

ارتباط کمبود ویتامین D با درد غیر اختصاصی ساق پا در سالمندان، مطالعه مورد-شاهدی

منصور بابائی (MD)^۱، مهدی اسماعیلی جدیدی^۲، بهزاد حیدری (MD)^۳، همت قلی نیا (MA)^۳

۱-مرکز تحقیقات اختلال حرکت، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل

۲-مرکز تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی بابل

۳-واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان آیت الله روحانی، دانشگاه علوم پزشکی بابل

دریافت: ۹۵/۱۰/۲۱، اصلاح: ۹۵/۱۱/۶، پذیرش: ۹۵/۱۱/۲۶

خلاصه

سابقه و هدف: درد اندام تحتانی در سالمندان یک عامل مهم اختلال در فعالیت فیزیکی و بروز ناتوانی است. از آنجائیکه ویتامین D در متابولیسم استخوان دخالت دارد، این مطالعه به منظور بررسی ارتباط کمبود ویتامین D با درد و حساسیت استخوان ساق پا در سالمندان انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مورد-شاهدی بر روی بیمارانی که بعلت درد لوکالیزه سطح قدامی ساق پا بدون علت مشخص به مدت ≤ 6 هفته و سن ≤ 50 سال مراجعه کردند و در معاینه بالینی با فشار انگشت معاینه کننده بر روی استخوان تیبیا با توجه به عکس العمل بیمار تایید شد، انجام گردید. شاهدان هم سن از میان بیماران بدون درد ساق پا انتخاب شدند. سطح 25-hydroxyvitamin D(25OHD) با روش ELISA اندازه گیری شد و $25OHD < 20 \text{ ng/ml}$ بعنوان کمبود در نظر گرفته شد.

یافته ها: در این مطالعه ۸۰ بیمار با میانگین سن $61 \pm 2/8$ سال و ۵۹ شاهد $62/3 \pm 9/1$ سال بررسی شدند. سطح 25OHD در بیماران کمتر از شاهدان (21 ± 16) در مقابل $37/4 \pm 21/6$ نانوگرم در میلی لیتر) ($p=0/001$) و BMI بطور معنی داری بیش از شاهدان بود ($p=0/001$). ارتباط معنی داری نیز بین کمبود ویتامین D و درد ساق پا مشاهده شد ($OR=15/3(8/5-40)$) که در مردان شدیدتر از زنان بود.

نتیجه‌گیری: با توجه به یافته های این مطالعه سالمندان مبتلا به درد موضعی و بدون علت ساق باید از نظر وضعیت ویتامین D سرم بررسی شده و در صورت وجود کمبود درمان شوند.

کلمات کلیدی: سالمندان، درد ساق پا، کمبود ویتامین D.

مقدمه

کمبود این ویتامین به درمان با ویتامین D پاسخ داده اند (۲۳ و ۲۴). کمبود ویتامین D حساسیت به درد را افزایش می‌دهد (۲۵) حتی کمبود خفیف این ویتامین سبب تشدید درد در بیماران استئوآرتریت هیپ و زانو می‌شود (۲۶) در حالی که اصلاح آن سبب تسکین درد میشود (۱۸). بروز درد اندام تحتانی در سالمندان از اهمیت خاصی برخوردار است زیرا یک عامل مهم ناتوانی و از کار افتادگی بشمار می‌آید که معمولاً به استئوآرتریت نسبت داده می‌شود (۱۵). درحالیکه عوامل دیگری مانند درد استخوان ساق پا، ناپایداری مفصلی، ضعف عضلانی، دردهای راجعه، نوروپاتی، استئو مالاسی نیز می‌توانند به تنهایی یا همزمان با استئوآرتریت زانو سبب درد اندام تحتانی و تشدید ناتوانی شوند. با شناسایی فاکتورهای قابل اصلاح درد اندام تحتانی در سالمندان و اصلاح آن میتوان از بروز و پیشروی درد جلوگیری کرد (۲۷). با وجود مطالعات زیادی که در ارتباط با کمبود ویتامین D و درد عضلانی اسکلتی انجام شده است اما در زمینه ارتباط آن با درد ساق پا اطلاعات موجود نا کافی است درد ساق پا در سالمندان اهمیت دارد زیرا معمولاً از علت مهم عدم تحرک سالمندان و لذا عامل مساعدکننده ای در بروز ناتوانی خواهد بود. با توجه به شیوع بالای کمبود

