

A IMPORTÂNCIA DA VITAMINA D EM MEDICINA DENTÁRIA: PODERÁ TER UM PAPEL RELEVANTE NA RESISTÊNCIA A DOENÇAS INFECIOSAS COMO A COVID-19?

A deficiência de vitamina D é um problema de saúde pública em todo o mundo, que abrange todas as faixas etárias, de crianças a adultos. Naturalmente, à medida que envelhecemos, a nossa capacidade de absorver vitamina D também diminui. A principal fonte de vitamina D para os seres humanos vem diretamente da exposição à luz solar, concomitantemente à toma de alimentos que contêm, por si só, doses insuficientes. A luz solar direta diminuiu na sociedade moderna com o aumento do número de empregos em escritórios. Estudos epidemiológicos mostraram, recentemente, que cerca de 70% da sociedade tem déficit de vitamina D nos dias que correm⁽¹⁾.

Naturalmente, a síntese endógena de vitamina D ocorre na pele e é limitada ao período de exposição solar. A vitamina D é uma hormona esteroide que é adquirida através da dieta ou sintetizada na pele a partir do colesterol quando recebe exposição solar adequada. As ondas ultravioleta B transformam 7-desidrocolesterol em coledalciferol (vitamina D3). Para atingir a sua forma ativa, a vitamina D sofre outras transformações no fígado (em calcidiol 25-hidroxivitamina D3 (25-OHD3)), que é o metabólito mais importante da vitamina D. A próxima etapa de transformação ocorre no rim, onde o calcidiol (25-OHD3) é transformado na forma ativa da vitamina D, calcitriol (1,25-dihidroxicolecalciferol). O calcitriol serve como um fator de transcrição de genes para proteínas alvo e, portanto, pertence a uma ampla gama de hormonas. É por essa razão que a vitamina D é considerada uma pré-hormona e não uma vitamina⁽²⁻³⁾.

Após sua identificação, foi reconhecida a relação entre a vitamina D e a hormona da paratiroide, bem como seu papel na regulação da homeostasia mineral e óssea. Nesse processo, a forma ativa da vitamina D, ou seja, o calcitriol, tem como alvo diferentes mecanismos para manter o nível de cálcio. Além disso, ativa a formação e regeneração óssea, apoiando a diferenciação celular e aumentando a concentração sérica de cálcio e fosfato⁽⁴⁾. Estudos demonstraram que a vitamina D estimula a atividade dos osteoclastos e aumenta a produção extracelular da matriz de proteínas pelos osteoblastos. Uma das doenças bem conhecidas e precoces que resul-

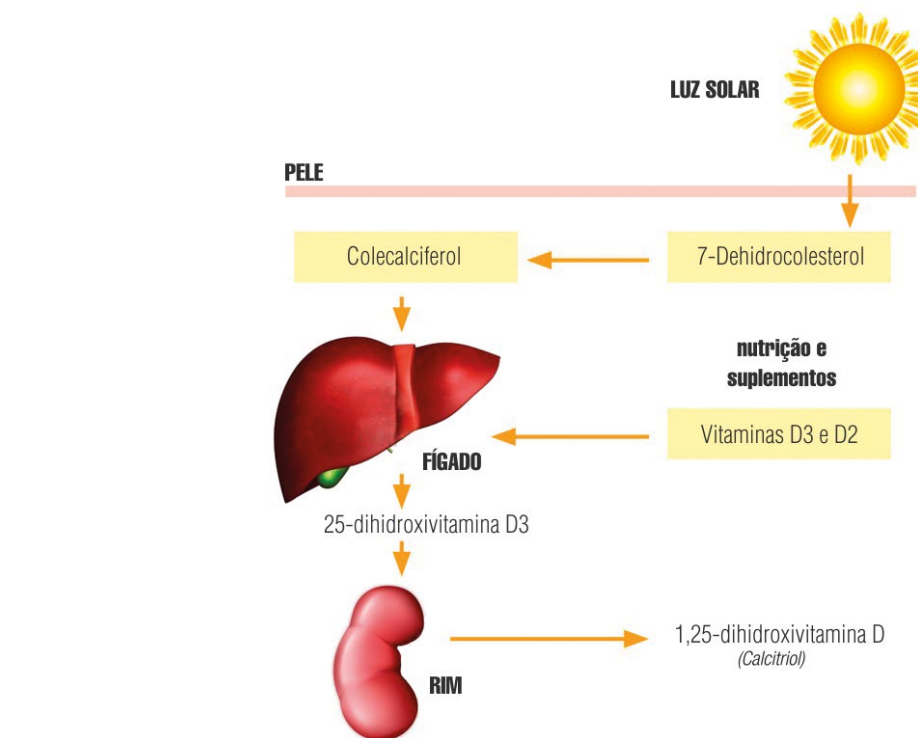


Fig. 1. Imagem esquemática da síntese de vitamina D.

