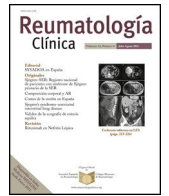




Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Revisión

¿Existe relación entre los niveles séricos de vitamina D (25OHD) y el dolor musculoesquelético relacionado con la ingesta de estatinas? Revisión sistemática



Claudia Alejandra Pereda^{a,*} y Maria Betina Nishishinya^b

^a Hospital Mediterráneo, Almería, España

^b Instituto Traumatológico Quirón, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 23 de noviembre de 2015

Aceptado el 10 de marzo de 2016

On-line el 25 de abril de 2016

Palabras clave:

Vitamina D

Estatinas

Dolor musculoesquelético

R E S U M E N

Introducción: El dolor musculoesquelético (DME) asociado a estatinas es el efecto adverso más frecuente y responsable de su abandono. Diversos trabajos sugieren que el déficit de vitamina D incrementa el riesgo de padecer dolor asociado a estatinas.

Objetivos: Evaluar una posible asociación entre el nivel de vitamina D y la presencia de DME en pacientes en tratamiento con estatinas.

Métodos: Se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline, Cochrane Central y EMBASE para identificar estudios que: 1) incluyeran pacientes tratados con estatinas; 2) en los que valoraran niveles séricos de vitamina D, 3) en relación con DME.

Resultados: Se identificaron 127 estudios de los que se incluyeron y analizaron finalmente 3. La heterogeneidad de los estudios no permitió realizar metaanálisis. Una revisión sistemática y 2 estudios de cohorte no incluidos en la revisión previa mostraron una asociación significativa entre el déficit de vitamina D y el DME.

Conclusiones: La evidencia sugiere una asociación significativa entre niveles séricos de 25OHD < 30 ng/ml y la presencia de DME

© 2016 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Is there really a relationship between serum vitamin D (25OHD) levels and the musculoskeletal pain associated with statin intake? A systematic review

A B S T R A C T

Introduction: Musculoskeletal pain associated to statin use, is the most common adverse event, leading to cessation of treatment. Several studies proposed Vitamin D deficiency to increase the risk of pain associated to statin intake.

Objectives: To evaluate whether vitamin D status is linked to musculoskeletal pain associated to statin use.

Methods: We performed a systematic review based on electronic searches through MEDLINE, Cochrane Central and EMBASE to identify studies that 1) included patients on statin therapy 2) with vitamin D serum levels assessment, 3) in relation to musculoskeletal pain.

Results: The electronic search identified 127 potentially eligible studies, of which three were included and analysed in the present study. The heterogeneity of studies did not allow metanalysis. A systematic review and two cohort studies not included in the previous systematic review, revealed a statistically significant association of vitamin D deficit in patients with musculoskeletal pain on statin therapy.

Keywords:

Vitamin D

Statins

Musculoskeletal pain

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: cpereda@ser.es, pereda063@gmail.com (C.A. Pereda).

Conclusion: The displayed evidence suggests a significant association between 25OHD serum levels < 30 ng/ml and the presence of musculoskeletal pain in patients on statin therapy.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Introducción

Las estatinas han demostrado su efectividad tanto en la prevención como en la reducción global de la mortalidad por causa cardiovascular¹. Como consecuencia, el número de pacientes en tratamiento con estatinas se ha extendido sustancialmente y continúa aumentando. Sin embargo, cerca de un 15-30% de ellos desarrollarán dolor musculoesquelético (DME) como principal efecto adverso, lo que conduce al frecuente abandono del tratamiento² (su mecanismo de producción es desconocido, y como potenciales factores se incluyen la predisposición genética, una posible disfunción mitocondrial, de la síntesis de coenzima Q y/o del colesterol)³.

Estudios recientes han sugerido que el déficit de vitamina D se asociaría al DME inducido por estatinas, y que este podría ser reversible con la suplementación de vitamina D y la consecuente normalización de los niveles séricos de 25OHD^{4,5}.

Realizamos la presente revisión sistemática de la literatura con el objetivo de determinar si los niveles séricos de 25OH vitamina D se asocian o no con mayor prevalencia de DME relacionado con ingesta de estatinas.

Material y métodos

Fuente de datos y estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda sistemática en 3 bases de datos: Medline, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) y EMBASE (hasta octubre 2015), a través del servicio de documentación de la SER.

