

ACTUALIZACIONES / Review

## MIOPATÍA POR ESTATINAS Y VITAMINA D

José Luis Mansur\*

Centro de Endocrinología y Osteoporosis La Plata, Buenos Aires, Argentina.

### Resumen

Las estatinas son fármacos habitualmente seguros y bien tolerados, muy eficaces para la prevención de trastornos cardiovasculares. La presencia de mialgias, poco frecuente, pero con incidencia dispar en diversos reportes, es una de las causas de abandono de su uso. También las distintas denominaciones (mialgia, miopatía, rhabdomiólisis) y la subjetividad de cada paciente para referirlas han creado confusión en el tema. Se ha comenzado a reportar asociación entre niveles de vitamina D sérica disminuida y mayor riesgo de miopatía, por un lado, y trabajos donde pacientes que las abandonaban a causa de mialgias, con deficiencia de vitamina D, pueden tolerarlas una vez que se suplementa la vitamina hasta valores deseables. La presencia de polimorfismos en genes de enzimas que metabolizan o transportan a las estatinas es otro factor claramente relacionado con miopatía. Es posible que el déficit de vitamina D deba ser considerado un factor de riesgo para desarrollar miopatía por estatinas, como lo serían también la administración simultánea de fármacos que se metabolizan por la misma vía de citocromo P450, o la presencia de los polimorfismos mencionados. En conclusión, el hallazgo de tener deficiencia de vitamina D se asocia a miopatía por estatinas, o que es un factor de riesgo para desarrollarla, abre nuevas perspectivas para un gran número de pacientes que abandonan este tratamiento debido a esta patología.

**Palabras clave:** vitamina D, estatinas, miopatía por estatinas.

### Abstract

#### **STATIN-RELATED MYOPATHY AND VITAMIN D**

*Statins are usually safe and well tolerated drugs, very effective for preventing cardiovascular complications. The rare presence of myalgia, with different incidence as reported by several studies, is one of the causes of lack of drug compliance. Also the different symptoms referred (myalgia, myopathy, rhabdomyolysis) and the lack of objectivity of each patient when referring to the symptoms, have created confusion in this matter. Associations between decreased vitamin D levels and increased risk of myopathy has been reported. Indeed, studies describing patients with vitamin D deficiency who are not compliant due to myalgia show that they become tolerant to the drugs once the vitamin is supplemented to desirable values. The presence of gene polymorphisms for enzymes that metabolize or transport statins is another factor clearly related to myopathy. Therefore, we should consider vitamin D deficiency and other conditions such as the simultaneous administration of drugs that are metabolized by the same cytochrome P450 pathway, or the presence of mentioned polymorphisms as a risk factor for developing myopathy due to statins. In conclusion, the finding that vitamin D deficiency is associated with statin myopathy, or is a risk factor its development, opens new perspectives for a large number of patients who leave this treatment due to this condition.*

**Key words:** vitamin D, statins, statin-related myopathy.

\* E-mail: [joseluismansur@yahoo.com.ar](mailto:joseluismansur@yahoo.com.ar)

Las estatinas son fármacos de probada eficacia en la prevención cardiovascular. Son habitualmente seguras y bien toleradas. A pesar de los beneficios comprobados, es frecuente una mala adherencia a su utilización. Se ha reportado que la miopatía o mialgia inducida por estatinas es el factor predominante asociado a bajo cumplimiento del tratamiento.<sup>1,2</sup>

Cerca de un 15-30% de los usuarios desarrollarán dolor musculoesquelético (en la literatura en inglés habitualmente referido como SIM: “mialgia inducida por estatinas”), como principal efecto adverso, lo que conduce al frecuente abandono del tratamiento. 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 o del colesterol o de ambos, y posibles interacciones medicamentosas con otros fármacos. Varios estudios recientes han sugerido que el déficit de vitamina D se asociaría a dolor inducido por estatinas, y que este podría ser reversible con la suplementación de vitamina D y la consiguiente normalización de los niveles séricos de vitamina D (25OHD).

Para mayores detalles sobre la fisiopatología de SIM se recomiendan otras revisiones.<sup>3</sup>

La incidencia de quejas sobre síntomas musculares en pacientes que usan estatinas varía entre los estudios, principalmente debido a las definiciones diferentes de miopatía. La revisión de Tomaszewski<sup>3</sup> sobre miopatías por estatinas aclara las definiciones de los distintos grados de afectación muscular. La miotoxicidad puede incluir “miopatía”, “mialgia”, “miositis” y “rabdomiólisis”.

