

Effets de la vitamine D sur les maladies cardiovasculaires, le diabète de type 2 et les cancers, mythe ou réalité ?

Les articles précédents ont abordé les effets de la vitamine D sur l'os et le muscle, l'immunité, et les pathologies gravidiques. On sait que la vitamine D exerce de nombreuses actions sur les cellules cancéreuses et a aussi des rôles importants dans les métabolismes lipidique et glucidique ainsi que dans la régulation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRA), suggérant des effets possibles sur les cancers, les maladies cardiovasculaires ou le diabète. C'est ce qui est abordé dans le texte ci-dessous.

Vitamine D et risque cardiovasculaire

De nombreuses études observationnelles ont rapporté une association entre le déficit en vitamine D et une fréquence plus importante d'événements cardiovasculaires, comme les infarctus du myocarde ou les accidents vasculaires cérébraux (AVC). Le déficit en vitamine D est par ailleurs associé à des facteurs de risque cardiovasculaire comme les dyslipidémies ou l'hypertension artérielle. La causalité n'est bien sûr pas démontrée dans ces études observationnelles, d'autant plus que des facteurs de risque cardiovasculaire bien connus comme la sédentarité ou plus globalement une mauvaise hygiène de vie sont également des facteurs de risque d'hypovitaminose D.

Vitamine D et hypertension artérielle

Il existe des preuves physiologiques fortes et indiscutables fondées sur des études expérimentales que le calcitriol, le métabolite actif de la vitamine D, participe à la régulation du SRA en inhibant la synthèse de rénine, et que le déficit en vitamine D entraîne une stimulation du SRA, avec pour conséquence une augmentation de l'inflammation et une dysfonction endothéliale.¹ Les souris avec une délétion expérimentale du gène du récepteur de la vitamine D ont une hypertension artérielle à rénine élevée et une hypertrophie cardiaque.² Il existe de nombreux essais randomisés contrôlés (RCT) qui ont comparé l'effet d'une supplémentation en vitamine D et celui d'un placebo sur la pression artérielle (PA). Les résultats sont discordants, certaines études montrant une baisse significative de la PA alors que d'autres ne retrouvent pas d'effet bénéfique. Une revue publiée en juin 2022 a beaucoup éclairci les choses.³ Les auteurs ont identifié 70 RCT qui ont examiné l'impact de la supplémentation en vitamine D sur la PA et les ont classés en quatre catégories en fonction du statut vitaminique D

des participants (déficitaires ou non) et de leur PA (hypertendus ou normotendus). Leur conclusion est que la supplémentation en vitamine D n'a pas d'effet sur la PA lorsqu'elle est administrée à des sujets normotendus, qu'ils soient déficitaires ou non en vitamine D. En revanche, chez les hypertendus, la supplémentation en vitamine D réduit significativement la PA lorsqu'elle est administrée en doses quotidiennes mais pas lorsqu'elle est administrée en fortes doses espacées (mensuelles, par exemple). Cet effet est plus prononcé chez les patients hypertendus déficitaires en vitamine D.

Vitamine D et dyslipidémies

Les dyslipidémies sont des acteurs clés dans la dégradation de la « santé cardiovasculaire » en favorisant l'athérosclérose, donc la maladie coronarienne, l'hypertension et les AVC. De plus, le processus pathologique de l'athérosclérose est connu pour se développer dans un contexte d'inflammation chronique des vaisseaux sanguins. Le déficit en vitamine D participe à ce processus par ses effets de stimulation des cytokines pro-inflammatoires de type 1, IL-12, IL-6, IL-8, interféron gamma, et TNF-alpha et d'inhibition des cytokines anti-inflammatoires de type 2, IL-4, IL-5 et IL-10 (voir chapitre sur l'immunité dans ce supplément). Le déficit en vitamine D est associé dans de nombreuses études observationnelles à un profil lipidique athérogène. Dans une méta-analyse de 39 RCT publiée en 2018, il a été rapporté que la supplémentation en vitamine D réduisait les concentrations sériques des triglycérides, du cholestérol total et du LDL-cholestérol et qu'elle augmentait le HDL-cholestérol.⁴ Une méta-analyse plus récente (mai 2022) de 7 RCT ciblant la supplémentation en vitamine D chez les femmes ménopausées a retrouvé les mêmes résultats.⁵