کمبود ویتامین D که در تمام گروههای سنی خصوصاً سالمندان شایع است (۱-۳). شیوع آن با سن، جنس، منطقه جغرافیایی و نوع تغذیه در جمعیت های مختلف متفاوت است (۱ و ۳) در منطقه جغرافیایی این مطالعه بین ۳۶ تا ۷۰ درصد نوسان دارد (۷-۱۴) ویتامین D نه تنها در متابولیسم استخوان دخالت دارد، بلکه با تعدادی از بیماریهای متابولیک و بیماریهای خارج اسکلتی، عضلانی اسکلتی التهابی و غیر التهابی نیز ارتباط دارد (۱۵-۸) در سالمندان کاهش این ویتامین با بروز، تشدید و پیشروی استئوآرتریت و آرتریت روماتوئید همراه است (۱۸-۱۶). کاهش ویتامین D از طریق تضعیف قدرت عضلات چهار سر سبب درد زانو در استئوآرتریت زانو میشود و اصلاح کاهش ویتامین D سرم از طریق تقویت قدرت عضله چهار سر سبب کاهش درد زانو میشود (۱۹ و ۲۰). نوع دردهای عضلانی اسکلتی در بیماران مبتلا به کمبود ویتامین D از دردهای لوکالیزه استخوان تا دردهای عضلانی استخوانی منتشر بدون لوکالیزاسیون مشخص تفاوت می‌کند (۲۲-۱۹ و ۱۲ و ۸ و ۴) نتایج بررسی ها نشان داد که ارتباط کمبود ویتامین D با درد های اسکلتی در مورد ساق پا قوی تر بوده است (۸) و دردهای مفصلی زانو در سالمندان مبتلا به

این مقاله حاصل پایان نامه مهدی اسماعیلی جدیدی دانشجوی دکتری داخلی و طرح تحقیقاتی به شماره ۹۴۴۱۶۳۶ دانشگاه علوم پزشکی بابل می باشد.

* مسئول مقاله: دکتر بهزاد حیدری

آدرس: بابل، خیابان گنج افروز، بیمارستان آیت الله روحانی، واحد توسعه و تحقیقات بالینی. تلفن: ۰۱۱-۳۲۲۳۳۰۱-۵

E-mail: bheidari6@gmail.com

کمی از Student T-Test و برای بررسی ارتباط بین کمبود ویتامین D و درد استخوان از آزمون chi square با محاسبه OR (odds ratio) استفاده شد و $p < 0.05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

در این مطالعه ۸۰ بیمار با میانگین سنی $61 \pm 8/2$ سال و ۵۹ شاهد با میانگین سنی $62 \pm 3/9$ سال بررسی شدند. دو گروه از نظر کلیه خصوصیات دموگرافیک و بیوشیمیایی به استثنای BMI یکسان بودند (جدول ۱). ۶۵٪ بیماران و ۵۲/۵٪ شاهدان زن بودند ($p = 0.030$). BMI در بیماران بطور معنی داری بیش از شاهدان بود ($p = 0.001$).

جدول ۱. خصوصیات دموگرافیک و بیوشیمیایی بیماران سالمند مبتلا به درد ساق

پا و شاهدان سالم

متغیر	شاهدان (۵۹)	بیماران (۸۰)	P-value
	تعداد(درصد)	تعداد(درصد)	
سن Mean±SD	۶۲/۳±۹	۶۱/۳±۸	۰/۳۸
جنس، زن	۳۱(۵۲/۵)	۶۵(۸۱/۳)	۰/۰۰۳
فراوانی کمبود 25OHD ¥	۷(۱۲/۱)	۵۳(۶۶/۳)	۰/۰۰۱
چاقی	۱۴(۲۳/۷)	۳۷(۴۶/۲)	۰/۱۱
سطح تحصیلات			
بی سواد	۲۷(۴۵/۸)	۳۸(۴۷/۵)	۰/۸۹
باسواد	۳۲(۵۴/۲)	۴۲(۵۲/۵)	۰/۵۶
سطح 25OHD نانوگرم امیلی لیتر			
سطح 25OHD نانوگرم امیلی لیتر	۳۷/۴±۲۱/۶	۲۱±۱۶	۰/۰۰۱
شاخص توده بدنی کیلوگرم/مترمربع	۲۷/۱±۴/۶	۳۰±۵/۵	۰/۰۰۱
کلسیم میلی گرم /دسی لیتر	۹/۲±۴/۹	۹/۳±۰/۷۶	۰/۰۶
فسفات میلی گرم /دسی لیتر	۳/۷±۰/۴۷	۳/۸±۰/۶۴	۰/۴۷
الکالن فسفات IU	۱۹۶±۹/۶	۱۸۹±۶۳	۰/۴۸۰
سرعت رسوب گلوبول قرمز h-mm	۱۷/۴±۱۱/۲	۱۹/۵±۱۱/۸	۰/۲۷۰
پروتئین واکنشی سی	۶۱±۶/۶	۶۳±۹/۹	۰/۹۲۰