“Miopatía”, definido como presencia de síntomas musculares con elevación de la enzima creatinfosfoquinasa (CPK) por encima de 10 veces el valor máximo normal, ocurre en 5 pacientes por cada 100.000 personas/

año.<sup>4</sup> “Rabdomiólisis” incluye el valor de CPK mencionado con elevación de creatinina sérica y ocurre en 1,6 pacientes por 100.000 personas/año.<sup>5</sup> “Mialgia” es la presencia de dolor muscular, con CPK normal o levemente aumentada, y se observa en porcentajes muy variados en los distintos estudios, mientras que la elevación asintomática de CPK (menos de 10 veces el máximo normal) se reportó en 11-63% de los pacientes.<sup>6</sup>

### **Interacciones medicamentosas de estatinas y riesgo de miopatías**

La administración simultánea de fármacos que se metabolizan por la misma vía de citocromo P450 que utilizan algunas estatinas puede prolongar su vida media y producir síntomas de miopatía. Debe recordarse además que 25OHD comparte metabolismo a través de CYP3A4 con simvastatina, atorvastatina y lovastatina. En cambio, fluvastatina es metabolizada por CYP2C9, mientras que pravastatina y rosuvastatina no son significativamente metabolizadas por enzimas CYP. A pesar de estas diferencias, todas las estatinas son capaces de producir mialgias. La droga con mayor cantidad de interacciones es simvastatina (muy recetada por su menor precio). Esta droga se encuentra contraindicada por tal motivo, si se utilizan los inhibidores más potentes de CYP3A4 (eritromicina, claritromicina, itraconazol, ketoconazol, ritonavir, gemfibrozil, ciclosporina, danazol). En cambio, con inhibidores moderados de esta enzima (amiodarona, diltiazem, amlodipina, verapamilo) se aconseja la utilización cuidadosa de simvastatina no excediendo de 20 mg/día. Finalmente, los inhibidores “leves” de CYP3A4 (azitromicina, roxitromicina) pueden ser indicados en conjunto con simvastatina pero solo se recomienda precaución y vigilancia. Además, el jugo de pomelo es inhibidor de la enzima en la pared intestinal, aumenta notablemente el



nivel sérico de este fármaco, y se ha reportado miopatía por su consumo. Estas advertencias son solo válidas para simvastatina.<sup>7-9</sup>

### Polimorfismos genéticos y miopatía por estatinas

Numerosos trabajos se han publicado buscando saber si variantes genéticas en genes de las enzimas que metabolizan estatinas (CYP3A4/5, CYP2C8/9, CYP2D6, UGT1), genes relacionados con proteínas transportadoras de membrana (SLCO1B1, ABCB1, ABCG2) y genes relacionados con la farmacodinamia (CPT2, COQ2, RYR2) pueden influir en el desarrollo y la severidad de esta miopatía. Varias revisiones y metaanálisis han intentado aclarar este nuevo y fascinante tema. En su revisión de 2014, Talameh y Kitzmiller<sup>10</sup> concluyen que en caso de existir esa asociación sería diferente para cada estatina, y encuentran débil relación entre el polimorfismo más estudiado, el gen SLCO1B1 (*solute carrier organic anion transporter 1B1*) y simvastatina, pero mayor con pravastatina. El gen SLCO1B1 codifica al transportador OATP1B1 en la membrana del hepatocito, responsable de la captación de estatinas. Su polimorfismo T521C deriva en una sustitución Val-Ala que se asocia a menor función de transporte, mayor concentración de estatina en sangre y por ende mayor susceptibilidad a miopatía.<sup>11,12</sup> Comparados con la función "normal" del genotipo TT, los genotipos TC y CC tienen una función intermedia y disminuida.<sup>13</sup> Talameh y Kitzmiller plantean que son necesarios más estudios sobre CYP2D6\*4 y su relación con atorvastatina. Los metaanálisis de Hou y de Jiang<sup>14,15</sup> confirmaron relación entre la variante alélica C de SLCO1B1 y el riesgo de miopatía, y más aún en los casos de elevación de los valores de CPK por encima de 10 veces su límite superior o de rhabdomiólisis, pero solo en los pacientes con simvastatina, y no con atorvastatina.