Une information potentiellement intéressante pour la pratique clinique concerne les effets secondaires musculaires du traitement par statines. Une méta-analyse récente a en effet montré que la supplémentation en vitamine D chez des patients sous statines (4 RCT, 446 patients) améliorait significativement leur « tolérance musculaire ».⁶

Vitamine D et événements cardiovasculaires

Bien que la concentration sérique de 25-OH-D soit inversement associée au risque d'événements cardiovasculaires (plus elle est basse plus le risque est élevé),⁷ la supplémen-

Marie Courbebaisse¹,
Jean-Claude
Souberbielle²

1. Université Paris Cité,
service de physiologie,
Hôpital européen
Georges-Pompidou,
AP-HP, U1151-CNRS
UMR8253, Paris, France

2. Service des
explorations
fonctionnelles, hôpital
Necker-Enfants malades,
AP-HP, 75015, Paris,
France

marie.courbebaisse
@aphp.fr
jcsouber91@
gmail.com

Cet article fait partie
d'un supplément
ayant bénéficié du
soutien strictement
institutionnel de
Viatris, sans
intervention de leur
part dans
l'élaboration du
sommaire, le choix
des auteurs ni la
rédaction des articles.

M. Courbebaisse déclare avoir été consultante et oratrice pour VIATRIS en 2022.

J-C. Souberbielle déclare avoir participé à des interventions ponctuelles pour les laboratoires Viatrix, Mylan, Effik, DiaSorin, Lescuyer.

tation en vitamine D ne semble pas réduire leur incidence. Une méta-analyse de 21 RCT cumulant plus de 83 000 patients publiée en 2019⁸ n'a pas retrouvé de bénéfice de la supplémentation en vitamine D par rapport à un placebo sur l'incidence des événements cardiovasculaires majeurs, en particulier les infarctus du myocarde et les AVC, ni dans l'analyse en intention de traiter ni dans différents sous-groupes fondés sur le sexe (hommes versus femmes), le statut vitaminique D initial (déficient versus non déficient), le mode d'administration de la vitamine D (quotidien versus espacé) ou la cosupplémentation en calcium. Les méta-analyses les plus récentes publiées en 2022,⁹ dont une s'est spécifiquement concentrée sur les AVC,¹⁰ confirment cette absence de bénéfice de la supplémentation en vitamine D. Les auteurs de ces méta-analyses insistent toutefois sur le fait que, dans la majorité des études incluses dans ces méta-analyses, et à l'exception de l'étude américaine VITAL (plus de 24 000 sujets de la population générale, de 67 ans en moyenne, qui ont reçu 2 000 UI/j de vitamine D3 ou un placebo pendant 5,3 ans),¹¹ la protection cardiovasculaire n'était pas l'objectif principal de l'essai mais l'un de ses objectifs secondaires.

Vitamine D et diabète de type 2

Des études expérimentales sur des modèles animaux de diabète montrent que la vitamine D améliore le contrôle glycémique, la sécrétion d'insuline par les cellules bêta et la sensibilité à l'insuline. Il existe aussi de nombreuses publications montrant une relation entre déficit en vitamine D et diabète de type 2 chez l'homme. Il ne faut toutefois pas oublier, d'une part, que la concentration sérique de 25-OH-D est très fortement diminuée dans l'obésité et, d'autre part, que l'obésité est un facteur de risque majeur d'insulinorésistance et de diabète de type 2 ; donc, avant de conclure à une relation de causalité entre déficit en vitamine D et risque de diabète, il faut étudier l'effet d'une supplémentation en vitamine D sur les paramètres du métabolisme glucidique et, si possible, sur le risque de développer la maladie. Les méta-analyses récentes qui ont inclus ce type d'études retrouvent une amélioration significative de la glycémie à jeun, de l'HbA1c et de la sensibilité à l'insuline évaluée par l'indice HOMA-IR, que ce soit chez des patients prédiabétiques,¹² des patients diabétiques de type 2,¹³ des femmes avec syndrome des ovaires polykystiques¹⁴ ou des femmes enceintes avec diabète gestationnel.¹⁵

