Regulierung neuronaler Funktionen, der Ausprägung und Wirkung verschiedener Nervenwachstumsfaktoren und besitzt ausgeprägte neuroprotektive Eigenschaften. Vitamin D moduliert darüber hinaus die neuronale Erregbarkeit sowie die Empfindlichkeit von Neurotransmittern gegenüber ihren Rezeptoren (z. B. GABA, NMDA). Ein Mangel an Vitamin D korreliert direkt mit der Ausprägung der muskulären Schmerzsymptomatik bei Fibromyalgie. Vitamin D kann die Muskelkoordination verbessern und die rezeptorvermittelte Muskelproteinsynthese stimulieren. Im Nervensystem wirkt $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ über Wechselwirkung mit Vitamin-D-Rezeptoren als Neurosteroid und beeinflusst unter anderem die Bildung neurotropher Faktoren wie dem Nervenwachstumsfaktor Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF). Neurotrophe Faktoren kontrollieren Nervenzellen und sind an der Signalübertragung beteiligt. Auch an der Bildung des Nervenwachstumsfaktors Glial Derived Neurotrophic Factor (GDNF) ist $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ im Gehirn beteiligt. Im Vergleich zu gesunden Kontrollen weisen beispielweise Patienten mit Fibromyalgie deutlich reduzierte GDNF-Spiegel in der Gehirn- und Rückenmarksflüssigkeit auf. Der GDNF ist ein körpereigener Nervenwachstumsfaktor des Gehirns. Er wird von sogenannten Gliazellen produziert, eine Hauptzellart des Gehirns, und funktioniert dort wie eine Art Düngemittel oder Lebenselixier für alternde Nervenzellen [11][13].



► **Abb. 2** Die Supplementierung von Vitamin D unter ärztlicher Kontrolle kann die Lebensqualität und Schmerzbelastung signifikant bessern. © Alterfalter/Fotolia

Vitamin D in der Therapie von muskuloskelettalen Schmerzen

In einer klinischen Studie an 58 Patienten (Alter: $36,9 \pm 9,2$ Jahre) mit Fibromyalgie und chronischen Muskelschmerzen ($25(\text{OH})\text{D} < 25 \text{ ng/ml}$) wurde die bestehende Vitamin-D-Insuffizienz durch die orale Supplementierung von 50 000 I.E. Vitamin D/Woche über einen Zeitraum von 3 Monaten kompensiert. Der $25(\text{OH})\text{D}$ -Status stieg unter der Supplementierung von $10,6 \pm 5,1 \text{ ng/ml}$ auf $46,5 \pm 24,0 \text{ ng/ml}$ an. Der Ausgleich des $25(\text{OH})\text{D}$ -Status war mit einer ausgeprägten Reduktion der Muskelschmerzen, körperlichen Abgeschlagenheit, psychischen Symptomen wie Depressionen und Verbesserung der Lebensqualität assoziiert. Die Anzahl der Fibromyalgiepatienten betrug zu Beginn der Studie 30 (52%) und war nach der Vitamin-D-Therapie reduziert auf 20 Patienten (34%). 85% der Patienten waren mit der Vitamin-D-Therapie zufrieden. In einer weiteren placebokontrollierten Studie an Patienten mit Fibromyalgie über einen Zeitraum von 20 Wochen konnte durch die Supplementierung von Vitamin D (50 000 I.E. Vitamin D/Woche für 3 Monate) ein Anstieg des $25(\text{OH})\text{D}$ -Spiegels über 40 ng/ml und in der Folge auch eine signifikante Abnahme der Schmerzempfindlichkeit beobachtet werden ($p < 0,001$). Die Autoren der beiden Studien empfehlen generell bei unspezifischen Muskelschmerzen sowie einer erhöhten Schmerzempfindlichkeit der Muskulatur den $25(\text{OH})\text{D}$ -Status zu kontrollieren

und gegebenenfalls durch Supplementierung zu kompensieren [33][34].