tam da deficiência de vitamina D é o raquitismo em crianças (e a osteomalacia em adultos), caracterizada por um grave distúrbio de mineralização⁽⁵⁾. Por essa razão, muitos estudos focaram-se em relacionar o papel da vitamina D na saúde óssea. Além disso, ganhou importância crescente no tratamento de pacientes que sofrem de osteoporose.

A deficiência de vitamina D é mais conhecida e associada em mulheres que sofrem de osteoporose e menopausa. No entanto, são poucos os que fazem a ponte e entendem o seu papel significativo e substancial em várias outras doenças: depressão, demência, doença de Alzheimer, asma, cancro, doenças cardiovasculares, diabetes e entre outras. É importante também destacar outras funções fisiológicas, como a força muscular, a coordenação neuromuscular e a libertação de hormonas que são, juntamente com o reforço do nosso sistema imunitário, prejudicadas por este deficit⁽⁶⁻⁸⁾.

Na última década, vários estudos demonstraram o papel crucial da vitamina D na saúde geral e a

sua ampla gama de funções em todo o corpo⁽⁴⁾. Vários estudos relataram a influência da vitamina D na prevenção de doenças crónicas e na redução da prevalência de doenças cardiovasculares e metabólicas, como diabetes mellitus⁽⁶⁾. Além disso, muitos estudos analisaram o seu impacto no sistema imunológico e mostraram a sua capacidade de reduzir a inflamação e apoiar a regeneração em diferentes estudos pré-clínicos e clínicos⁽⁹⁾. Nesse contexto, a vitamina D também mostrou um impacto benéfico na prevenção de doenças bacterianas e virais infecciosas, como influenza⁽¹⁰⁾ entre outras infecções agudas do trato respiratório⁽¹¹⁾. Além do papel clássico da vitamina D na saúde óssea, também se destaca pelas suas importantes características imunológicas.

Mais recentemente, a deficiência de vitamina D tem sido associada a um aumento de até 300% no fracasso do implante dentário, entre outras associações como complicações relacionadas à prótese dentária⁽¹²⁻¹⁹⁾.

coletadas taxas de fracasso do implante, além de outras complicações conhecidas associadas à falha do implante dentário, como tabagismo e a periodontite generalizada. Neste estudo, foi observado que o tabagismo intenso (definido como 15 cigarros por dia) estava associado a um aumento de aproximadamente 50% do fracasso precoce do implante. A periodontite generalizada, também foi associada a um aumento aproximado de 50% do fracasso do implante dentário. Curiosamente, a deficiência severa de vitamina D (definida como níveis séricos <10ng / mL) foi relacionada com um aumento de quase 300% nas taxas gerais do fracasso do implante quando comparada aos controles⁽¹⁴⁾.

As conclusões deste estudo demonstram a necessidade de testes, e a toma de suplementação antes da colocação e durante manutenção após a colocação do implante dentário⁽¹⁴⁾.

A vitamina C e os antioxidantes também tem um papel importante na cicatrização em medicina dentária

Além das deficiências relacionadas ao osso, vários fatores adicionais podem prejudicar a cicatrização de feridas, como a infecção encontrada na doença periodontal, má alimentação, envelhecimento, diabetes, consumo excessivo de álcool, tabagismo, stress e comprometimento do estado nutricional⁽²⁴⁻²⁶⁾. Nos últimos anos, espécies reativas de oxigênio (EROs) têm chamado à atenção por causa do seu papel central na progressão de muitas doenças inflamatórias⁽²⁷⁾. A produção excessiva de ERO causa um dano oxidativo, que tem mostrado ser uma das principais causas de feridas crônicas que não cicatrizam e da degeneração tecidual^(28,29).