Il convient toutefois de modérer l'enthousiasme que peuvent générer ces résultats car, dans une méta-analyse récente de 18 RCT de petite taille où l'effet de la supplémentation en vitamine D sur la sensibilité à l'insuline était évaluée par les *gold standards* que sont les clamps hyperinsulinémiques-euglycémiques ou l'indice de Matsuda dérivé d'hyperglycémies provoquées par voies orale et intraveineuse, il n'a pas été démontré d'effet bénéfique de la vitamine D sur la résistance à l'insuline.¹⁶ Il existe quelques RCT publiés qui ont testé l'effet de la supplé-

mentation en vitamine D chez des patients dans un état de « prédiabète » et qui ont été compilés dans une méta-analyse récente (8 RCT, 4 896 patients).¹⁷ Cette méta-analyse montre que la supplémentation (versus placebo) réduit significativement l'incidence du diabète de type 2 (-11 %) et augmente de 48 % la possibilité d'un retour à la normoglycémie chez ces patients prédiabétiques.

On notera que la réduction du risque de diabète était limitée dans cette méta-analyse aux patients non obèses. L'étude qui avait le plus de poids dans cette méta-analyse était la grande étude américaine D2D où 2 423 patients prédiabétiques non déficitaires en vitamine D pour la plupart (25-OH-D moyenne en début d'étude : 28 ng/mL) ont reçu pendant une médiane de 2,5 ans soit 4 000 UI/j de vitamine D3, soit un placebo.¹⁸ L'analyse en intention de traiter montrait une baisse non significative de 12 % de l'incidence du diabète dans le groupe vitamine D par rapport au placebo. Cependant, des analyses secondaires montraient des baisses significatives de 62 % chez ceux qui avaient une 25-OH-D < 12 ng/mL en début d'étude, de 29 % chez ceux qui avaient un indice de masse corporelle (IMC) < 30 kg/m² (quelle que soit la concentration initiale de 25-OH-D) et de 52 % et 71 % chez ceux qui avaient respectivement maintenu une concentration de 25-OH-D de 40-50 ng/mL et > 50 ng/mL pendant toute l'étude.¹⁹ Ce dernier point est intéressant car, avec la baisse du risque de maladies auto-immunes retrouvée dans l'étude VITAL (voir le chapitre sur l'immunité dans ce supplément), il s'agit de l'une des rares situations où une supplémentation en vitamine D chez des personnes non déficitaires a eu des effets positifs chez ceux qui ont maintenu une concentration de 25-OH-D proche de la limite supérieure de ce qui est considéré comme un statut vitaminique D optimal.

Vitamine D et cancers

Le calcitriol régule de multiples voies de signalisation intra- et intercellulaires impliquées dans la prolifération, l'apoptose, la différenciation, l'inflammation, l'invasion, l'angiogenèse, le processus métastatique et a donc un certain potentiel pour jouer un rôle dans le développement et la croissance des cancers.²⁰ Les souris avec une délétion expérimentale du gène du récepteur de la vitamine D ne développent pas plus de cancers spontanés que les souris sauvages mais sont beaucoup plus sensibles à l'action des agents carcinogènes.² De nombreuses études expérimentales précliniques sur des modèles cellulaires ou animaux de cancers sont en faveur d'un effet retardateur de la vitamine D3 et du calcitriol sur le développement et la progression de différents cancers.