Como veremos más adelante, también se ha intentado relacionar el nivel de vita-

mina D sérica con estos polimorfismos genéticos.<sup>16</sup>

Finalmente, también se publicó en un estudio sueco una relación entre miopatía por estatinas y polimorfismo TaqI del receptor de vitamina D (VDR) en el que los individuos homocigotas para el alelo C de TaqI (rs731236) tienen un riesgo cuatro veces mayor de desarrollar síntomas musculares (RR 4,37, 95% CI 1,9-10,1,  $p < 0,01$ ).<sup>17</sup>

### Miopatía por estatinas y déficit de vitamina D

Los receptores para la vitamina D (VDR) están presentes en el músculo, y el calcitriol regula múltiples vías en el sistema músculo esquelético. Se sabe desde hace tiempo que en pacientes con déficit muy severo de vitamina D (que causa osteomalacia o raquitismo) ocurren síntomas de debilidad muscular y dolor, y que la corrección de la deficiencia conduce a la desaparición de los síntomas musculares.

Recientemente, varios estudios han evaluado si un menor nivel sérico de 25OHD se asocia con un mayor riesgo de mialgias asociadas a estatinas, y otros han investigado si en pacientes con estos síntomas la suplementación con vitamina D produce mejor tolerancia.

En 2010 se publicó que –luego de tratar con vitamina D a 15 pacientes con severas mialgias y déficit de vitamina D (con dosis que variaban entre 1000 UI/d y 50.000 UI/semana según el grado de deficiencia)–, al retomar las estatinas disminuyeron los síntomas en 14 de ellos.<sup>16</sup> El nivel de vitamina D era menor de 30 ng/ml y superó ese nivel en todos, pasando de un promedio de  $17,8 \pm 2,7$  ng/ml a  $43,6 \pm 3,3$  ng/ml.

En 2011, Gupta y Thompson hicieron el primer metaanálisis sobre miopatía por estatinas y déficit de vitamina D y encontraron datos sugestivos pero escasos.<sup>18</sup> El mismo año, Glueck y colaboradores estudiaron a 150 personas<sup>19</sup> con miositis o mialgia por estati-

nas, que tenían 25OHD menor de 32 ng/ml; administraron vitamina D 50.000 U dos veces por semana durante 3 semanas, luego 1 vez por semana, y volvieron a usar estatinas luego de 3 semanas. Después de 8 meses, 131/150 (87%) la toleraban. La 25OHD se elevó de 21 a 40 ng/ml y era mayor de 32 ng/ml en el 78%.

Otros estudios “de asociación” habían encontrado relación entre miopatía por estatinas y déficit de vitamina D<sup>20-22</sup> o corrección de los síntomas,<sup>23-25</sup> pero otros no.<sup>26,27</sup>

En 2014 se evaluó retrospectivamente la incidencia de miopatía en hombres que recibían una dosis de 80 mg/día de simvastatina.<sup>28</sup> Reportaron mialgia 50 sujetos sobre 450 (11,1%) y rabdomiólisis solo 1 (0,22%). El nivel de vitamina D fue menor en los que tuvieron mialgias (26,2 vs. 36,3 ng/ml, (p=0,0003), por lo que los autores sugirieron corrección del nivel de la vitamina antes de iniciar este tratamiento.

