Vitamina D y Salud Periodontal: Una Revisión Sistemática

Autores: Monali Shah, Megha Poojari, Prasad Nadig, Dinta Kakkad, Sudeshna Banerjee Dutta, Susmita Sinha, Kona Chowdhury, Namrata Dagli, Mainul Haque y Santosh Kumar

Fuente del artículo traducido:

Monali Shah, M. P. (2023). Vitamin D and Periodontal Health: A Systematic Review. *Cureus*.

ABSTRACTO

El papel de la vitamina D en el mantenimiento de la salud periodontal es fundamental. Sin embargo, la literatura científica actual ha reportado que la relación entre el colecalciferol (vitamina D_3) y la salud periodontal no está bien establecida. Además, existe una marcada heterogeneidad en los datos disponibles. El objetivo de esta revisión sistemática es evaluar de manera exhaustiva la evidencia científica existente sobre el papel de la vitamina D en el mantenimiento de la salud periodontal. Los estudios incluidos fueron ensayos controlados aleatorios, ensayos clínicos que siguieron las directrices PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) y estudios de cohorte que reportaron asociaciones entre la vitamina D y la salud oral en pacientes sistémicamente sanos. Se realizaron búsquedas en bases de datos como PubMed, Google Scholar, Scopus, Embase y otras fuentes, incluyendo búsquedas manuales, hasta mayo de 2023, utilizando estrategias de búsqueda específicas. Todos los artículos que cumplieron con los criterios de inclusión fueron sometidos a una evaluación exhaustiva de calidad, utilizando la herramienta de evaluación del riesgo de sesgo de Cochrane. La búsqueda inicial identificó 1883 artículos, de los cuales 1435 fueron excluidos después de la evaluación de los títulos. Tras la selección de resúmenes y títulos, se excluyeron 455 artículos y se evaluaron 6 textos completos. Después de la evaluación de los textos completos, se excluyeron 2 artículos, quedando finalmente 4 artículos incluidos en la revisión. Los datos recopilados muestran una asociación entre los niveles de vitamina D y el mantenimiento de la salud oral. Además de su conocido papel en el metabolismo óseo, la vitamina D presenta acciones pleiotrópicas, actuando como agente antiinflamatorio y favoreciendo la producción de péptidos antimicrobianos, lo cual contribuye al mantenimiento de la salud periodontal. Si bien la literatura disponible sobre este tema es extensa, existe una considerable heterogeneidad metodológica entre los estudios realizados para evaluar la asociación entre la vitamina D y la salud oral. Esta revisión sistemática ha sintetizado y analizado cuidadosamente los datos disponibles para revisar los aspectos importantes del papel de la vitamina D en el mantenimiento de la fisiología oral. Los hallazgos sugieren una relación lineal entre los niveles de vitamina D y la salud periodontal; sin embargo, la evidencia actual es insuficiente, por lo que se requieren más estudios de alta calidad para clarificar y cuantificar esta asociación.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La salud periodontal es un indicador indispensable del estado de salud general, el bienestar del individuo y la calidad de vida **[1-3]**. Según la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la salud oral se refiere al estado óptimo de la cavidad bucal,

los dientes y las estructuras orofaciales, lo que permite a las personas realizar funciones básicas como la ingesta y deglución de alimentos, el mantenimiento de la respiración y la comunicación verbal **[4]**. Además, la salud oral involucra factores psicosociales como la autoconfianza, la asertividad, el bienestar y la capacidad de socializar y trabajar sin sufrir dolor, molestias o vergüenza **[5-9]**. La evidencia científica ha demostrado una estrecha relación entre la salud periodontal y diversas enfermedades sistémicas **[10]** y enfermedades no transmisibles (ENT) **[11]**, como la hipertensión **[12,13]** y la diabetes **[14,15]**. Cabe destacar que la incidencia de estas ENT está aumentando **[16-19]** a nivel mundial, en parte debido a cambios en el estilo de vida **[20,21]**, factores ambientales **[22,23]** y aspectos genéticos **[24-26]**. De hecho, la enfermedad periodontal o de la cavidad bucal se considera a menudo "el espejo" del estado de salud general, ya que muchas enfermedades sistémicas presentan manifestaciones bucales **[27]**.