Además, se efectuó una búsqueda manual entre los resúmenes de los Congresos del *American College of Rheumatology* (ACR) y del EULAR de los últimos 3 años. Se incluyeron estudios en inglés y español.

Ver estrategia de búsqueda ([Anexo A](#)) (disponible en la web).

Criterios de inclusión

- **Por población:** pacientes adultos (≥ 18 años) con cualquier enfermedad de base en tratamiento con estatinas (de cualquier tipo y dosis).
- **Por factor:** que evalúen los niveles séricos de 25OHD.
- **Por outcome:** dolor musculoesquelético.
- **Por tipo de estudios:** revisiones sistemáticas (RS), estudios cohorte y/o longitudinales que se hayan publicado luego de la RS más actualizada. Diseños que evaluaran factores de riesgo (asociación).
- **Por N de muestra:** > 20 por grupo.

Metodología de la revisión

De forma independiente, 2 revisoras (CAP/MBN) evaluaron los resúmenes identificados (criterios de inclusión y calidad de los estudios seleccionados), y ante las discrepancias de criterios se resolvía por consenso. Las citas se gestionaron con ENDNOTE X versión 7.2.

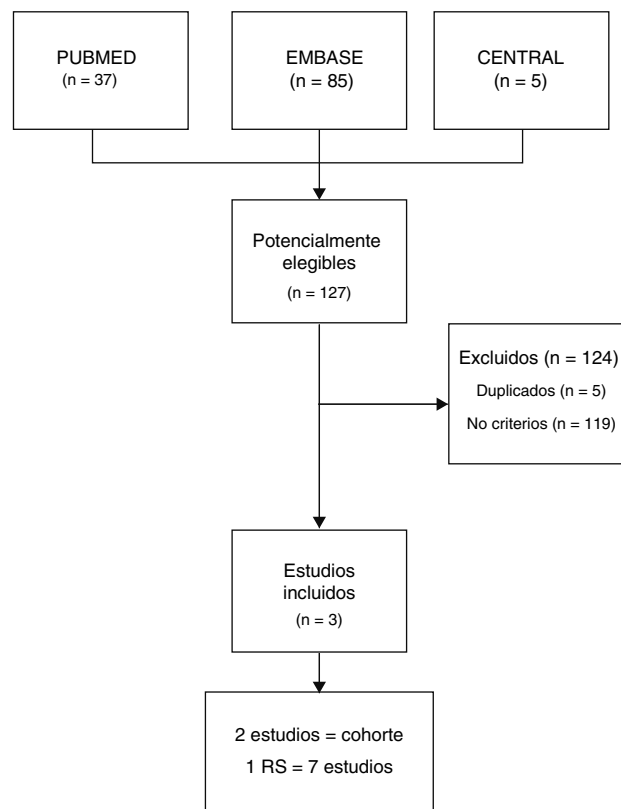


Figura 1. Diagrama de flujo.

La calidad de los estudios se evaluó con la escala New Castle-Ottawa⁶ y el Checklist SIGN (RS). Los desacuerdos se resolvieron por consenso.

Análisis estadístico

No se realizó metaanálisis, pero se identificó una revisión sistemática² que utilizó diferencias de medias ponderadas, y la heterogeneidad estadística con el Cochran Q test y el índice I².

Los resultados se presentan de forma narrativa.

Resultados

La búsqueda combinada identificó 127 estudios, de los cuales se excluyeron 119 por no cumplir criterios de inclusión y 5 por estar duplicados. Finalmente se incluyeron 3 estudios ([fig. 1](#)), de los cuales uno fue una revisión sistemática –Michalska-Kasiczak et al.²– que contenía 7 estudios^{1,7-12}, y los otros 2 fueron estudios de cohorte que se publicaron posteriormente, Mergenhagen et al.¹³ y Morioka et al.¹⁴.

En cuanto a la calidad, la RS es aceptable (SIGN), al igual que los estudios cohorte (NOS 6-7) ([tabla 1](#)).