Para combater o stress oxidativo, todas as células do corpo requerem um stock intrínseco de moléculas conhecidas como "antioxidantes", que evitam danos nos tecidos⁽³⁰⁾. Quando esse equilíbrio é alterado, altos níveis e a atividade de ERO causam danos no DNA, danos nas proteínas e peroxidação lipídica. Isso leva a problemas de cicatrização de feridas e muitas doenças degenerativas crônicas de longo prazo e inflamação do tecido do corpo inteiro, que estão ligadas a doenças comuns, como demência e vários tipos de cancro.

Infelizmente, uma grande percentagem da população hoje sofre de deficiências de vitaminas e minerais diretamente ligadas aos níveis de antioxidantes. Como resultado, é claro que, antes de qualquer cirurgia sobretudo complexa, são indispensáveis programas de suplementação de vitaminas para ajudar a melhorar os níveis do paciente antes da cirurgia, e assim evitar falhas e / ou atraso na cicatrização de feridas. Além disso, melhorar os níveis de antioxidantes dos pacientes continua a ser uma tarefa relativamente fácil e económica.

A vitamina C é, talvez, um dos antioxidantes mais conhecidos e tem uma função primária como eliminador de radicais e na síntese da hidroxilação do colágeno em humanos⁽³¹⁾. Também contribui para a defesa imunológica, apoiando várias funções celulares do sistema imunológico inato e adaptativo. A deficiência de vitamina C tem como resultado uma imunidade prejudicada e maior suscetibilidade a infeções⁽³²⁾. A vitamina C é encontrada em muitas frutas e vegetais naturais, mas a população permanece relativamente deficiente, devido ao mau estado nutricional encontrado em muitos pacientes.

Outras vitaminas importantes incluem flavonóides: compostos polifenólicos encontrados em plantas conhecidas por conter antioxidantes potentes, além de propriedades anti-inflamatórias, antialérgicas e antitumorais⁽³³⁾. Além disso, o complexo de vitamina B⁽³⁴⁾, carotenóides (vitamina A), magnésio^(35,36), zinco⁽³⁷⁾, manganês e selênio são apenas alguns minerais e vitaminas importantes que ajudam na cicatrização de feridas. É importante mencionar que, com a população cada vez mais deficiente em vitaminas / minerais essenciais, a sua relação particular com possíveis complicações / falhas do implante ainda necessita mais estudos. Até ao momento, apenas foi descrito um forte vínculo entre a deficiência de vitamina D e a perda precoce do implante, mas resta saber se existem outras relações.

O papel da Vitamina D em doenças infecciosas

A função imunomoduladora da vitamina D e o seu impacto no sistema imunológico refletem o seu potencial papel na defesa de doenças infecciosas. Por essa razão, houve um crescente interesse direcionado à influência do nível de vitamina D na prevalência e incidência de doenças infecciosas⁽³⁸⁻⁷⁵⁾. A sua potencial capacidade anti-infecciosa fez com que a vitamina D fosse um candidato favorável na terapia adjuvante em inúmeras doenças infecciosas. Uma revisão sistemática destacou a correlação entre a deficiência de vitamina D e o estado de pacientes com hepatite B crónica⁽⁴⁴⁾. Além disso, foi demonstrado que um baixo nível de vitamina D está associado a uma alta carga viral da hepatite B. Outro estudo mostrou que variantes genéticas na via metabólica da vitamina D estão envolvidas na infeção pelo vírus da hepatite C⁽⁷⁶⁾. Investigações mais recentes sugerem que a vitamina D pode inibir a infeção causada pelo herpes nas células epiteliais orais, regulando a expressão génica de moléculas de defesa como LL - 37⁽⁷⁷⁾. Alguns estudos também revelaram o impacto preventivo, já mencionado, da suplementação de vitamina D na redução de infeções causadas pela influenza na infância⁽⁵⁴⁾. Além disso, vários estudos destacaram o impacto positivo da vitamina D em pacientes infetados pelo

vírus da imunodeficiência humana 1 (HIV1)⁽⁷⁸⁾. Outros estudos sugeriram que os microRNAs regulados pela vitamina D podem ter um impacto protetor na infeção do vírus da dengue^(79,80).