El periodonto, que comprende el cemento radicular, el ligamento periodontal, el hueso alveolar y la encía, desempeña un papel fundamental en el refuerzo de las estructuras anatómicas de la cavidad oral, siendo esencial para mantener la salud bucal **[28]**. La salud periodontal se define como la ausencia de evidencia histopatológica de inflamación en los tejidos de soporte de los dientes, y constituye un componente indispensable para una óptima salud oral **[29]**. Cualquier enfermedad o patología que afecte al periodonto comprometerá, a su vez, la salud bucal general **[29,30]**. Por lo tanto, es importante que el paciente mantenga una adecuada salud periodontal para llevar una vida saludable **[31-33]**. Se recomienda enfáticamente una nutrición equilibrada, el uso de suplementos nutricionales y la adopción de cambios en el estilo de vida como medidas para preservar una buena salud periodontal **[34]**. Estos factores se consideran modificables y pueden mejorar la salud de las encías. Sin embargo, existen múltiples correlaciones que también contribuyen al desarrollo de enfermedades periodontales, como la higiene bucal deficiente, factores hereditarios y epigenéticos, así como el estado de salud sistémica del paciente **[34]**.

Las vitaminas son micronutrientes orgánicos esenciales para cualquier ser vivo, incluyendo plantas y animales. Estas moléculas se requieren en pequeñas cantidades para facilitar un metabolismo apropiado, regular la expresión génica y apoyar las funciones inmunitarias **[35]**. Las vitaminas actúan como cofactores enzimáticos en innumerables reacciones metabólicas, siendo un elemento integral necesario para el crecimiento y mantenimiento celular **[36-38]**. Un desequilibrio en los niveles de vitaminas puede conducir a estados de malnutrición, afectando de manera adversa la salud general del paciente **[39]**. La vitamina D, en particular, desempeña un papel indispensable en la salud ósea al promover la absorción intestinal de calcio (Ca^{2+}) **[40,41]**. Los niveles séricos bajos de vitamina D disminuyen la absorción de calcio **[42]**. Esto, a su vez, estimula la liberación de una mayor cantidad de hormona paratiroidea, favorece la actividad osteoclástica y debilita la adhesión del calcio a la matriz ósea, con el fin de mantener la normocalcemia sérica y evitar la hipocalcemia **[42]**. La vitamina D, también conocida como "calciferol", es una vitamina liposoluble que se encuentra de forma natural en algunos alimentos, se agrega de manera fortificada a otros productos, y también está disponible en forma de suplemento dietético. La ingesta dietética recomendada (RDA) de vitamina D para adultos de 19 años o más es de 600 UI (15 mcg) diarias, tanto para hombres como para mujeres. Para los adultos mayores de 70 años, la RDA se incrementa a 800 UI (20 mcg) por día **[43]**. Las principales fuentes alimentarias de vitamina D

incluyen el aceite de hígado de bacalao, el salmón, el pez espada, el atún, el jugo de naranja fortificado, la leche láctea y vegetal enriquecida, la sardina, el hígado de res, la yema de huevo y los cereales fortificados **[43]**.

Las vitaminas son partículas de micronutrientes orgánicos esenciales para cualquier ser vivo, incluyendo plantas y animales, en cantidades mínimas para garantizar un metabolismo adecuado, una regulación genética y una función inmunológica óptimas **[35]**. Actúan como catalizadores para todas las reacciones metabólicas y son un elemento fundamental para el crecimiento y mantenimiento celular **[36-38]**. Una deficiencia en vitaminas puede llevar a la desnutrición, afectando negativamente la salud general de un individuo **[39]**. La vitamina D es crucial para la salud ósea y promueve la absorción de calcio **[40, 41]**. Un nivel bajo de vitamina D en la sangre reduce la absorción de calcio **[42]**. Por lo tanto, estimula la liberación de una cantidad adicional de hormona paratiroidea, osteoclastogénesis y debilita la adhesión del calcio a los huesos para prevenir la hipocalcemia sérica **[42]**. La vitamina D (también conocida como "calciferol") es una vitamina liposoluble que se encuentra naturalmente en algunos alimentos, se fortifica en otros y está disponible como suplemento dietético. La ingesta diaria recomendada (RDA) para una persona adulta de 19 años o más es de 600 UI (15 mcg) al día para hombres y mujeres, y para adultos mayores de 70 años es de 800 UI (20 mcg) diarios **[43]**. Las mejores fuentes de vitamina D son el aceite de hígado de bacalao, salmón, pez espada, atún, jugo de naranja fortificado con vitamina D, leche láctea y vegetal fortificada con vitamina D, sardinas, hígado de ternera, yema de huevo y cereales fortificados **[43]**.