La relation entre vitamine D et différents cancers a été l'objet de très nombreuses études observationnelles. Parmi tous les cancers, l'association la plus claire entre déficit ou faibles apports en vitamine D et risque accru de cancer a été mise en évidence pour le cancer colorectal (CCR). Dans une méta-analyse récente de 23 études cumulant

19 076 cas de CCR et 36 746 cas contrôles, on observait une baisse de 4 % du risque de CCR pour chaque 100 UI/j de vitamine D.²¹ Dans une autre méta-analyse très récente de 28 études, le déficit en vitamine D était associé, par rapport à un statut vitaminique D normal, à une baisse de 39 % du risque de CCR dans les études cas-témoins et à une baisse de 20 % dans les études de cohortes prospectives.²² La méta-analyse la plus récente sur l'association entre vitamine D et cancer du sein montre une baisse significative de 6 % du risque de cancer du sein pour chaque élévation de 2 ng/mL (5 nmol/L) de la concentration sérique de 25-OH-D (50 études) mais pas d'effet des apports en vitamine D (20 études).²³

Dans d'autres méta-analyses récentes, le déficit ou les faibles apports en vitamine D étaient pareillement associés à un risque accru de cancer du poumon²⁴ et de cancer du foie.²⁵ Pour le cancer de la prostate, la relation entre statut vitaminique D et risque est représentée au mieux par une courbe en U (risque augmenté pour les concentrations basses de 25-OH-D mais aussi pour les concentrations élevées) avec une zone de concentrations optimale entre 20 et 30 ng/mL.²⁶

En ce qui concerne les cancers cutanés autres que les mélanomes, une association positive entre des concentrations élevées de 25-OH-D et un risque élevé a été mise en évidence par plusieurs études. Il faut noter cependant qu'il existe une corrélation avec l'exposition solaire qui est en soi un facteur de risque majeur confondant pouvant expliquer cette association positive. La méta-analyse la plus récente à ce sujet ne retrouve pas de relation entre concentration sérique de 25-OH-D ou apports nutritionnels en vitamine D et risque de mélanome.²⁷ Elle rapporte par ailleurs une relation inverse entre concentration de 25-OH-D et épaisseur du mélanome.

Les associations positives entre meilleur statut vitaminique D et moindre risque de différents cancers n'ont hélas pas été confirmées dans les études d'intervention. Dans une méta-analyse de 12 RCT publiée en 2022, la supplémentation en vitamine D n'a pas diminué le risque de cancer.²⁸ Un point en suspens qui devra toutefois être vérifié est une analyse secondaire de l'étude américaine VITAL citée plus haut¹¹ où le risque de cancer était significativement diminué de 24 % chez les participants ayant un IMC inférieur à la médiane de l'étude, soit 27,1 kg/m², mais pas chez ceux en surpoids ou obèses. Les auteurs de cette méta-analyse²⁸ se sont également intéressés à l'effet de la supplémentation en vitamine D sur la survie de patients atteints de différents cancers (6 RCT). Ils ont rapporté une baisse significative de 13 % de la mortalité lorsque la vitamine D était administrée quotidiennement mais pas lorsqu'elle était donnée en fortes doses espacées.

Les données cliniques ci-dessus sont contre l'idée de proposer une supplémentation en vitamine D en espérant réduire le risque de développer un cancer. En revanche, ils incitent à supplémer systématiquement les patients traités pour un cancer, et cela d'autant plus que la concentration sérique de 25-OH-D baisse pendant un traitement

par chimiothérapie, probablement en raison d'une baisse d'activité physique et d'exposition au soleil ainsi que d'une modification des habitudes alimentaires liée aux nausées et vomissements fréquents lors de ces traitements.²⁹ Il faut signaler également le risque osseux généré par les traitements « antihormones », antiaromatase dans le cancer du sein, analogues de la GnRH pour le cancer de la prostate, qui devrait induire systématiquement une prescription de vitamine D identique à celle proposée dans l'ostéoporose (voir l'article de B. Cortet et P. Fardelonne, page 12 dans ce supplément), et cela d'autant plus qu'une méta-analyse récente (9 RCT) rapporte qu'une supplémentation avec des fortes doses (équivalentes à celles prescrites dans l'ostéoporose) réduit les douleurs, en particulier musculosquelettiques, associées à ces traitements.³⁰ ●

RÉSUMÉ EFFETS DE LA VITAMINE D SUR LES MALADIES CARDIOVASCULAIRES, LE DIABÈTE DE TYPE 2 ET LES CANCERS, MYTHE OU RÉALITÉ ?