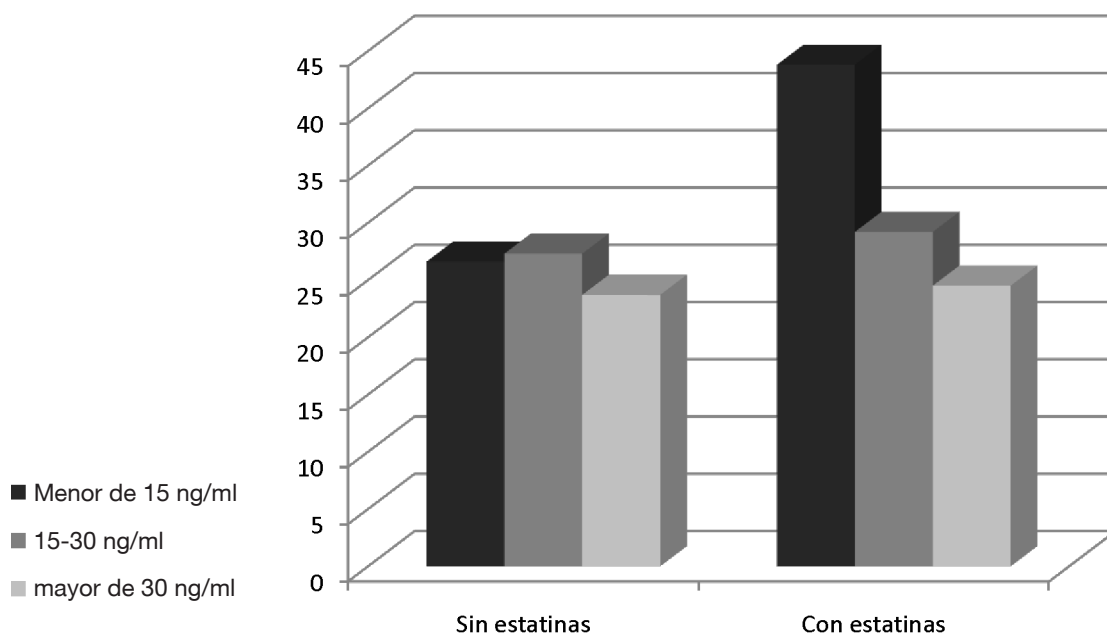
Ese año una revisión<sup>29</sup> analizó retrospectivamente a más de 5000 sujetos de atención primaria de Pensilvania, de los cuales 1160 tomaban estatinas (atorvastatina en el 60% y simvastatina en el 29%). La vitamina D inicial se dividió en cuartiles (menor de 10, 11-20, 21-30 y más de 30 ng/ml). Reportan mialgias (SIM) en el 24% de ellos. La incidencia de SIM en cada cuartile fue 32,3, 21,5, 18,3 y 14,6%, respectivamente. El menor cuartile se asoció a riesgo de SIM de 1,21 comparado con el mayor cuartile (p=0,001). Un valor de corte menor de 15 ng/ml mostró en ese estudio un valor predictivo positivo y negativo de SIM de 81 y 90, respectivamente, por lo que concluyen que ese es un valor de corte de alto poder predictivo de SIM. Los autores plantean que el mecanismo de SIM no resulta claro y que podría deberse a reducción de coenzima Q10 en las mitocondrias de los músculos, y este efecto sería secundario a la inhibición de la vía de mevalonato por las estatinas.<sup>30</sup>

Un año después Morioka y colaboradores<sup>31</sup> utilizaron los datos de la encuesta NHANES de una década atrás, donde sujetos auto-

respondían si utilizaban estatinas y si habían tenido síntomas musculoesqueléticos. Entre 5907 participantes de más de 40 años, el nivel de 25OHD no difería entre los que reportaron que en el último mes habían tomado vitamina D y los que no lo hicieron (23,6 ng/ml). No se mencionaban dosis ni tiempo de uso. Antes de separarlos por el nivel de vitamina D se encontró dolor muscular en 30,5% de los usuarios de estatinas y en el 26,3% de los no usuarios. Hallaron que la prevalencia de dolor fue similar en usuarios y no usuarios si tenían vitamina D entre 15 y 30 ng/ml, o más de 30 ng/ml, pero diferente en los pacientes con menos de 15 ng/ml, grupo en el que era casi el doble (OR:1,90). La prevalencia de dolor en los que tenían menos de 15 ng/ml fue 43,8% entre los usuarios de estatinas, comparado con un 27% en los no usuarios (p=0,005). Finalmente, los individuos con menos de 15 ng/ml –si usaban estatinas– tenían un RR de dolor de 2,15 comparado con los no usuarios (Figura 1).

Luego Khayznikov y colaboradores<sup>32</sup> administraron vitamina D a 74 hombres y 72 mujeres que habían suspendido las estatinas por mialgia, miositis, miopatía o mionecrosis, y que tenían un nivel de 25 OHD menor de 32 ng/ml (mediana: 23 ng/ml), en una dosis de 50.000 UI/semana (en el 58% de los casos) o de 100.000 UI/semana en el resto. A los 6, 12 y 24 meses, la vitamina D llegó a 53, 53 y 55 ng/ml y se normalizó en el 90% de los casos; disminuyeron el LDL colesterol de 167 mg/dl a 90 mg/dl y permanecieron libres de síntomas el 88%, el 91% y el 95% de los pacientes previamente intolerantes, al reiniciar tratamiento con estatinas, a los 6, 12 y 24 meses, respectivamente.