La vitamina D se sintetiza de forma endógena cuando los rayos ultravioleta (UV) de la luz solar penetran directamente en la piel humana, desencadenando su producción **[44]**. Existen pocas fuentes alimentarias que contengan vitamina D de manera natural **[45,46]**. No obstante, los pescados grasos como el salmón, la caballa y el arenque, así como los aceites de pescado como el aceite de hígado de bacalao, son ricos en vitamina D **[49]**. Entre las fuentes vegetarianas comunes de vitamina D se encuentran los champiñones, las bebidas vegetales enriquecidas, el jugo de naranja fortificado, el queso, el tofu, los cereales de desayuno enriquecidos y el yogur **[48]**. La vitamina D se clasifica en dos formas principales: vitamina D_2 y vitamina D_3 **[49]**. La vitamina D_2 se sintetiza a partir de la irradiación UV del ergosterol presente en la levadura **[50,51]**, mientras que la vitamina D_3 se origina de la exposición UV del 7-deshidrocolesterol presente en la piel, desencadenando la producción biológica de colecalciferol (vitamina D_3) en el organismo humano al estar expuesto al sol **[52,53]**. La medición de los niveles séricos (en sangre) de 25-hidroxivitamina D (25[OH]D) es el biomarcador ampliamente aceptado para evaluar el estado nutricional de la vitamina D en el organismo **[54-56]**. Este proceso de conversión de la forma inactiva a la forma activa de la vitamina D ocurre en dos etapas metabólicas: (a) En el hígado, el colecalciferol (vitamina D_3) es hidroxilado a 25-hidroxicolecalciferol (25[OH]D_3) por la enzima 25-hidroxilasa. (b) En los riñones, el 25-hidroxicolecalciferol es posteriormente transformado a 1,25-dihidroxicolecalciferol (1,25$[OH]_2D_3$) por la enzima 1α-hidroxilasa **[57,58]**.

La vitamina D actúa de manera similar a las moléculas mensajeras endocrinas, regulando primordialmente la absorción intestinal de calcio (Ca^{2+}) y fosfato para mantener el equilibrio sérico de estos minerales **[59]**. Además, la vitamina D controla la

diferenciación, proliferación y la función del sistema inmunitario; actuando como una biomolécula autocrina y paracrina [60-64]. Por otra parte, el receptor de vitamina D (VDR) es una proteína receptora que pertenece a la superfamilia de receptores nucleares (NR). Al unirse a la vitamina D, el VDR facilita sus acciones biológicas a través de la inducción o represión de la transcripción génica [57,65]. De hecho, los VDR pueden acoplarse a múltiples sitios genómicos, modulando la expresión de diversos genes indispensables que se encuentran involucrados en diversos procesos fisiológicos [66]. La vitamina D también actúa como una proteína de membrana esencial para sus efectos no genómicos (vías de señalización intracelular) [67-69]. Numerosos estudios han revelado que la vitamina D es responsable de una amplia gama de funciones fisiológicas [50, 70, 71], ya que regula la expresión de numerosos genes y sus procesos biológicos [72,73]. Diversos estudios han demostrado que la vitamina D ejerce una influencia directa sobre el epigenoma y la expresión de más de 1,000 genes en la mayoría de los tejidos y tipos celulares del organismo humano [72]. La vitamina D influye en la salud ósea, la actividad antimicrobiana y los efectos antiinflamatorios, contribuyendo al mantenimiento de la salud oral [55, 74, 75]. La deficiencia de vitamina D es el trastorno nutricional con mayor prevalencia a nivel global. Se estima que aproximadamente 1 billón de personas en todo el mundo presentan niveles insuficientes o deficientes de esta vitamina. La prevalencia de deficiencia de vitamina D entre la población adulta se ha reportado en un rango del 14-59%, con una mayor incidencia en los países asiáticos [76-78]. Una vez diagnosticada la deficiencia de vitamina D en un paciente, se recomienda un tratamiento de suplementación durante un mínimo de 8 semanas para normalizar los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D (25[OH]D), ya sea con 6,000 UI de colecalciferol (vitamina D_3) diarias o 50,000 UI semanales [79-82].