Outro estudo demonstrou que os pacientes que desenvolveram pneumonia apresentaram um nível de vitamina D muito menor do que o grupo saudável⁽⁸¹⁾. Curiosamente, o polimorfismo do recetor de vitamina D foi questionado numa metanálise recente pela sua correlação com o risco de infeções virais⁽⁸²⁾. Com base nesses dados, uma revisão publicada recentemente investigou o papel potencial da vitamina D na atual pandemia de COVID-19, pois este vírus também pertence à família de vírus encapsulados⁽⁴³⁾. A Agência Europeia de Segurança Alimentar concluiu que são seguras doses diárias de vitamina D de até 10.000 UI⁽⁴⁷⁾.

Quais são as doses de vitamina D recomendadas no paciente adulto?

Ao longo dos anos, foram descritas diferentes doses para aumentar o nível de vitamina D para obter um melhor estado de saúde. Muitos autores recomendaram uma dose diária mais alta do que as diretrizes de autoridade correspondentes. A maioria das diretrizes estava comprometida com a saúde óssea. No entanto, muitos estudos provaram ou sugeriram um papel importante da vitamina D na saúde não esquelética. Com base nos resultados, sugere-se uma suplementação diária com doses adequadas, em vez de suplementação com intervalo com uma dose alta⁽⁸³⁾. Um estudo clínico mostrou que, após aumentar o nível de vitamina D para o intervalo necessário, uma dose diária de 2000 UI era insuficiente para manter o nível de vitamina D necessário por um longo período de tempo⁽⁸⁴⁾.

É recomendada uma dose diária individualizada de vitamina D, de acordo com a necessidade do paciente. Um nível de vitamina D <40 ng/ml requer uma ingestão diária de 10.000 UI para aumentar rapidamente os níveis para 40-80ng/ml. Esta dose foi cuidadosamente investigada e demonstrou ser segura^(43,47,52). Para manter um nível saudável de vitamina D (40-80ng/ml), recomenda-se uma dose diária de 5000 UI. Nos casos em que o intervalo recomendado de 40 e 80ng/ml é excedido, a ingestão diária de vitamina D deve ser reduzida para 1000 UI. Estudos revelam que a associação da vitamina D3 à vitamina K2 pode ser benéfica para o organismo, uma vez que a vitamina D3 garante que o cálcio seja absorvido facilmente e o K2 (MK-7) ativa a proteína osteocalcina, responsável por integrar o cálcio ao osso^(85,86). Finalmente, o 25 (OH) D deve ser monitorado a cada três meses para avaliar as diferenças individuais no metabolismo da vitamina D e permitir um ajuste individual adicional da dose de acordo com a necessidade do paciente⁽⁸⁶⁾.

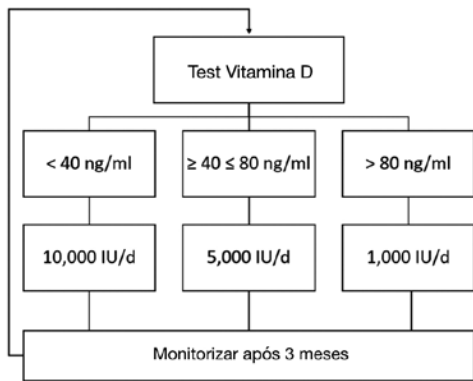


Fig. 2. Esquema das doses de vitamina D recomendadas pelo Professor Dr. Ghanaati.

Conclusões

A vitamina D continua a ser uma das deficiências vitamínicas mais prevalentes, e que tem uma ligação direta com a hemóstase e remodelação do tecido ósseo. É importante destacar que a vitamina D também está ligada ao sistema imunológico, através do qual biomateriais introduzidos no corpo (principalmente nos ossos), como implantes dentários, podem ficar comprometidos quando é diagnosticada uma deficiência de vitamina D. Este artigo destaca o facto de que estudos recentes demonstraram um aumento adicional significativo no fracasso precoce de implantes dentários quando os níveis de vitamina D são baixos, e que a vitamina D é uma potencial

ajuda na resistência do contágio de doenças infecciosas como o COVID-19. Além disso, a secção sobre a suplementação é discutida como um meio para ajudar os pacientes na recuperação tanto pré como pós-cirurgicamente, mas sobretudo no caso de pacientes que revelam ter baixos níveis de vitamina D. ■

¹ Médico Dentista responsável pelo Departamento de Implantologia e Reabilitação Oral, White Clinic, Lisboa.

² Médica Dentista responsável pelo Departamento de Medicina Dentária Biológica, White Clinic, Lisboa.