Otro metaanálisis de 2015 incluyó 7 estudios con 2420 pacientes tratados con estatinas divididos en subgrupos con mialgias (n=666) o sin ellas (n=1754). El nivel de vitamina D fue de 28,4±13,80 ng/ml y 34,86±11,63 ng/ml, respectivamente, por lo cual concluyeron que el



**Figura 1.** Prevalencia de dolor muscular en usuarios y en no usuarios de estatinas según el nivel de 25OHD.

menor nivel se asocia a mialgias en pacientes bajo estatinas,<sup>33</sup> coincidiendo con una revisión de Pereda y Nishishinyab.<sup>34</sup>

En 2016, Riche confirmó estos datos al presentar que en sus pacientes una vitamina D deficiente se asociaba a miopatía por estatinas y que, administrándola a los que tenían menos de 20 ng/ml, les mejoraba la tolerancia.<sup>35</sup>

Finalmente, en 2017, Taylor y colaboradores no encontraron menos vitamina D en pacientes con miopatía comparados con los asintomáticos que utilizaban simvastatina.<sup>36</sup>

Como se observa, no todos los estudios llegan a iguales conclusiones, pero parece haber por un lado asociación entre deficiencia de vitamina D y dolor musculoesquelético en los usuarios de estatinas, y por otro mejoría o desaparición de síntomas con suplementación adecuada permitiendo continuar o reiniciar el tratamiento. Una de las limitaciones de los estudios es que los puntos finales (mialgia, miositis, miopatía) son subjetivos.

Los mecanismos no resultan claros. Pero sin duda la deficiencia grave de vitamina D se ha asociado con síntomas de músculo proximal y atrofia de las fibras musculares de contracción rápida tipo II,<sup>37</sup> que son el mismo tipo de fibra muscular implicada en la mialgia/miopatía con estatinas.<sup>38</sup> Por lo tanto, la combinación de dos estados –el uso de estatinas y la deficiencia de vitamina D– pueden desencadenar sinérgicamente efectos adversos en estas fibras, lo que aumenta el riesgo de lesión o dolor musculoesquelético con el uso de estatinas.

Como muchos pacientes con déficit de vitamina D, son totalmente asintomáticos (independientemente de si son usuarios o no de estatinas), es posible que debamos considerarlo como un factor de riesgo para desarrollar miopatía por estatinas. También, como ya explicamos, la susceptibilidad puede ser genética por la presencia de polimorfismos en los pacientes afectados.

En conclusión, el hallazgo de que tener deficiencia de vitamina D se asocia a miopatía por estatinas, o que es un factor de riesgo para desarrollarla, abre nuevas perspectivas para un enorme número de pacientes que abandonan el tratamiento debido a esta patología.

**Conflicto de intereses:** disertante de laboratorios TRB Pharma y Raffo

Recibido: febrero 2018.

Aceptado: mayo 2018.

## Referencias

1. Garavalia L, Garavalia B, Spertus JA, Decker C. Exploring patients' reasons for discontinuance of heart medications. *J Cardiovasc Nurs* 2009; 24:371-9.
2. Fung V, Sinclair F, Wang H, et al. Patients' perspectives on nonadherence to statin therapy: a focus-group study. *Perm J* 2010; 14:4-10.
3. Tomaszewski M, Stępień KM, Tomaszewska J, Czuczwar SJ. Statin-induced myopathies. *Pharmacol Rep* 2011; 63:859-66.
4. McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, Guyton JR; National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol* 2006; 97(8A): 89C-94C.
5. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006; 97: 52C-60C.
6. Baer AN, Wortmann RL. Myotoxicity associated with lipid-lowering drugs. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 67-73.
7. New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority. Statins and CYP Interactions. *Prescriber Update* 2014; 35:12-3.
8. Hanley MJ, Cancalon P, Widmer WW, Greenblatt DJ. The effect of grapefruit juice on drug disposition. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011; 7:267-86.
9. Reddy P, Ellington D, Zhu Y, et al. Serum concentrations and clinical effects of atorvastatin in patients taking grapefruit juice daily. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 72:434-41.
10. Talameh JA, Kitzmiller JP. Pharmacogenetics of statin-induced myopathy: a focused review of the clinical translation of pharmacokinetic genetic variants. *Pharmacogenomics Pharmacoproteomics* 2014; 5:128.
11. Niemi M, Pasanen MK, Neuvonen PJ. Organic anion transporting polypeptide 1B1: a genetically polymorphic transporter of major importance for hepatic drug uptake. *Pharmacol Rev* 2011; 63:157-81.
12. Wilke R, Ramsey L, Johnson S, et al. The clinical pharmacogenomics implementation consortium: CPIC guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 92:112-7.
13. Ramsey LB, Johnson SG, Caudle KE, et al. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther* 2014; 96:423-8.
14. Hou Q, Li S, Li L, Li Y, Sun X, Tian H. Association Between SLCO1B1 Gene T521C Polymorphism and Statin-Related Myopathy Risk: A Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(37):e1268.
15. Jiang J, Tang Q, Feng J, et al. Association between SLCO1B1 -521T>C and -388A>G polymorphisms and risk of statin-induced adverse drug reactions: A meta-analysis. *Springerplus* 2016 ; 5:1368.
16. 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.
17. Ovesjö ML, Skilving I, Bergman P, Rane A, Ekström L, Björkhem-Bergman L. Low vitamin