A nivel global, las campañas de concientización sobre la importancia de la vitamina D, se han expandido considerablemente debido a la alta prevalencia de deficiencia de esta vitamina [78,83-86]. Las principales enfermedades periodontales son de etiología multifactorial, involucrando diversos factores causales [87,88]. El papel de la vitamina D en el mantenimiento de la salud general de la cavidad bucal se encuentra ampliamente reconocido [55,75]. La vitamina D preserva la salud ósea y las actividades metabólicas que promueven la integridad de los tejidos blandos periodontales [30, 89, 90]. La perspectiva médica sobre el rol de las vitaminas en el mantenimiento y preservación de la salud general se encuentra ampliamente sustentada [91-93]; sin embargo, la literatura sobre su correlación específica con la salud oral es heterogénea. Los estudios disponibles se han enfocado más en la relación entre la vitamina D y la enfermedad o patología periodontal, así como la determinación adecuada de la dosis terapéutica [94-96], en lugar de definir la asociación entre los niveles de vitamina D y el estado de salud periodontal. Múltiples estudios han reportado que los pacientes sin pérdida de inserción clínica (CAL) dental o daño óseo maxilar y mandibular, y con un periodonto mínimamente afectado en casos de periodontitis no activa o resuelta, se consideran que presentan una salud gingival clínica favorable, con un periodonto intacto y estable [96-100].

Planteamiento del Problema

El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de la suplementación con vitamina D en la mejora de los parámetros periodontales en individuos con periodontitis, así como determinar la asociación entre los niveles séricos de vitamina D y los factores de salud

periodontal. Se ha reportado que cada aumento de una unidad en la desviación estándar (DE) de la concentración transformada logarítmicamente de colecalciferol (vitamina D_3) se asoció con una reducción del 15% en el riesgo de periodontitis "[OR=0.85, intervalo de confianza del 95% (IC): 0.78-0.93, p=0.006]" después de controlar por variables de confusión **[95]**.

Objetivos de este estudio

Los objetivos de esta revisión sistemática fueron:

1) Evaluar el impacto de la suplementación con vitamina D en la salud periodontal, mediante la síntesis de la evidencia disponible a partir de los estudios más relevantes.
2) Examinar el efecto de diferentes dosis de vitamina D sobre los resultados clínicos periodontales, con el fin de informar y proporcionar una revisión basada en la evidencia a los profesionales de la salud y a los responsables de la formulación de políticas sanitarias, acerca del posible efecto de la vitamina D en la salud periodontal y sus implicaciones para las estrategias de salud pública.
3) Identificar las limitaciones en la literatura existente y resaltar las áreas donde se requiere una exploración adicional para comprender mejor la relación entre los niveles de vitamina D y la salud periodontal.

REVISIÓN SISTEMÁTICA

Material y métodos

Este estudio de revisión sistemática se realizó siguiendo las pautas establecidas por la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión: Esta revisión sistemática incluyó ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs) y estudios clínicos que evaluaron la suplementación con vitamina D y su efecto sobre los parámetros de salud periodontal. Solo se incluyeron estudios realizados en población humana y publicados hasta mayo de 2023. Se incorporaron tanto artículos publicados electrónicamente como en formato impreso de revistas revisadas por pares. Además, se incluyeron estudios de cohorte prospectivos que tuvieron resultados de interés periodontales principales o secundarios.

Criterios de exclusión: Se excluyeron los estudios que evaluaron intervenciones que no permitían una cuantificación objetiva de los niveles de vitamina D. Además, se excluyeron los estudios con un seguimiento inferior a 8 semanas de duración.

Fuentes de información

Se revisaron bases de datos electrónicas como PubMed, Google Scholar, Embase y Scopus para seleccionar los artículos.