La población total de los estudios fue de 3.927 pacientes, de los cuales 1.038 (26,43%) presentaban DME, y el resto, 2.889 (73,53%), estaban asintomáticos. La edad media de los pacientes

Tabla 1
Características generales de los estudios

Estudio País	Estudios (incluidos en RS) País	Diseño estudio Registro (años)	n total DME (%)	Población Sexo (M/F) Edad	Estatinas Dosis	DME 25OHD ng/ml Media (DE)	Asintomáticos 25OHD ng/ml Media (DE)
Michalska-Kasiczak et al. 2015	Duell y Connor 2008 ND	<i>Cross sectional</i> ND	n=99 (38,4)	Sexo: ND 58-59,3	Todos Dosis: ND	20,5 (10)	30,1 (12,5)
	Ahmed et al. 2009 EE. UU.	<i>Cross sectional</i> 2007-08	n=621 (20,6)	DME=128 (52/76) 58-60	Todos Dosis: ND	28,6 (13,2)	34,2 (13,8)
	Linde et al. 2010 EE. UU.	Cohorte, retrospectivo	n=64 (60,9)	DME=39 (21/18) 59	Todos Dosis: 5-80 mg	28,2 (11,6)	24,3 (10,5)
	Backes et al. 2011 EE. UU.	Cohorte, retrospectivo	n=129 (44,2)	DME=57 (26/31) 58-62,4	Todos Dosis: ND	21,4 (9,7)	21,8 (12,1)
	Riphagen et al. 2012 Holanda	Prospectivo, observacional 2009-10	n=75 (29,3)	Sexo: ND 65	Todos Dosis: ND	18	15,2
	Eisen et al. 2014 Israel	Cohorte, retrospectivo 2007-10	n=272 (39)	DME=106 (52/54) 66-69	Todos Dosis: ND	19,1 (4,1)	20,2 (6,0)
	Palamaner S Shanta et al. 2014 EE. UU.	Cohorte, retrospectivo 2005-12	n=1.160 (27,8)	Sexo: ND 55,9	Atorvastatina/ Simvastatina Dosis: ND	22,3 (7,1)	33,8 (4,5)
Mergenhagen et al. 2014 EE. UU.	Cohorte, retrospectivo 2006-11	n=450 (11,1)	DME=50 (45/5) 65-69	Simvastatina Dosis: 80 mg	26,2 (12,9)	36,3 (11,8)	
Morioka et al. 2015 EE. UU.	<i>Cross sectional</i> , Estudio Nacional de Salud Nutricional (NHNES) 2001-04	n=1.057 (30,5)	M: 565/F: 492 62,8	ND	25(OH)D < 15 OR: 1,90 (1,18-3,05)	25(OH)D ≥ 15 OR: 0,91 (0,71-1,16)	

DE: desviación estándar; DME: dolor musculoesquelético; ND: no hay datos; OR: odds-ratio.

fue de 61,7 años, con un rango entre 58-69 años. Se identificaron 1.026 mujeres y 1.527 varones; no hubo datos poblacionales en 3 estudios^{1,7,12}.

El fármaco más utilizado fue la simvastatina^{2,12,13}; le siguieron en frecuencia la atorvastatina^{2,12}, pravastatina^{2,8}, y rosuvastatina^{1,2}. Las dosis utilizadas y la duración del tratamiento fueron especificadas solo en un estudio cohorte¹³ que empleó simvastatina a 80 mg/d.

En cuanto a cointervenciones, un solo estudio⁹ menciona la utilización de otros fármacos como niacina, fenofibrato, diltiazem y verapamilo.

En la revisión sistemática² (n=2.420 pacientes, con 7 estudios incluidos), el 27,5% presentó DME probablemente relacionado con la ingesta de estatinas. Cuando compararon el nivel medio sérico de la 25OHD entre los pacientes con DME y los asintomáticos, se observó una media de 28,4 ng/ml en el primer grupo vs. 34,8 ng/ml en el grupo asintomático. La diferencia de medias ponderada fue de: -9,41 ng/ml (-10,17 a -8,64), con un test de heterogeneidad elevado ($I^2 = 94\%$; $p = 0,00001$).

En el estudio de Mergenhagen et al.¹³ (n=450), el 11,1% de los pacientes presentó DME. En la comparación del nivel medio sérico de la 25OHD entre los pacientes con DME y los asintomáticos, hubo una media de 26,2 ng/ml en el grupo con dolor vs. 36,3 ng/ml en el grupo asintomático, con una diferencia de medias de 10 ng/ml ($p = 0,0003$).

Finalmente, en el trabajo de Morioka et al.¹⁴ (n=5.907), de los 1.057 pacientes (18%) que recibían estatinas, un 30,5% de este grupo presentaban DME. De estos pacientes sintomáticos, un 43,8% (33,5-54,6%) presentaban 25OHD < 15 ng/ml vs. el 28% (23,4-33,2%) que tenían niveles > 15 ng/ml ($p = 0,01$).