³ Médico responsável pelo Departamento Maxilofacial, Oral e Cirurgia Plástica do Centro Médico Hospitalar da Universidade Goethe em Frankfurt, Alemanha. Investigador responsável pelo FORM-Lab (Frankfurt Oralfacial Regenerative Medicine) do Centro Médico Hospitalar da Universidade Goethe em Frankfurt, Alemanha.

Referências Bibliográficas

- Woo YS, Kim S, Jeong JH, Jung YE, Kim MD, Bahk WM. Vitamin D Deficiency/Insufficiency among Inpatients with Depressive Symptoms. *Clinical psychopharmacology and neuroscience: the official scientific journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology* 2019;17:121-4.
- Rusińska A, Ptudowski P, Walczak M, Borszewska-Kornacka MK, Bossowski A, Chlebna-Sokol D, et al. Vitamin D supplementation guidelines for general population and groups at risk of Vitamin D deficiency in Poland-recommendations of the Polish society of pediatric endocrinology and diabetes and the expert panel with participation of national specialist consultants and representatives of scientific societies-2018 update. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;9:246.
- Koňová E, Gaughran F, Krivoy A, Meier UC. Vitamin-D deficiency as a potential environmental risk factor in multiple sclerosis, schizophrenia, and autism. *Front Psychiatry* 2017;8:47.
- Gil A, Plaza-Diaz J, Mesa MD. Vitamin D: Classic and Novel Actions. *Ann Nutr Metab* 2018;72:87-95.
- Wharton B, Bishop N, Rickets. [Review] [139 refs]. *Lancet* 2003 25;362:1389-400.
- Wimalawansa SJ, Razzaque MS, Al-Daghri NM. Calcium and vitamin D in human health: Hype or real? *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 2018;180:4-14.
- Akhavan A, Noroozi Z, Shafiei AA, Haghghat A, Jahanshahi GR, Mousavi SB. The effect of vitamin D supplementation on bone formation around titanium implants in diabetic rats. *Dental research journal* 2012;9:582-7.
- Bryce G, MacBeth N. Vitamin D deficiency as a suspected causative factor in the failure of an immediately placed dental implant: a case report. *Journal of the Royal Naval Medical Service* 2014;100:328-32.
- Jagelavi-tien- E, Vaitkevicius I, Šilingaitė D, Šinkaitė E, Dauglaitė G. The relationship between Vitamin D and periodontal pathology. *Medicina (Kaunas)* 2018;54:45.
- Beard JA, Bearden A, Striker R. Vitamin D and the anti-viral state. *J Clin Virol* 2011;50:194-200.
- Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: Systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017;356:i6583.
- Choukroun J, Khoury G, Khoury F, Russe P, Testori T, Komiyama Y, Sammartino G, Palacci P, Tunali M, Choukroun E. Two neglected biological risk factors in bone grafting and implantology: high low-density lipoprotein cholesterol and low serum vitamin D. *The Journal of oral implantology* 2014;4:110-4.
- Fretwurst T, Grunert S, Woelber JP, Nelson K, Semper-Hogg W. Vitamin D deficiency in early implant failure: two case reports. *Int J Implant Dent* 2016;2:24.
- Guido Mangano F, Ghertassi Oskouei S, Pazi A, Mangano N, Mangano C. Low serum vitamin D and early dental implant failure: Is there a connection? A retrospective clinical study on 1740 implants placed in 885 patients. *Journal of dental research, dental clinics, dental prospects* 2018;12:174-82.
- Insua A, Monje A, Wang HL, Miron RJ. Basis of bone metabolism around dental implants during osseointegration and peri-implant bone loss. *Journal of biomedical materials research Part A* 2017;105:2075-89.
- Kelly J, Lin A, Wang CJ, Park S, Nishimura I. Vitamin D and bone physiology: demonstration of vitamin D deficiency in an implant osseointegration rat model. *Journal of prosthodontics: official journal of the American College of Prosthodontists* 2009;18:473-8.
- Liu W, Zhang S, Zhao D, Zou H, Sun N, Liang X, Dard M, Lanske B, Yuan Q. Vitamin D supplementation enhances the fixation of titanium implants in chronic kidney disease mice. *PLoS one* 2014;9:e95689.
- Mangano F, Mortellaro C, Mangano N, Mangano C. Is Low Serum Vitamin D Associated with Early Dental Implant Failure? A Retrospective Evaluation on 1625 Implants Placed in 822 Patients. *Mediators of Inflammation* 2016;2016:5319718.