Estrategia de búsqueda

La estrategia de búsqueda bibliográfica incluyó el uso de términos MeSH (Encabezados de Materia Médica) y palabras clave como "vitamina D y salud periodontal" y "vitamina

D y enfermedades periodontales". Esto se debió a la heterogeneidad de los artículos encontrados, con el objetivo de limitar la búsqueda al tema de interés específico. Adicionalmente, se realizó una búsqueda cruzada revisando las referencias de los artículos de texto completo. De igual manera, se llevó a cabo una búsqueda manual de publicaciones.

Proceso de selección de los estudios

Se eliminaron todos los artículos duplicados o repetidos tras comparar los resultados obtenidos a través de las diferentes estrategias de búsqueda bibliográfica. Dos de los autores (MRS y MEP) revisaron de forma independiente los resúmenes de todos los artículos identificados mediante la estrategia de búsqueda. Posteriormente, se obtuvieron los textos completos de todos los estudios que cumplían con los criterios de elegibilidad establecidos. Finalmente, los investigadores evaluaron de manera autónoma cada uno de los artículos preseleccionados tras la revisión de los resúmenes, para determinar su inclusión o exclusión en esta revisión sistemática.

Procedimiento de recopilación de datos

Dos de los investigadores (MRS y MEP) recopilaron los datos de manera independiente; posteriormente, se extrajeron los datos o la información necesaria de acuerdo con un protocolo de trabajo preestablecido. No se realizó el enmascaramiento de los títulos de las revistas ni de los nombres de los autores. La extracción de datos se llevó a cabo en tablas, donde se registró cada artículo junto con sus aspectos más destacados, incluyendo el tipo y país del estudio, la edad, el número de participantes, la relación entre la vitamina D y las enfermedades periodontales, el período de seguimiento y la significancia estadística. Una vez completada la búsqueda y el registro de datos para cada publicación, se realizaron los siguientes pasos: (a) año de publicación y título de forma abreviada, (b) país y diseño del estudio, (c) datos de referencia de los participantes, (d) intervenciones aplicadas, (e) parámetros evaluados y cronograma del estudio, (f) datos relacionados con el riesgo de sesgo, y (g) resultados detallados desglosados por cada variable de resultado.

Evaluación del riesgo de sesgo en los artículos de investigación

La evaluación del riesgo de sesgo (RoB) fue realizada por dos de los investigadores (MRS y MEP). Se evaluó la calidad metodológica de los estudios incluidos, de acuerdo con el instrumento de evaluación de calidad desarrollado por la herramienta Cochrane de evaluación del riesgo de sesgo. Esta herramienta incluía dominios para evaluar el sesgo de selección por la generación de la secuencia de aleatorización, el sesgo de selección por ocultamiento de la asignación, el sesgo de detección, el sesgo de realización, el sesgo de desgaste, el sesgo de notificación y otras posibles fuentes de preferencia o sesgo; para cada dominio, la evaluación se calificó como alto, bajo o incierto según las pautas establecidas. Los desacuerdos entre los investigadores se resolvieron por consenso con la participación de los demás autores.

RESULTADOS

Selección de estudios

Las búsquedas realizadas en las bases de datos PubMed, Google Scholar, Embase y Scopus identificaron inicialmente 1883 publicaciones tras aplicar los términos MeSH. Después de aplicar los filtros de tipo de publicación (ensayos clínicos aleatorizados) y especie (humanos), se excluyeron 1433 artículos. Los 450 artículos restantes fueron evaluados de forma independiente por ambos investigadores en base a sus títulos. Adicionalmente, se incluyeron 13 artículos a través de una búsqueda manual. Se excluyeron 2 artículos por ser duplicados, y 11 fueron sometidos a una evaluación más detallada. Los 461 artículos identificados, tanto por la búsqueda electrónica como la manual, fueron cribados en base a sus títulos y resúmenes. Tras esta evaluación, se excluyeron 455 registros. Finalmente, se evaluaron a texto completo 6 artículos para determinar su elegibilidad, de los cuales 4 fueron incluidos en esta revisión sistemática (**Figura 1**).