La vitamine D exerce de nombreuses actions sur les cellules cancéreuses et a aussi des rôles importants dans les métabolismes lipidique et glucidique ainsi que dans la régulation du système rénine-angiotensine-aldostérone, suggérant des effets possibles sur les cancers, les maladies cardiovasculaires ou le diabète. Les données interventionnelles ne nous permettent toutefois pas aujourd'hui d'espérer diminuer l'incidence des cancers ou des événements cardiovasculaires majeurs avec une supplémentation en vitamine D. Lorsqu'elle est administrée en doses journalières mais pas en doses espacées, la supplémentation en vitamine D réduit modestement mais significativement la pression artérielle chez les patients hypertendus déficitaires en vitamine D ainsi que la mortalité par cancer. La vitamine D a réduit (*versus* placebo) l'incidence du diabète de type 2 (-11 %) et augmenté de 48 % le retour à la normoglycémie chez des patients prédiabétiques non obèses (méta-analyse de 8 RCT, 4 896 patients).

SUMMARY EFFECTS OF VITAMIN D ON CARDIOVASCULAR DISEASE, TYPE 2 DIABETES AND CANCER. MYTH OR REALITY ?

Vitamin D has been shown to exert numerous actions on cancer cells, lipid and glucose metabolism, and renin-angiotensin-aldosterone system suggesting possible effects on cancers, cardio-vascular diseases and diabetes. However, results of randomized controlled trials do not support vitamin D supplementation as a preventive tool to reduce cancer or major cardio-vascular events. When given daily, but not in large bolus doses, vitamin D reduces blood pressure in vitamin D deficient hypertensive patients (but not in normo-tensive patients), and also reduces cancer mortality. In a recent meta-analysis (8 RCT, 4896 patients), vitamin D (vs placebo) reduced the incidence of type 2 diabetes (-11%) and increased by 48% the return to normoglycemia in patients with prediabetes. ➤