شیوع چاقی در بیماران و شاهدان به ترتیب ۴۸/۷٪ و ۲۳/۷٪ بود ($p = 0.001$). چاقی در مردان بطور معنی داری کمتر از زنان بود (بترتیب ۱۶/۷٪ و ۴۷/۸٪، $p = 0.001$). دو گروه بیماران و شاهدان از نظر سایر متغیرهای بیوشیمیایی تفاوتی نشان ندادند. سطح ویتامین D در بیماران بطور معنی داری کمتر از شاهدان بود ($p = 0.001$) و شیوع کمبود ویتامین D در بیماران ۶۶/۳٪ و در شاهدان ۱۲/۱٪ بود ($p = 0.001$) که نشان دهنده ارتباط معنی داری بین کمبود ویتامین D و درد ساق پا است ($p = 0.001$). $OR = 14/3$, $CI-95\% = 2/5-35$. ارتباط بین کمبود ویتامین D با درد ساق پا در مردان قوی تر از زنان بود (جدول ۲). در آنالیز رگرسیونی پس از حذف اثر سایر متغیرها، ارتباط مستقل، معنی داری بین کمبود ویتامین D و درد مشاهده شد. ($p = 0.001$). $OR = 15/3$, $CI-95\% = 8/5-40$. شیوع کمبود ویتامین D نیز در مردان کمتر از زنان بود (ترتیب ۳۱٪ و ۴۹٪، $p = 0.037$).

ویتامین D در جامعه و نقش درد اندام تحتانی در بروز ناتوانی سالمندان، مطالعه حاضر با هدف بررسی ارتباط درد ساق پا با کمبود ویتامین D در سالمندان انجام شده است.

مواد و روش ها

این مطالعه مورد-شاهدی بطور متوالی و بصورت آینده نگر در فاصله بین مهرماه تا اسفند ماه سال ۹۴ پس از کسب مجوز از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بابل با کد MUBABOL/REC/۱۳۹۴/۳۱۱ بر روی بیمارانی که بعلت درد ساق پا به درمانگاه روماتولوژی بیمارستان آیت اله روحانی بابل مراجعه کرده و تشخیص درد پا براساس اظهار بیمار و معاینه بالینی تایید شد، انجام گردید. درد استخوان تیبیا با فشار انگشت معاینه کننده تا حد سفید شدن ناخن انگشت معاینه کننده، بر روی سطح قدامی استخوان تیبیا و مشاهده عکس العمل بیمار تایید شد (۸). میزان فشار انگشت بر روی ساق پا در تمام بیماران و شاهدان مشابه بوده است. صحت تشخیص درد و تداوم آن با معاینه مجدد، حداقل دو هفته پس از معاینه اول تایید شد.

بیماران با وجود درد طبق مشخصات فوق ب مدت حداقل ۶ هفته و سن ۵۰ سال یا بالاتر وارد مطالعه شدند. در صورت وجود استئوآرتریت علامت دار، ناپایداری مفصلی زانو، سابقه جراحی یا تروما در ناحیه ساق پا، درد سیاتیک، درد راجعه از مفاصل هیپ، وجود اختلالات مادرزادی نورولوژیک، مصرف داروهای مانند ویتامین D، کلسیم، کورتیکو استروئید، داروهای که در متابولیسم ویتامین D دخالت دارند از مطالعه خارج شدند.