Estos autores calculan el OR de desarrollar DME en pacientes que toman estatinas: si el nivel de 25OHD es < 15 ng/ml, el

OR = 1,90 (1,18-3,05; $p = 0,01$), y si el nivel de 25OHD es > 15 ng/ml, el OR = 0,91 (0,71-1,16; $p = 0,43$) (tabla 2).

Discusión

La presente revisión sistemática sugiere la existencia de una asociación entre déficit de vitamina D y DME. Así, en torno a uno de cada 4 pacientes que recibían estatinas en el presente trabajo, manifestaron DME. En este sentido, la definición de DME relacionado con estatinas es aún algo confusa y poco precisa¹⁵, ya que no existe una clasificación estandarizada internacionalmente¹⁶. Su forma clínica engloba, desde simple mialgia, debilidad muscular, hasta rabdomiólisis. Así, el dolor muscular no asociado a elevación de creatinfosfocinasas es la forma de presentación más frecuente^{16,17}. Del mismo modo, es bien conocido que niveles séricos disminuidos de vitamina D también son causa de DME generalizado¹⁸, y posiblemente la presencia del receptor de vitamina D (VDR) en las células musculares refuerce este principio¹⁹. La relación entre niveles séricos de 25OHD < 30 ng/ml y DME asociado a estatinas ya había sido descrita en algunas series no controladas^{8,20}. Aunque de forma especulativa, se estima que el mecanismo de interacción entre el DME por estatinas y el déficit de vitamina D pudiera tener relación con la activación de citocromos CYP3A4, CYP2B6 y CYP2C9 en los hepatocitos³. Así, la vitamina D es un activador de estos citocromos, los que a su vez son responsables de la metabolización de diferentes estatinas, especialmente las de tipo lipofílicas (atorvastatina, simvastatina, lovastatina, fluvastatina y pravastatina)^{3,21}. Su déficit, podría explicar una prolongación de la vida media de estos fármacos y posible toxicidad de los mismos, resultando en DME. Las fibras musculares afectadas serían las tipo II, que también están implicadas en las mialgias causadas por alcohol²². Además, se sugiere que bajos niveles de vitamina D pudieran disminuir el gen

Tabla 2
Resultados de niveles de 25OHD en pacientes con y sin dolor musculoesquelético

Autor/año	Estudios incluidos en RS	Población n	Dolor musculoesquelético n (%)		Nivel 25OHD ng/ml Media (DE)		p
			Con DME	Sin DME	Con DME	Sin DME	
Michalska-Kasiczak et al. 2015	Duell y Connor 2008	99	38 (38,8)	61 (61,6)	20,5 (±10)	30,1 (±12,5)	<0,05
	Ahmed et al. 2009	621	128 (20,6)	493 (79,3)	28,6 (±13,2)	34,2 (±13,8)	0,0001
	Linde et al. 2010	64	39 (60,9)	25 (39,0)	28,2 (±11,6)	24,3 (±10,5)	NS
	Backes et al. 2011	129	57 (44,1)	72 (55,8)	21,4 (±9,7)	21,8 (±12,1)	NS
	Riphagen et al. 2012	75	22 (29,3)	53 (70,6)	18,0	15,2	NS
	Palamaner S. Shanta et al. 2014	1.160	276 (24,2)	864 (75,7)	22,3 (±7,1)	33,8 (±4,5)	0,01
Mergenhausen et al. 2014	Eisen et al. 2014	272	106 (38,9)	166 (61,0)	19,1 (±4,1)	20,2 (±6)	NS
		450	50 (11,1)	400 (88,9)	26,2 (±12,9)	36 (±11,8)	0,0003
Morioka et al. 2015		1.057	322,3 (30,4)	734,7 (69,5)	25 OH D (ng/ml) con DME		
					< 15 (ng/ml)	> 15 (ng/ml)	0,01
n total		3.927 (100%)	1.038 (26,5%)	2.889 (73,5%)	43,8% (33,5–54,6)	28% (23,4–33,2)	

DE: desviación estándar; DME: dolor musculoesquelético; NS: no significativo.