- D levels and genetic polymorphism in the vitamin D receptor are associated with increased risk of statin-induced myopathy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2016; 118(3):214-8.
18. Gupta A, Thompson PD. The relationship of vitamin D deficiency to statin myopathy. *Atherosclerosis* 2011; 215(1):23-9.
  19. Glueck CJ, Budhani SB, Masineni SS, et al. Vitamin D deficiency, myositis-myalgia, and reversible statin intolerance. *Curr Med Res Opin* 2011; 27:1683-90.
  20. Lee P, Greenfield JR, Campbell LV. Vitamin D insufficiency - A novel mechanism of statin-induced myalgia? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 71:154-5.
  17. Lee P. Vitamin D insufficiency- a novel mechanism of statin induced myalgia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 71(1): 154-5.
  21. Ahmed W, Khan N, Glueck CJ, et al. Low serum 25 (OH) vitamin D levels are associated with reversible myositis-myalgia in statin treated patients. *Transl Res* 2009; 153(1):11-6.
  22. Duell PB, Connor WE. Vitamin D deficiency is associated with myalgias in hyperlipidemic subjects taking statins. *Circulation* 2008; 118:1047-56.
  23. Fang S, Wu J. Resolution of statin-induced myalgias by correcting vitamin D deficiency. *South Med J* 2011; 104:380.
  24. Bell DS. Resolution of statin-induced myalgias by correcting vitamin D deficiency. *South Med J* 2010; 103:690-2.
  25. Bittner V, Wenger NK, Waters DD, DeMicco DA, Messig M, LaRosa JC. Vitamin D levels are not related to myalgia in statin-treated patients with stable coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:A177.E1659.
  26. Kurnik D, Hochman I, Vesterman-Landes J, 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.
  27. 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.
  28. 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.
  29. Palamaner S, 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(2):e88877.
  30. DiNicolantonio JJ. CoQ10 and L-carnitine for statin myalgia? *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2012; 10:1329-33.
  31. 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.
  32. Khayznikov M, Hemachandra K, Pandit R, Kumar A, Wang P, Glueck CJ.. 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.
  33. Michalska-Kasiczak M, Sahebkar A, Mikhailidis DP, ; Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. Analysis of vitamin D levels in patients with and without statin-associated myalgia - a systematic review and meta-analysis of 7 studies with 2,420 patients. *Int J Cardiol* 2015 15; 178:111-6.
  34. Pereda CA, Nishishinyab MB. ¿Existe relación entre los niveles séricos de vitamina D (25OHD) y el dolor musculoesquelético relacionado con la ingesta de estatinas? (Revisión sistemática). *Reumatol Clin* 2016; 12(6):331-5.
  35. Riche KD, Arnall J, Rieser K, East HE, Riche DM. Impact of vitamin D status on statin-induced myopathy *J Clin Transl Endocrinol* 2016 23(6):56-9.

36. Taylor BA, Lorson L, White CM, Thompson PD. Low vitamin D does not predict statin associated muscle symptoms but is associated with transient increases in muscle damage and pain. *Atherosclerosis* 2017; 256:100-4.
37. Yoshikawa S, Nakamura T, Tanabe H, Imamura T. Osteomalacic myopathy. *Endocrinol Japon* 1979; 26:65-72.
38. Waclawik AJ, Lindal S, Engel AG. Experimental lovastatin myopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 1993; 52:5429.