- Xiong Y, Zhang Y, Guo Y, Yuan Y, Guo Q, Gong P, Wu Y. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 increases implant osseointegration in diabetic mice partly through FoxO1 inactivation in osteoblasts. *Biochemical and biophysical research communications* 2017;494:626-33.
- Bikle D, Bouillon R, Thadhani R, Schoenmakers I. Vitamin D metabolites in captivity? Should we measure free or total 25(OH)D to assess Vitamin D status? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017;173:105-16.
- Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients* 2020;12:988.
- Pludowski P, Holick MF, Grant WB, Konstantynowicz J, Mascarenhas MR, Haq A, Povoroznyuk V, Balatska N, Barbosa AP, Karonova T, Rudenka E, Misiorowski W, Zakharova I, Rudenka A, Lukaszewicz J, Marciniowska-Suchowierska E, Laszcz N, Abramowicz P, Bhatta HP, Wimalawansa SJ. Vitamin D supplementation guidelines. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 2018;175:125-35.
- Bryce G, MacBeth N. Vitamin D deficiency as a suspected causative factor in the failure of an immediately placed dental implant: a case report. *Journal of the Royal Naval Medical Service* 2014;100:328-32.
- Park JB, Han K, Park YG, et al. Association between alcohol consumption and periodontal disease: the 2008 to 2010 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *J Periodontol*. 2014;85:1521-1528.
- Jang AY, Lee JK, Shin JY, et al. Association between smoking and periodontal disease in Korean adults: the fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (2010 and 2012). *Korean J Fam Med*. 2016;37:117-122.
- Ahn YB, Shin MS, Byun JS, et al. The association of hypertension with periodontitis is highlighted in female adults: results from the Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Periodontol*. 2015;42:998-1005.
- Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol*. 1997;82:291-295.
- Cano Sanchez M, Lancel S, Boulanger E, et al. Targeting oxidative stress and mitochondrial dysfunction in the treatment of impaired wound healing: a systematic review. *Antioxidants (Basel)*. 2018;7(8). pii: E98.
- Wei W, Liu Q, Tan Y, et al. Oxidative stress, diabetes, and diabetic complications. *Hemoglobin*. 2009;33:370-377.
- Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol*. 1997;82:291-295.
- Wilson JX. Regulation of vitamin C transport. *Annu Rev Nutr*. 2005;25:105-125.
- Carr AC, Maggini S. Vitamin C and immune function. *Nutrients*. 2017;9(11). pii: E1211.
- Vinson JA, Jang J. In vitro and in vivo lipoprotein antioxidant effect of a citrus extract and ascorbic acid on normal and hypercholesterolemic human subjects. *J Med Food*. 2001;4:187-192.
- Polegato BF, Pereira AG, Azevedo PS, et al. Role of thiamin in health and disease. *Nutr Clin Pract*. 2019;34:558-564.
- Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. *Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride*. Washington, DC: National Academies Press; 1997.
- Coates PM, Betz JM, Blackman MR, et al, eds. *Encyclopedia of Dietary Supplements*. 2nd ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2010.
- Lin PH, Sermersheim M, Li H, et al. Zinc in wound healing modulation. *Nutrients*. 2017;10(1). pii: E16.
- Giustina A, Adler RA, Binkley N, Bollerslev J, Bouillon R, Dawson-Hughes B, et al. Consensus statement from 2nd International Conference on Controversies in Vitamin D. *Rev Endocr Metab Disord* 2020;21:89-116.
- Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, Neuwersch-Sommeregger S, Köstenberger M, Tmava Berisha A, et al. Vitamin D deficiency 2.0: An update on the current status worldwide. *Eur J Clin Nutr* 2020. doi: 10.1038/s41430-020-0558-y. [Epub ahead of print].
- Dobson R, CockHR, Brexp, Giovannoni G. Vitamin D supplementation. *Pract Neurol* 2018;18:35-42.
- Ferrari D, Lombardi G, Banfi G. Concerning the Vitamin D reference range: Pre-analytical and analytical variability of Vitamin D measurement. *Biochem Med (Zagreb)* 2017;27:030501.
- Bikle D, Bouillon R, Thadhani R, Schoenmakers I. Vitamin D metabolites in captivity? Should we measure free or total 25(OH)D to assess Vitamin D status? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017;173:105-16.
- Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients* 2020;12:988.