transcripcional ligado a VDR, mermando la síntesis de proteínas para reparar el sistema t-tubular y prevenir la rotura subsarcolemal de dichas fibras²². La combinación de 2 causales, déficit de vitamina D y estatinas, potenciaría la afectación sobre las fibras musculares tipo II, favoreciendo el desarrollo de dolor. Esta sintomatología parece extenderse incluso en pacientes que reciben estatinas a días alternos. Así, el estudio de Minissian et al.²³ mostró que pacientes con DME por estatinas, que además recibían tratamiento a días alternos por intolerancia a estos fármacos, presentaban niveles séricos disminuidos de vitamina D en forma significativa comparados con aquellos pacientes que eran tolerantes a terapias diarias. Por el contrario, estudios como los de Eisen et al.¹¹, Kurnik et al.²⁴, y Backes et al.¹⁰, no encontraron vinculación entre niveles séricos de vitamina D y riesgo de DME en pacientes recibiendo estatinas. Posiblemente esta discordancia se correspondiera con diferencias en el tipo de población estudiada, etnias, tipo y dosis de estatinas empleadas o estado nutricional de los pacientes, etc. Una vez más, en ninguno de estos estudios se hizo mención a la estación/es del año y al/los métodos empleados para la valoración de los niveles séricos de 25OHD. En este sentido, es relevante mencionar que el déficit (< 30 ng/ml o 75 nmol/l)^{25,26} de vitamina D es una condición prevalente en diferentes poblaciones y regiones del mundo^{27–29}. Además, esta situación se ha ido extendiendo y profundizando en los últimos años³⁰. Por este motivo es relevante mencionar, si bien no entra dentro de los objetivos de este estudio, que algunos trabajos no controlados han evaluado la respuesta de los pacientes con DME por estatinas a la suplementación con vitamina D, con resultados alentadores^{4,5,8}.

Esta revisión presenta algunas limitaciones: limitaciones propias del tipo de diseño y los sesgos que conlleva de los estudios incluidos (diseños retrospectivos, duración de registro de datos imprecisos, etc.). Asimismo, no hay suficientes datos acerca de los tipos, dosis y tiempo de ingesta de estatinas por parte de los pacientes. Tampoco hay referencias suficientes sobre presencia de comorbilidades y/o cointervenciones. Una particularidad a tener en cuenta es la definición actual de DME causado por estatinas que, a nuestro juicio, es muy impreciso y puede conducir a confusión. Por último, entendemos que es muy importante definir la metodología de medición de la vitamina D, así como el período del año en que se produce la extracción, análisis de la muestra y valoración por grupos etarios.

Podemos concluir que la evidencia disponible (una revisión sistemática y 2 estudios cohorte) muestra una prevalencia de DME asociado a estatinas entre 11–30%, y además habría una

asociación significativa entre niveles séricos disminuidos de 25OHD, y una mayor prevalencia de DME asociado a estatinas.

Se requieren estudios prospectivos, bien diseñados, y a largo plazo que confirmen estos resultados.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Las autoras agradecen a la Dra. Loreto Carmona su colaboración en la revisión de este artículo, y a la Sra. Mercedes Guerra, documentalista en la Unidad de Investigación de la SER, su ayuda en la estrategia de búsqueda bibliográfica y en la obtención de artículos.

Anexo. Material suplementario

Se puede consultar material suplementario a este artículo en su versión electrónica disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2016.03.009>.

Bibliografía

- Riphagen IJ, van der Veer E, Muskiet FA, DeJongste MJ. Myopathy during statin therapy in the daily practice of an outpatient cardiology clinic: Prevalence, predictors and relation with vitamin D. *Curr Med Res Opin.* 2012;28:1247–52.
- Michalska-Kasiczak M, Sahebkar A, Mikhailidis DP, Rysz J, Muntner P, Toth PP, et al. Analysis of vitamin D levels in patients with and without statin-associated myalgia – a systematic review and meta-analysis of 7 studies with 2420 patients. *Int J Cardiol.* 2015;178:111–6.
- Bhattacharyya S, Bhattacharyya K, Maitra A. Possible mechanisms of interaction between statins and vitamin D. *Q J Med.* 2012;105:487–91.