وجود استئوآرتریت علامت دار در زانو یا ستون فقرات با توجه به معاینه، سابقه بیماری یا در صورت لزوم با انجام رادیوگرافی تایید شد. سطح سرمی ویتامین D با اندازه گیری (25OHD) 25-hydroxyvitamin با روش Elisa اندازه گیری شد و سطح کمتر از ۲۰ نانو گرم در میلی لیتر بعنوان کمبود و سطح ۲۰ تا ۳۰ بعنوان سطح ناکافی و بیش از ۳۰ نانو گرم در میلی لیتر بعنوان سطح ویتامین D نرمال در نظر گرفته شد (۲). اطلاعات در مورد خصوصیات دموگرافیک شامل سن، جنس، وزن، شاخص توده بدن، چاقی، پوشش بدن، سطح تحصیلات، با مصاحبه و تکمیل پرسشنامه جمع آوری گردید. تشخیص چاقی با $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ تایید شد (۲۸). برای کلیه بیماران آزمایشات و رادیوگرافی های تشخیصی جهت تعیین علت درد انجام شد و فقط بیماران مبتلا به درد ساق پا بدون علت مشخص (nonspecific tibial bond pain) وارد مطالعه شدند.

در آنالیز آماری بیماران (افرادی که درد ساق پا داشتند) با شاهدان (افرادی که درد ساق پا نداشتند) از نظر غلظت 25 OHD و فراوانی کمبود 25 OHD مقایسه شدند. کلیه شاهدان از همان بیمارستان و در همان فاصله زمانی انتخاب شدند. شاهدان از میان افرادی که به علت عفونت فوقانی مجاری تنفسی یا دیسپسی یا افرادی که برای آزمایش چک آپ به همان بیمارستان مراجعه کرده بودند و سابقه بیماری کمتر از ۶ هفته داشتند انتخاب شدند. کلیه معیارهای خروج در مورد شاهدان نیز بکار رفت. حجم نمونه بر اساس تعیین حد اقل ۱۰ نانو گرم در میلی لیتر اختلاف در سطح ویتامین D بین بیماران و شاهدان با توان ۸۰٪ و حدود اطمینان ۹۵٪ برآورد شد. با توجه به انحراف معیار ۲۰ نانو گرم در میلی لیتر (۱) حداقل تعداد بیماران در هر گروه ۶۴ نفر برآورد شده است. برای مقایسه داده های

جایگزینی با ویتامین D پاسخ دادند (۳۱-۲۱ و ۱۹-۱۹). کمبود ویتامین D میتواند از طریق تضعیف قدرت عضله چهار سر سبب درد در بیماران استئوآرتریت زانو شود و با درمان جایگزینی اصلاح شود (۳۴ و ۱۸ و ۱۷) در این بیماران کمبود ویتامین D حساسیت فیبرهای عصبی را به درد افزایش میدهند (۲۵). مطالعات دیگری ارتباط کمبود ویتامین D را با دردهای مزمن بدون علت ساق پا در سالمندان نشان داده اند که با درمان ویتامین D بر طرف شده است (۳۳ و ۲۴ و ۲۳).

شناسایی علل قابل درمان درد اندام تحتانی در سالمندان از اهمیت خاصی برخوردار است زیرا با اصلاح آن میتوان از بروز احتمالی ناتوانی پیشگیری کرد (۲۷ و ۲۲ و ۲۱ و ۱۸ و ۲). اصلاح کمبود ویتامین D خصوصا در زنان سالمند در درمان استئوپروز نیز موثر است (۳۴) زیرا در زنان سالمند عوامل متعددی سبب استئوپروز میشوند (۳۶ و ۳۵) و کمبود ویتامین D سبب تشدید استئوپروز میشود.

در تفسیر نتایج این مطالعه باید به محدودیتهایی مانند نوع مطالعه و تعداد ناکافی بیماران مرد توجه کرد. مطالعه مورد شاهدهی است و بیماران از نظر درمان با ویتامین D بررسی نشده اند تا علت درد به کمبود ویتامین نسبت داده شود. کاهش تعداد بیماران مرد نسبت به زنان در این مطالعه ممکن است اختلاف ارتباط مشاهده شده در این مطالعه را توجیه نماید.

یافته‌های این مطالعه نشان داد که درد لوکالیزه و حساسیت موضعی بدون علت مشخص در ساق پای سالمندان با کاهش ویتامین D ارتباط دارد. این اثر ممکن است بعلا حساسیت فیبرهای عصبی در زمینه کمبود ویتامین یا از طرفی تضعیف قدرت عضلات اندام تحتانی بروز نماید.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی بابل به دلیل حمایت مالی از این تحقیق و از کلیه همکاران واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان آیت اله روحانی بابل، تقدیر و تشکر می‌گردد.