- Hu YC, Wang WW, Jiang WY, Li CQ, Guo JC, Xun YH. Low Vitamin D levels are associated with high viral loads in patients with chronic hepatitis B: A systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2019;19:84.
- Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, Gonzalez-Gross M, Valtuena J, De Heanauw S, et al. Vitamin D deficiency in Europe: Pandemic? *Am J Clin Nutr* 2016;103:1033-44.
- German Nutrition Society. New reference values for Vitamin D Germany. *Ann Nutr Metab* 2012;60:24106.
- Bresson JL, Burlingame B, Dean T, Fairweather-Tait S, Heinonen M, Hirsch-Ernst K, et al. Scientific opinion on dietary reference values for Vitamin D. *EFSA J* 2016.
- Vitamin D and Health 2016 ii. 2016. Available from: <https://www.gov.uk/government/groups/scientific-advisory-committee-on-nutrition>
- Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: What clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:53-8.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of Vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-30.
- Adams JS, Ren S, Liu PT, Chun RF, Lagishetty V, Gombart AF, et al. Vitamin D-directed rheostatic regulation of monocyte antibacterial responses. *J Immunol* 2009;182:4289-95.
- Scientists' Call to Action for Public Health - Grassroots Health. Available from: <https://www.grassrootshealth.net/project/our-scientists/>. [Last accessed on 2020 Mar 27].
- Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999;69:842-56.
- Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H. Randomized trial of Vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr* 2010;91:1255-60.
- Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen V, Bassuk SS, Mora S, et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2019;380:33-44.
- Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, Ware JH, Knowler WC, Arora VR, et al. Vitamin D supplementation and prevention of type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:520-30.
- Han JE, Jones JL, Tangpricha Y, Brown MA, Brown LAS, Hao L, et al. High dose Vitamin D administration in ventilated intensive care unit patients: A pilot double blind randomized controlled trial. *J Clin Transl Endocrinol* 2016;4:59-65.
- Amrein K, Schnedl C, Holl A, Riedl R, Christopher KB, Pachler C, et al. Effect of high-dose Vitamin D3 on hospital length of stay in critically ill patients with Vitamin D deficiency: The VitDAL-ICU randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:1520-30.
- van Groningen L, Opdenoordt S, van Sorge A, Telling D, Giesen A, de Boer H. Cholecalciferol loading dose guideline for Vitamin D-deficient adults. *Eur J Endocrinol* 2010;162:805-11.
- Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25 hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2003;77:204-10.
- Peppone LJ, Huston AJ, Reid ME, Rosier RN, Zakaria Y, Trump DL, et al. The effect of various Vitamin D supplementation regimens in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2011;127:171-7.
- McCullough PJ, Lehrer DS, Amend J. Daily oral dosing of Vitamin D3 using 5000 To 50,000 international units a day in long-term hospitalized patients: Insights from a seven year experience. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2019;189:228-39.
- Malih Z, Lawes CMM, Wu Z, Huang Y, Waayer D, Toop L, et al. Monthly high-dose vitamin D supplementation does not increase kidney stone risk or serum calcium: Results from a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2019;109:1578-7.
- Soilu-Hänninen M, Aivo J, Lindström BM, Elovaara I, Sumelahti ML, Färkkilä M, et al. A randomised, double blind, placebo controlled trial with vitamin D3 as an add on treatment to interferon -1b in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:565-71.
- Etemadifar M, Janghorbani M. Efficacy of high-dose Vitamin D3 supplementation in Vitamin D deficient pregnant women with multiple sclerosis: Preliminary findings of a randomized-controlled trial. *Iran J Clin Nutr* 2015;14:67-73.
- Howard JE, Meyer RJ. Interleukin with Vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 1948;8:895-910.
- Chun RF, Shieh A, Gottlieb C, Yacoubian V, Wang J, Hewison M, et al. Vitamin D binding protein and the biological activity of Vitamin D. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;10:718.