RÉFÉRENCES

- Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002;110:229-38.
- Xiang W, Kong J, Chen S, Cao LP, Qiao G, Zheng W, et al. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;288:E125-E132.
- Chen S, Gemelga G, Yeghiazarians Y. Is vitamin D supplementation an effective treatment for hypertension? *Curr Hypertens Rep* 2022;24(10):445-53.
- Mirhosseini, N, Rainsbury J, Kimball SM. Vitamin D supplementation, serum 25(OH)D concentrations and cardiovascular disease risk factors: A systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med* 2018;5:87.
- Zhang W, Yi J, Liu D, Wang Y, Jamilian P, Gaman MA, et al. The effect of vitamin D on the lipid profile as a risk factor for coronary heart disease in postmenopausal women: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Exp Gerontol* 2022;161:111709.
- Hou Q, Pang C, Chen Y. Association between vitamin D and statin-related myopathy: A meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs* 2022;22(2):183-93.
- Zhang H, Wang P, Jie Y, Sun Y, Wang X, Fan Y. Predictive value of 25-hydroxyvitamin D level in patients with coronary artery disease: A meta-analysis. *Front Nutr* 2022;9:984487.
- Barbarawi M, Khairi B, Zayed Y, Barbarawi O, Dhillon H, Swaid B, et al. Vitamin D supplementation and cardiovascular disease risks in more than 83 000 individuals in 21 randomized clinical trials: A meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2019;4(8):765-76.
- Pei YY, Zhang Y, Peng XC, Liu ZR, Xu P, Fang F. Association of vitamin D supplementation with cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2022;14(15):3158.
- Fu J, Sun J, Zhang C. Vitamin D supplementation and risk of stroke: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Neurol* 2022;13:970111.
- Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2019;380:33-44.
- Zhang Y, Xue Y, Zhang D, Liu Y, Xu Z, Gao J et al. Effect of vitamin D supplementation on glycemic control in prediabetes: A meta-analysis. *Nutrients* 2021;13(12):4464.
- Li X, Liu Y, Zheng Y, Wang P, Zhang Y. The Effect of vitamin D supplementation on glycemic control in type 2 diabetes patients: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2018;10(3):375.
- Guo S, Tal R, Jiang H, Yuyan T, Liu Y. Vitamin D supplementation ameliorates metabolic dysfunction in patients with PCOS: A systematic review of RCTs and insight into the underlying mechanism. *Int J Endocrinol* 2020;2020:7850816.
- Wang M, Chen Z, Hu Y, Wang Y, Wu Y, Lian F et al. The effects of vitamin D supplementation on glycemic control and maternal-neonatal outcomes in women with established gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr* 2021;40(5):3148-57.
- Pramono A, Jocken JWE, Blaak EE, van Baak MA. The Effect of vitamin D supplementation on insulin sensitivity: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2020;43(7):1659-69.
- Zhang Y, Tan H, Tang J, Li J, Chong W, Hai Y, et al. Effects of vitamin D supplementation on prevention of type 2 diabetes in patients with prediabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2020;43(7):1650-8.
- Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, Ware JH, Knowler WC, Aroda VR, et al. Vitamin D supplementation and prevention of type 2 diabetes. The D2D study. *N Engl J Med* 2019;381(6):520-30.
- Dawson-Hughes B, Staten MA, Knowler WC, Nelson J, Vickery EM, LeBlanc ES, et al. Intratrial exposure to vitamin D and new-onset diabetes in adults with prediabetes: a secondary analysis of the D2D study. *Diabetes Care* 2020;43(12):2916-22.
- Feldman D, Krishnan AV, Swami S, Giovannucci E, Feldman B. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. *Nat Rev Cancer* 2014;14(5):342-57.
- Lopez-Caleya JF, Ortega-Valín L, Fernández-Villa T, Delgado-Rodríguez M, Martín-Sánchez V, Molina AJ. The role of calcium and vitamin D dietary intake on risk of colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Cancer Causes Control* 2022;33(2):167-82.
- Hernández-Alonso P, Boughanem H, Canudas S, Becerra-Tomás N, Fernández de la Puente M, Babio N, et al. Circulating vitamin D levels and colorectal cancer risk: A meta-analysis and systematic review of case-control and prospective cohort studies. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2023;63(1):1-17.
- Song D, Deng Y, Liu K, Zhou L, Li N, Zheng Y, et al. Vitamin D intake, blood vitamin D levels, and the risk of breast cancer: a dose-response meta-analysis of observational studies. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(24):12708-32.
- Yi Z, Wang L, Tu X. Effect of vitamin D deficiency on liver cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2021;22(4):991-7.
- Qian M, Lin J, Fu R, Qi S, Fu X, Yuan L, Qian L. The role of vitamin D intake on the prognosis and incidence of lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2021;67(5):273-82.
- Capiod T, Delongchamps NB, Pigat N, Souberbielle JC, Goffin V. Do dietary calcium and vitamin D matter in men with prostate cancer? *Nat Rev Urol* 2018;15(7):453-61.
- Song Y, Lu H, Cheng Y. To identify the association between dietary vitamin D intake and serum levels and risk or prognostic factors for melanoma-systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2022;12(8):e052442.
- Keum N, Chen QY, Lee DH, Manson JE, Giovannucci E. Vitamin D supplementation and total cancer incidence and mortality by daily vs. infrequent large-bolus dosing strategies: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Cancer* 2022;127(5):872-8.
- Jacot W, Pouderoux S, Thezenas S, Chapelle A, Bleuse JP, Romieu G, Lamy PJ. Increased prevalence of vitamin D insufficiency in patients with breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2012;134(2):709-17.
- Zarrati M, Souhaili MH, Aleayyub S, Keshavarz N, Razmpoosh E, Gaman MA et al. The Effect of vitamin D supplementation on treatment-induced pain in cancer patients: A systematic review. *Pain Manag Nurs* 2022;23(4):458-66.