In einer randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Studie an 80 Patienten mit muskuloskelettalen Schmerzen führte die Supplementierung von 4000 I.E. Vitamin D pro Tag nach 3 Monaten zu einer signifikanten Reduktion des Schmerzempfindens auf der Schmerzskala (Visuelle Analogskala/VAS: Schmerzempfinden). Auch der Bedarf an Analgetika und die Spiegel an proinflammatorischen und analgetisch wirksamen Zytokinen wie Leukotrien B_4 (LTB_4), Prostaglandin E2 (PGE_2) und Tumornekrosefaktor Alpha ($\text{TNF}\alpha$) wurden signifikant durch Vitamin D gesenkt ($p < 0,05$) [7].

In einer weiteren Studie an 49 Patienten mit diffusen muskuloskelettalen Schmerzen und Hypovitaminose D [$25(\text{OH})\text{D}$: $9,5 \text{ ng/ml}$] wurde die Supplementierung von Vitamin D gemäß der Ausprägung des Vitamin-D-Mangels wie folgt kompensiert:

- $25(\text{OH})\text{D}$: $\leq 4 \text{ ng/ml}$: $3 \times 200\,000 \text{ I.E. Vitamin D}$ im Abstand von je 10 Tagen ($n = 6$)
- $25(\text{OH})\text{D}$: $4,5\text{--}12 \text{ ng/ml}$: $2 \times 200\,000 \text{ I.E. Vitamin D}$ im Abstand von je 10 Tagen ($n = 27$)
- $25(\text{OH})\text{D}$: $12,4\text{--}20 \text{ ng/ml}$: $1 \times 200\,000 \text{ I.E. Vitamin D}$ ($n = 16$)

Unter der Vitamin-D-Supplementierung stieg der 25(OH)D-Status signifikant im Durchschnitt auf 47,52 ng/ml an ($p < 0,001$). Die Lebensqualität der Betroffenen ($p < 0,001$) und die Schmerzbelastung wurden ebenfalls signifikant durch Vitamin D verbessert ($p < 0,001$) [9]. In Studien an Patienten mit Kniegelenksarthrose ($n = 175$) führte die Supplementierung von Vitamin D₂ (40 000 I.E. pro Woche für 6 Monate) auch zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität und Reduktion der Schmerzbelastung ($p < 0,05$) [23].

Vitamin D in der Therapie von Tumorschmerzen

In einer aktuellen Studie an 160 Krebspatienten war bei 74 % der Patienten entweder ein ausgeprägter Vitamin-D-Mangel (25(OH)D < 20 ng/ml) oder eine Vitamin-D-Insuffizienz (25(OH)D < 30 ng/ml) nachweisbar [5]. Vitamin-D-Mangel ist bei Krebspatienten mit einem negativen Einfluss auf den Krankheitsverlauf, die Lebensqualität und Therapie assoziiert. Beispielsweise weisen ältere Krebspatienten mit diffus-großzelligem B-Zell-Lymphom und einer Hypovitaminose D, die mit dem monoklonalen Antikörper Rituximab therapiert werden, ein schlechteres ereignisfreies 3-Jahres-Überleben und Gesamtüberleben gegenüber Patienten mit normalem 25(OH)D-Status auf [4] [18]. Auch bei Patienten mit myeloischen Malignomen ist ein Vitamin-D-Mangel mit einer höheren Rückfallrate nach einer allogenen Stammzelltransplantation assoziiert [29]. In einer Pilotstudie wurde am Karolinska-Institut in Stockholm der Zusammenhang zwischen dem 25(OH)D-Status, der Schmerzbelastung und dem Bedarf an Opioiden untersucht. Dabei erhielten palliative Krebspatienten mit einer Vitamin-D-Insuffizienz (25(OH) < 30 ng/ml) täglich 4000 I.E. Vitamin D über einen Zeitraum von 4 Wochen. Diese Untersuchung gibt erste Hinweise darauf, dass die Supplementierung mit Vitamin D signifikant Tumorschmerzen verringern und den Bedarf an Fentanyl im Vergleich zur Kontrollgruppe senken kann. Zusätzlich führte Vitamin D zur Abnahme von Infektionen und verbesserte die Lebensqualität [15].