4. Glueck CJ, Budhani SB, Masineni SS, Abuchaibe C, Khan N, Wang P, et al. Vitamin D deficiency, myositis-myalgia, and reversible statin intolerance. *Curr Med Res Opin.* 2011;27:1683–90.
5. Khayznikov M, Hemachandra K, Pandit R, Kumar A, Wang P, Glueck C. 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;7:86–93.
6. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. [consultado 16 Feb 2016]. Disponible en: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm 200. 2009.
7. Duell B, Connor WE. Vitamin D deficiency is associated with myalgias in hyperlipidemic subjects taking statins. *Circulation.* 2008;118:S470.
8. Ahmed W, Khan N, Glueck CJ, Pandey S, Wang P, Goldenberg N, et al. Low serum 25 (OH) vitamin D levels (< 32 ng/mL) are associated with reversible myositis-myalgia in statin-treated patients. *Transl Res.* 2009;153:11–6.
9. Linde R, Peng L, Desai M, Feldman D. The role of vitamin D and SLCO1B1*5 gene polymorphism in statin-associated myalgias. *Dermatoendocrinol.* 2010;2:77–84.
10. Backes JM, Barnes BJ, Rusinger JF, Moriarty PM. A comparison of 25-hydroxyvitamin D serum levels among those with or without statin-associated myalgias. *Atherosclerosis.* 2011;218:247–9.
11. Eisen A, Lev E, Iakobishvili Z, Porter A, Brosh D, Hasdai D, et al. Low plasma vitamin D levels and muscle-related adverse effects in statin users. *Isr Med Assoc J.* 2014;16:42–5.
12. Palamaner Subash Shantha G, Ramos J, Thomas-Hemak L, Pancholy SB. Association of vitamin D and incident statin induced myalgia - a retrospective cohort study. *PLoS One.* 2014;9:e88877.
13. Mergenhagen K, Ott M, Heckman K, Rubin LM, Kellick K. Low vitamin D as a risk factor for the development of myalgia in patients taking high-dose simvastatin: A retrospective review. *Clin Ther.* 2014;36:770–7.
14. Morioka TY, Lee AJ, Bertisch S, Buettner C. Vitamin D status modifies the association between statin use and musculoskeletal pain: A population based study. *Atherosclerosis.* 2015;238:77–82.
15. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, Kopecky SL, Parker BA, The National Lipid Association's Muscle Safety Expert Panel. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol.* 2014;8 Suppl. 3: S58–71.
16. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, 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;36:1012.
17. Argov Z. Statins and the neuromuscular system: A neurologist's perspective. *Neurology.* 2015;22:31–6.
18. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willet WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:18–28.
19. Bischoff HA, Borchers M, Gudat F. In situ detection of 1-25-dihydroxyvitamin D3 receptor in human skeletal muscle tissue. *Histochem J.* 2001;33:19–24.
20. Lee P, Greenfield JR, Campbell LV. Vitamin D insufficiency — a novel mechanism of statin-induced myalgia? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71:154–5.
21. Magni P, Macchi C, Morlotti B, Sirtori CR, Ruscica M. Risk identification and possible countermeasures for muscle adverse effects during statin therapy. *Eur J Intern Med.* 2015;26:82–8.
22. Gupta A, Thompson PD. The relationship of vitamin D deficiency to statin myopathy. *Atherosclerosis.* 2011;215:23–9.
23. Minissian M, Agarwal M, Shufelt C, Mehta PK, Waldman T, Lentz G, et al. Do women with statin-related myalgias have low vitamin D levels? *BMC Res Notes.* 2015;8:449.
24. Kurnik D, Hochman I, Vesterman-Landes J, Kenig T, Katzir I, Lomnicki Y, et al. Muscle pain and serum creatine kinase are not associated with low serum 25(OH) vitamin D levels in patients receiving statins. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77:36–41.
25. Gómez-Alonso C, Naves-Díaz ML, Fernández-Martin JL, Díaz-López JB, Fernández-Coto MT, Cannata-Andía JB. Vitamin D status and secondary hyperparathyroidism: The importance of 25-hydroxyvitamin D cut-off levels. *Kidney Int.* 2003;63 Suppl. 85:S44–8.
26. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int.* 2005;16:713–6.
27. Zittermann A, Iodice S, Pilz S, Grant WB, Bagnardi V, Gandini S. Vitamin D deficiency and mortality risk in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr.* 2011;95:91–100.
28. Gagnon C, Baillargeon JP, Desmarais G, Fink GD. Prevalence and predictors of vitamin D insufficiency in women of reproductive age living in northern latitude. *Eur J Endocrinol.* 2010;163:819–24.
29. Gonzalez G. Vitamin D status among healthy postmenopausal women in South America. *Dermatoendocrinol.* 2013;5:117–20.
30. Ginde AA, Liu MC, Camargo CA jr. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988–2004. *Arch Intern Med.* 2009;169:626–32.