- Dohle E, Vorakulpipat P, Al-Maawi S, Schröder R, Booms P, Sader R, et al. Effect of Vitamin D3 on non-melanoma skin cancer cells: A comparative in vitro study. *Int J Growth Factors Stem Cells Dent* 2020.
- Gholami F, Moradi G, Zareei B, Rasouli MA, Nikkhoo B, Roshani D, et al. The association between circulating 25-hydroxyvitamin D and cardiovascular diseases: A meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Cardiovasc Disord* 2019;19:248.
- Mirhosseini N, Vatanparast H, Kimball SM. The Association between Serum 25(OH)D Status and Blood Pressure in Participants of a Community-Based Program Taking Vitamin D Supplements. *Nutrients*. 2017;9. pii: E1244. doi: 10.3390/nu911244.
- Omidani M, Mahmoudi M, Abshirini M, Eshraghian MR, Javanbakht MH, Zarei M, et al. Effects of Vitamin D supplementation on depressive symptoms in type 2 diabetes mellitus patients: Randomized placebo-controlled double-blind clinical trial. *Diabetes Metab Syndr* 2019;13:2375-80.
- Zhu M, Wang T, Wang C, Ji Y. The association between Vitamin D and COPD risk, severity, and exacerbation: An updated systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:2597-607.
- Heidari B, Hajian-Tilaki K, Babaei M. Vitamin D deficiency and rheumatoid arthritis: epidemiological, immunological, clinical and therapeutic aspects. *Mediterr J Rheumatol* 2019;30:94-102.
- Feige J, Moser T, Bieler L, Schwenker K, Hauer L, Sellner J. Vitamin D Supplementation in Multiple Sclerosis: A Critical Analysis of Potentials and Threats. *Nutrients* 2020;12. pii: E783. doi: 10.3390/nu12030783. 52. Borella E, Neshet G, Israeli E, Shoenfeld Y. Vitamin D: A new anti-infective agent? *Ann N Y Acad Sci* 2014;1317:76-83.
- Borella E, Neshet G, Israeli E, Shoenfeld Y. Vitamin D: A new anti-infective agent? *Ann N Y Acad Sci* 2014;1317:76-83.
- Fan HZ, Zhang R, Tian T, Zhong YL, Wu MP, Xie CN, et al. CYP24A1 genetic variants in the Vitamin D metabolic pathway are involved in the outcomes of hepatitis C virus infection among high-risk Chinese population. *Int J Infect Dis* 2019;84:80-8.
- Brice DC, Toth Z, Diamond G. LL-37 disrupts the Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus envelope and inhibits infection in oral epithelial cells. *Antiviral Res* 2018;158:25-33.
- Alvarez N, Aguilar-Jimenez W, Rugeles MT. The potential protective role of Vitamin D supplementation on HIV-1 infection. *Front Immunol* 2019;10:2291.
- Giraldo DM, Cardona A, Urcuqui-Inchima S. High-dose of Vitamin D supplement is associated with reduced susceptibility of monocyte-derived macrophages to dengue virus infection and pro-inflammatory cytokine production: An exploratory study. *Clin Chim Acta* 2018;478:140-51.
- Arboleda JF, Urcuqui-Inchima S. Vitamin D-regulated microRNAs: Are they protective factors against dengue virus infection? *Adv Virol* 2016;2016:1016840.
- Lu D, Zhang J, Ma C, Yue Y, Zou Z, Yu C, et al. Link between community-acquired pneumonia and Vitamin D levels in older patients. *Z Gerontol Geriatr* 2018;51:435-9.
- Laplana M, Royo JL, Fíbla J. Vitamin D Receptor polymorphisms and risk of enveloped virus infection: A meta-analysis. *Gene* 2018;678:384-94.
- Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, et al. Annual high-dose oral Vitamin D and falls and fractures in older women: A randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:1815-22.
- Sadat-Alim, Al-Anifi FM, Al-Turki HA, AlBadran AA, AlShammari SM. Maintenance dose of Vitamin D: How much is enough? *J Bone Metab* 2018;25:161-4.
- Van Ballegoijen, A. J., Pilz S, Tomaschitz, A., Grubler, M. R., & Verheyen, N. (2017). The Synergistic Interplay between Vitamins D and K for Bone and Cardiovascular Health: A Narrative Review. *International journal of endocrinology*, 2017, 7454376. <https://doi.org/10.1155/2017/7454376>
- Ghanaati S, Choukroun J, Volz U, Hueber R, Mourão CF, Sader R, Kawase-Koga Y, Mazhari R, Amrein K, Meybohm P, Al-Maawi S. One hundred years after Vitamin D discovery: Is there clinical evidence for supplementation doses? *Int J Growth Factors Stem Cells Dent [serial online]* 2020 [cited 2020 May 3];3:3-11.