Vitamin D und statinassozierte Muskelschmerzen (SAMS)

Ein Vitamin-D-Mangel scheint aktuellen Studien zufolge auch das Auftreten von statinassozierten Muskelsymptomen (SAMS) zu begünstigen, die häufig unter einer Therapie mit Cholesterinsenkern vom Statintyp entstehen. Bemerkenswert ist, dass in den aktuellen Leitlinien der Europäischen Atherosklerose-Gesellschaft aus dem Jahre 2015 die Hypovitaminose D (25(OH)D < 20 ng/ml) unter den Begleiterkrankungen (z. B. Diabetes mellitus, HIV-Infektion, Schilddrüsenunterfunktion), welche statinassozierte Muskelsymptome (SAMS) fördern können, explizit als Risikofaktor aufgeführt wird. In einer Studie an 621 Patienten unter Statintherapie wurde der 25(OH)D-Spiegel untersucht. 128 Patienten mit Myalgie hatten gegenüber den Patienten ohne Myalgie einen signifikant niedrigeren

Vitamin-D-Status: $28,7 \pm 1,2$ gegenüber $34,3 \pm 0,6$ ng/ml ($p < 0,0001$). 64% der Patienten mit Myalgie ($n = 82$) und 43% der asymptomatischen Patienten ($n = 214$) hatten einen ausgeprägten Vitamin-D-Mangel. 38 der 82 Patienten mit Vitamin-D-Mangel und statininduzierter Myalgie erhielten neben dem Statin über einen Zeitraum von 12 Wochen 50 000 I.E. Vitamin D pro Woche. Der 25(OH)D-Spiegel stieg darunter von $20,4 \pm 7,3$ auf $48,2 \pm 17,9$ ng/ml signifikant an ($p < 0,0001$). Bei 35 von 38 Patienten (92%) führte die Supplementierung von Vitamin D zum vollständigen Abklingen der Myalgiesymptome.

In einer weiteren aktuellen Interventionsstudie an 150 Patienten mit Hypercholesterinämie (Alter ± 60 Jahre) und mit einem unzureichenden 25(OH)D-Status (< 32 ng/ml), die aufgrund von SAMS nicht mit einem Statin behandelt werden konnten, wurde zunächst der 25(OH)D-Status durch die Supplementierung von $2 \times 50\,000$ I.E. Vitamin D pro Woche für 3 Wochen und danach 50 000 I.E. Vitamin D pro Woche ausgeglichen. Nach 3 Wochen wurden die Statine erneut zur Therapie der Hypercholesterinämie eingesetzt. Unter der begleitenden Supplementierung von Vitamin D waren nach 8,1 Monaten 131 von 150 Patienten (87%) frei von Muskelschmerzen und die Statine wurden gut vertragen. Der 25(OH)D-Spiegel stieg von durchschnittlich 21 auf 40 ng/ml und normalisierte sich bei 117 von 150 Patienten (78%) mit Vitamin-D-Mangel und Statinunverträglichkeit (SAMS). Das LDL-Cholesterin wurde im Durchschnitt von 146 mg/dl auf 95 mg/dl deutlich gesenkt. Eine Statintoleranz, die mit einem Vitamin-D-Mangel assoziiert ist, kann in vielen Fällen durch die Supplementierung von Vitamin D sicher und nebenwirkungsfrei kompensiert werden [8][10][21][22][31].

Fazit

Bei muskuloskelettalen Schmerzen unterschiedlicher Genese sollte ein Vitamin-D-Mangel (25(OH)D: < 20 ng/ml) unter ärztlicher Kontrolle durch die Supplementierung von Vitamin D kompensiert und labordiagnostisch der Erfolg der Vitamin-D-Einnahme überprüft werden (Zielwert-25(OH)D: 40–60 ng/ml). Die Lebensqualität und Schmerzbelastung kann durch Vitamin D signifikant verbessert werden.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass keine wirtschaftlichen oder persönlichen Verbindungen bestehen.