جدول ۲. ارتباط کمبود ویتامین D با درد استخوان ساق پا در سالمندان مرد و زن با محاسبه نسبت شانس با حدود اطمینان ۹۵٪ و پس از تعدیل اثرات متغیرهای دموگرافیک و بیوشیمیایی با آنالیز رگرسیونی

کمبود 25OHD* نسبت شانس	زنان %CI-95	مردان %CI-95	کل %CI-95
نسبت شانس خام [‡]	۴/۵(۲/۳-۲۸)	۳۴/۷(۴/۵-۲۱۶)	۱۴/۳(۲/۵-۳۵)
نسبت شانس تعدیل شده [#]	۱۰(۲/۳-۳۱)	۳۶(۴/۵-۲۳۹)	۱۵/۳(۸/۵-۴۰)
P-value	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱

* غلظت ۲۵-هیدروکسی ویتامین D کمتر از ۲۰ ng/ml مقایسه ویتامین D کمتر از ۲۰ در مقایسه
‡ odds ratio & # adjusted OR. مقایسه افراد با و بدون چاقی

بحث و نتیجه گیری

یافته‌های این مطالعه نشان داد که ارتباط معنی داری بین کاهش 25OHD درد و حساسیت ساق پا وجود دارد. در بیماران این مطالعه محل درد عمدتاً در سطح قدامی ساق پا بوده است که با اندک فشار سبب تشدید درد می‌شده است. یافته‌های این مطالعه با نتایج مطالعات دیگری که ارتباط کمبود ویتامین D را با دردهای اسکلتی نشان داده اند مطابقت دارد (۲۲ و ۱۱ و ۷ و ۵ و ۴) اما در تعدادی از مطالعات بین کمبود ویتامین D با دردهای عضلانی اسکلتی ارتباطی مشاهده نشد یا درمان با ویتامین بر دردهای اسکلتی موثر نبود (۲۸-۳۰ و ۱۲)، علت تفاوت نتایج مطالعات ممکن است ناشی از روش انتخاب بیماران، محل درد استخوانی، تعریف درد یا خصوصیات بیماران مورد مطالعه باشد. بیماران مطالعه حاضر از نظر کیفیت و محل درد یک گروه از بیماران هموزن را تشکیل می‌دهند که با مطالعات دیگر تفاوت دارد. زیرا در اکثر مطالعات بیمارانی با دردهای عضلانی اسکلتی متفاوت مورد بررسی قرار گرفته اند (۳۰-۲۱ و ۱۹ و ۱۲ و ۹ و ۸). درد لوکالیزه استخوان تیبیا که علت مراجعه بیماران این مطالعه بوده است ممکن است. علائم اولیه استئومالاسی تحت بالینی باشد. مواردی از بیمارانی که درد ساق پا همراه با کمبود ویتامین D داشتند به درمان

The Relationship between Vitamin D Deficiency and Nonspecific Shin Pain in the Elderly; A Case-control Study

M. Babaei (MD)¹, M. Esmaeili Jadidi ², B. Heidari (MD)^{*1}, H. Gholinia (MA)³

1.Mobility impairment research center, Health Research Center, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran

2.Student Research Committee, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran

3.Clinical Research Development Center, Rouhani Hospital, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran

J Babol Univ Med Sci; 19(3); Mar 2017; PP: 15-20

Received: Jan 10th 2017, Revised: Jan 25th 2017, Accepted: Feb 14th 2017.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Lower extremity pain is an important cause of impaired physical activity and the incidence of disability in the elderly. Since vitamin D plays a role in bone metabolism, the present study aims to investigate the relationship between vitamin D deficiency and shinbone pain and sensitivity in the elderly.

METHODS: This case-control study was conducted among patients who referred to the hospital because of nonspecific pain localized to the anterior surface of shin for 6 weeks and above and aged 50 years and above. The problem was confirmed during clinical examination with the examiner's finger pressure on the Tibia. The same-age control subjects were chosen from among patients without shin pain. The level of 25-hydroxyvitamin D (25OHD) was measured using ELISA method and 25OHD<20 ng/ml was considered deficiency.