Autoren



Uwe Gröber

Uwe Gröber ist Apotheker und Leiter der Akademie für Mikronährstoffmedizin in Essen, spezialisiert auf Pharmakologie, Mikronährstoffmedizin, Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln und Mikronährstoffen, Metabolic Tuning, Ernährungs-, Sport- und Präventivmedizin sowie komplementäre Verfahren in der Diabetologie und Onkologie (z. B. Tumoranamie). Er ist aktives Mitglied der Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Onkologie (PRIO) der deutschen Krebsgesellschaft (DKG) sowie Autor zahlreicher Publikationen, Fachbücher und Buchbeiträge.



Michael F. Holick

Michael F. Holick ist Professor für Medizin, Physiologie und Biophysik sowie Direktor des Instituts für allgemeine klinische Forschung der Klinik für Knochengesundheit und des Forschungszentrums für Heliotherapie, Licht und Haut am Medizinischen Zentrum der Universität Boston. Er identifizierte und isolierte 1969 die wichtigste im Blut zirkulierende Form von Vitamin D, das 25(OH)D, später auch die aktive Form 1,25(OH)2D. Er ist Autor von Fachzeitschriften sowie der Bestseller „The UV Advantage“, „The Vitamin D Solution“ sowie „Vitamin D: Die Heilkraft des Sonnenvitamins“.

Korrespondenzadressen

Uwe Gröber

Akademie für Mikronährstoffmedizin
Zweigertstr. 55
45130 Essen
E-Mail: uwegroeber@gmx.net

Michael F. Holick, Ph.D., M.D.

Section of Endocrinology, Nutrition and Diabetes; Department of Medicine
Boston University Medical Center
Boston, MA 02118
E-Mail: mfholick@bu.edu

Literatur

- [1] Ames BN. Low micronutrient intake may accelerate the degenerative diseases of aging through allocation of scarce micronutrients by triage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103 (47): 17589–17594
- [2] Baggerly CA, Cuomo RE, French CB et al. Sunlight and Vitamin D: Necessary for Public Health. *J Am Coll Nutr* 2015; 34 (4): 359–65
- [3] Binder A, Baron R. The pharmacological therapy of chronic neuropathic pain. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 616–626
- [4] Bittenbring JT, Neumann F, Altmann B et al. Vitamin D deficiency impairs rituximab-mediated cellular cytotoxicity and outcome of patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with but not without rituximab. *J Clin Oncol* 2014; 32 (29): 3242–3248