FINDINGS: In this research, 80 patients with mean age of 61±8.2 years and 59 control subjects with mean age of 62.3±9.1 years were studied. The level of 25OHD in patients was lower than control subjects (21±16 versus 37.4±21.6 ng/ml) (p=0.001), while BMI in patients was significantly higher than control subjects (p=0.001). Moreover, a significant relationship was observed between vitamin D deficiency and shin pain (OR=15.3 [8.5-40]), which was more severe among men.

CONCLUSION: According to the results of the resent study, the elderly patients with local pain and unexplained shin pain need to be examined in terms of vitamin D status and need to be treated in case of deficiency.

KEY WORDS: *Elderly people, Shin pain, Vitamin D deficiency.*

Please cite this article as follows:

Babaei M, Esmaeili Jadidi M, Heidari B, Gholinia H. The Relationship between Vitamin D Deficiency and Nonspecific Shin Pain in the Elderly; A Case-control Study. J Babol Univ Med Sci. 2017;19(1):15-20.

*Corresponding author: B. Heidari (PhD)

Address: Clinical Research Development Center, Rouhani Hospital, Ganjafrooz Ave., Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran

Tel: +98 11 32238301-5

E-mail: bheidari6@gmail.com

References

1. Heidari B, Haj Mirghassemi M. Seasonal variations in serum vitamin D according to age and sex. *Caspian J Intern Med.* 2012;3(4):535-40.
2. Holick MF. The influence of vitamin D on bone health across the life cycle. The vitamin D epidemic and its health consequences. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:1678S-88S-review
3. Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA3, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr.* 2014;111(1):23-45.
4. Heidari B, Javadian Y, Heidari P. Vitamin D deficiency is associated with nonspecific low back pain in young women. *Br J Med Med Res.* 2014;4:5053-61.
5. Heidari B, Heidari P, Samari E, Ramzani Jalali M. Prevalence of vitamin D deficiency in common musculoskeletal conditions. *J Babol Uni Sci.* 2014;16:7-15. [in Persian]
6. Heidari B, Heidari P, Hajian Tilaki K. Association between serum vitamin D deficiency and knee osteoarthritis. *Int Orthop.* 2011;35(11):1627-31.
7. Ghadimi R, Esmaeilzadeh S, Firoozpour M, Ahmadi A. Does vitamin D status correlate with clinical and biochemical features of polycystic ovary syndrome in high school girls?. *Caspian J Intern Med* 2014, 5(4): 202-8.
8. Heidari B, Heidari P, Tilaki KH. Relationship between unexplained arthralgia and vitamin D deficiency: a case control study. *Acta Med Iran.* 2014;52(5):400-5
9. Heidari B, Shirvani JS, Firouzjahi A, Heidari P, Hajian-Tilaki KO. Association between nonspecific skeletal pain and vitamin D deficiency. *Int J Rheum Dis.* 2010;13(4):340-6.
10. Plotnikoff GA, Quigley JM. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(12):1463-70.
11. Lotfi A, Abdel-Nasser AM, Hamdy A, Omran AA, El-Rehany MA. Hypovitaminosis D in female patients with chronic low back pain. *Clin Rheumatol.* 2007;26(11):1895-901.
12. Erkal MZ, Wilde J, Bilgin Y, Akinci A, Demir E, Bödeker RH, et al. High prevalence of vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism and generalized bone pain in Turkish immigrants in Germany: identification of risk factors. *Osteoporos Int.* 2006;17(8):1133-40.
13. McBeth J, Pye SR, O'Neill TW, Macfarlane GJ, Tajar A, Bartfai G, et al. Musculoskeletal pain is associated with very low levels of vitamin D in men: results from the European Male Ageing Study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(8):1448-52.
14. Heidari B, Javadian Y, Monadi M, Dankob Y, Firouzjahi A. Vitamin D status and distribution in patients with chronic obstructive pulmonary disease versus healthy controls. *Caspian J Intern Med.* 2015;6(2):93-7.
15. Bayani MA, Ghadimi R, Akbari R, Saeedi F, Banasaz B. Status of Vitamin-D in diabetic patients. *Caspian J Intern Med.* 2014; 5(1):40-2.
16. Monadi M, Heidari B, Asgharpour M, Firouzjahi A, Monadi M, Ghazi Mirsaied MA. Relationship between serum vitamin D and forced expiratory volume in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Caspian J Intern Med.* 2012;3(3):451-5.
17. Heidari B. Knee osteoarthritis diagnosis, treatment and associated factors of progression: part II. *Caspian J Intern Med.* 2011;2(3):249-55.
18. Heidari B. Knee osteoarthritis prevalence, risk factors, pathogenesis and features: Part I. *Caspian J Intern Med.* 2011;2(2):205-12.
19. Javadian Y, Adabi M, Heidari B, Babaei M, Firouzjahi A, Ghahhari BY, Hajian-Tilaki K. Quadriceps Muscle Strength Correlates With Serum Vitamin D and Knee Pain in Knee Osteoarthritis. *Clin J Pain.* 2017;33(1):67-70.