- [5] Churilla TM, Brereton HD, Klem M et al. Vitamin D deficiency is widespread in cancer patients and correlates with advanced stage disease: a community oncology experience. *Nutr Cancer* 2012; 64 (4): 521–525
- [6] Deutsche Schmerzliga e. V. Chronischer Schmerz: Daten, Fakten, Hintergründe. Presseinformation; 2013
- [7] Gendelman O, Itzhaki D, Makarov S et al. A randomized double-blind placebo-controlled study adding high dose vitamin D to analgesic regimens in patients with musculoskeletal pain. *Lupus* 2015; 24 (4–5): 483–489
- [8] Glueck CJ, Budhani SB, Masineni SS et al. Vitamin D deficiency, myositis-myalgia, and reversible statin intolerance. *Curr Med Res Opin* 2011; 27 (9): 1683–1690
- [9] Le Goaziou MF, Kellou N, Flori M et al. Vitamin D supplementation for diffuse musculoskeletal pain: results of a before-and-after study. *Eur J Gen Pract* 2014; 20 (1): 3–9
- [10] Gröber U. Arzneimittel und Mikronährstoffe. 4. Aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2018
- [11] Gröber U. Gesund mit Vitamin D. München: Südwest; 2017
- [12] Gröber U, Holzhauser P, Kisters K et al. Micronutrients in Oncological Intervention. *Nutrients* 2016; 8 (3), pii: E163. doi: 10.3390/nu8030163
- [13] Gröber U, Holick MF. Vitamin D: Die Heilkraft des Sonnenvitamins. 3. Aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2015
- [14] Gröber U, Reichrath J, Holick MF. Vitamin D: Update 2013: From rickets prophylaxis to general preventive healthcare. *Dermatoendocrinol* 2013; 5 (3): 331–347
- [15] Helde-Frankling M, Bergqvist J, Klasson C et al. Vitamin D supplementation to palliative cancer patients: protocol of a double-blind, randomised controlled trial 'Palliative-D'. *BMJ Support Palliat Care* 2017; 7 (4): 458–463
- [16] Hewison M. Vitamin D and immune function: an overview. *Proc Nutr Soc* 2012; 71 (1): 50–61
- [17] Hoel DG, Berwick M, de Gruij FR et al. The risks and benefits of sun exposure 2016. *Dermatoendocrinol* 2016; 8 (1): e1248325
- [18] Hohaus S, Tisi MC, Bellesi S et al. Vitamin D deficiency and supplementation in patients with aggressive B-cell lymphomas treated with immunochemotherapy. *Cancer Med* 2018; 7 (1): 270–281
- [19] Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357 (3): 266–281
- [20] Jesus CA, Feder D, Peres MF. The role of vitamin D in pathophysiology and treatment of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep* 2013; 17 (8): 355. doi: 10.1007/s11916-013-0355-6
- [21] Jetty V, Glueck CJ, Wang P et al., Safety of 50,000–100,000 Units of Vitamin D3/Week in Vitamin D-Deficient, Hypercholesterolemic Patients with Reversible Statin Intolerance. *N Am J Med Sci* 2016; 8 (3): 156–162
- [22] Khayznikov M, Hemachandra K, Pandit R et al. Statin Intolerance Because of Myalgia, Myositis, Myopathy, or Myonecrosis Can in Most Cases be Safely Resolved by Vitamin D Supplementation. *N Am J Med Sci* 2015; 7 (3): 86–93
- [23] Manoy P, Yuktanandana P, Tanavalee A et al. Vitamin D Supplementation Improves Quality of Life and Physical Performance in Osteoarthritis Patients. *Nutrients* 2017; 9 (8), pii: E799. doi: 10.3390/nu9080799
- [24] Mitsikostas DD, Tsaklakidou D, Athanasiadis N et al. The prevalence of headache in Greece: correlations to latitude and climatological factors. *Headache* 1996; 36 (3): 168–173
- [25] Munger KL, Levin LI, Hollis BW et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA*. 2006 Dec 20; 296 (23): 2832–8
- [26] Oh RC, Johnson JD. Chest pain and costochondritis associated with vitamin d deficiency: a report of two cases. *Case Rep Med* 2012; 2012: 375730. doi: 10.1155/2012/375730
- [27] de Oliveira DL, Hirotsu C, Tufik S et al. The interfaces between vitamin D, sleep and pain. *J Endocrinol* 2017; 234 (1): R23–R36
- [28] Ooi JH, Chen J, Cantorna MT. Vitamin D regulation of immune function in the gut: why do T cells have vitamin D receptors? *Mol Aspects Med* 2012; 33 (1): 77–82
- [29] Radujkovic A, Kordelas L, Krzykalla J et al., Pretransplant Vitamin D Deficiency Is Associated with Higher Relapse Rates in Patients Allografted for Myeloid Malignancies. *J Clin Oncol* 2017; 35 (27): 3143–3152
- [30] Saps M, Blank C, Khan S et al. Seasonal variation in the presentation of abdominal pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46 (3): 279–284
- [31] Stroes ES, Thompson PD, Corsini A et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015; 36 (17): 1012–1022
- [32] Waikakul S. Serum 25-hydroxy-calciferol level and failed back surgery syndrome. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2012; 20 (1): 18–22
- [33] 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
- [34] Yilmaz R, Salli A, Cingoz HT et al. Efficacy of vitamin D replacement therapy on patients with chronic nonspecific widespread musculoskeletal pain with vitamin D deficiency. *Int J Rheum Dis* 2016; 19 (12): 1255–1262

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0647-0163>
 EHK 2018; 67: 220–225
 © MVS Medizinverlage Stuttgart GmbH & Co. KG
 ISSN 0014-0082