20. Heidari B, Javadian Y, Babaei M, Yousef-Ghahari B. Restorative effect of vitamin d deficiency on knee pain and quadriceps in knee osteoarthritis. *Acta Med Iran*. 2015;53(8):466-70
21. Reginato AJ, Falasca GF, Puppu R, McNight B, Agha A. Musculoskeletal manifestations of osteomalacia: report of 26 cases and literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 1999;28(5):287-304.
22. Hicks GE, Shardell M, Miller RR, Bandinelli S, Guralnik J, Cherubini A, Lauretani F, Ferrucci L. Associations between vitamin D status and pain in older adults: the Invecchiare in Chianti study. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(5):785-91.
23. Whitehurst JL, Reid CM. Vitamin D deficiency as a cause of chronic pain in the palliative medicine clinic: two case reports. *Palliat Med*. 2014;28(1):87-9.
24. Kessenich CR. Vitamin D deficiency and leg pain in the elderly. *Nurse Pract*. 2010;35(3):12-3.
25. Glover TL, Horgas AL, Fillingim RB, Goodin BR. Vitamin D status and pain sensitization in knee osteoarthritis: a critical review of the literature. *Pain Manag*. 2015;5(6):447-53.
26. Laslett LL, Quinn S, Burgess JR, Parameswaran V, Winzenberg TM, Jones G, et al. Moderate vitamin d deficiency is associated with changes in knee and hip pain in older adults: a 5-year longitudinal study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(4):697-703.
27. Al-Said YA, Al-Rached HS, Al-Qahtani HA, Jan MM. Severe proximal myopathy with remarkable recovery after vitamin D treatment. *Can J Neurol Sci*. 2009;36(3):336-9.
28. Bjorkman M, Sorva A, Tilvis R. Vitamin D supplementation has no major effect on pain or pain behavior in bedridden geriatric patients with advanced dementia. *Ag Clin Experiment Res*. 2008;20(4):3156-321.
29. Shipton EE, Shipton EA. Vitamin D deficiency and Pain: clinical evidence of low levels of vitamin D and supplementation in chronic pain states. *Pain Ther*. 2015;4(1):67-87.
30. Helliwell PS, Ibrahim GH, Karim Z, Sokoll K, Johnson H. Unexplained musculoskeletal pain in people of South Asian ethnic group referred to a rheumatology clinic relationship to biochemical osteomalacia, persistence over time and response to treatment with calcium and vitamin D. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(4):424-7.
31. Bhan A, Rao AD, Rao DS. Osteomalacia as a result of vitamin D deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010;39(2):321-31.
32. Heidari B, Hajian-Tilaki K, Babaei M. Determinants of pain in patients with symptomatic knee osteoarthritis. *Caspian J Intern Med*. 2016;7(3):153-161.
33. Gloth FM, Lindsay JM, Zelesnick LB, Greenough WB. Can vitamin D deficiency produce an unusual pain syndrome?. *Arch Intern Med*. 1991;151(8):1662-4.
34. Malabanan AO, Turner AK, Holich MF. Case study severe generalized bone pain and osteoporosis in a premenopausal black female: effect of vitamin D replacement. *J Clin Densitomet Sum*. 1998;1(2):201-204.
35. Heidari B, Hosseini R, Javadian Y, Bijani A, Sateri MH, Nouroddini HG. Factors affecting bone mineral density in postmenopausal women. *Arch Osteoporos*. 2015;10:15.
36. Heidari B, Heidari P, Nouroddini HG, Hajian-Tilaki KO. Relationship between parity and bone mass in postmenopausal women according to number of parities and age. *J Reprod Med*. 2013;58(9-10):389-94.