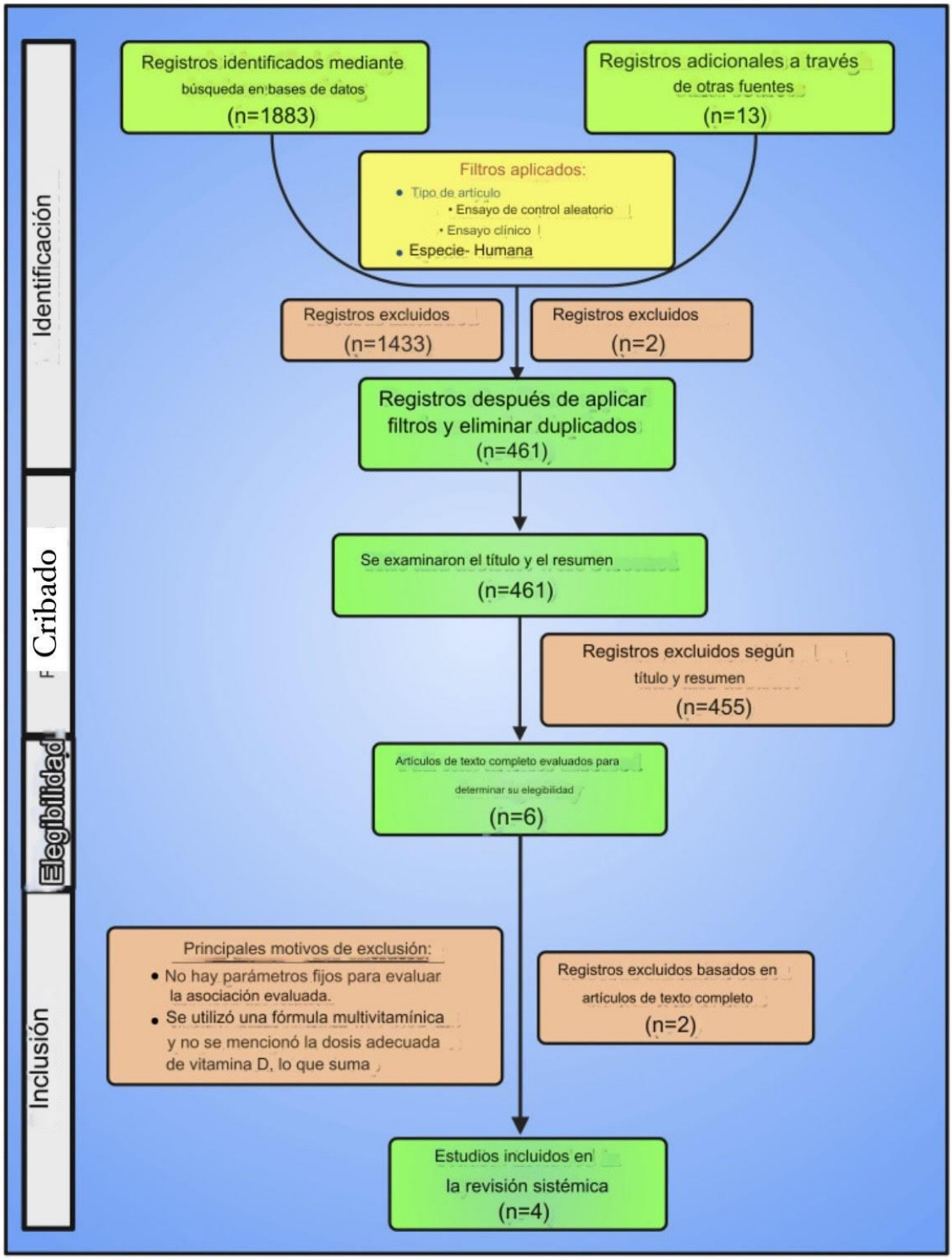

Figura 1. Un diagrama de flujo PRISMA simplificado que ilustra el proceso de búsqueda bibliográfica

PRISMA: Elementos de Informe Predilectos para Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis

Otros dos artículos cumplieron con los criterios de inclusión; sin embargo, fueron excluidos después de la evaluación del texto completo. Esto se debió a que el estudio realizado por Dixon et al. **[99]**, llevó a cabo una encuesta observacional que incluyó un cuestionario, sin evaluar parámetros clínicos estandarizados. Otro ensayo clínico aleatorizado fue realizado por Harpenau et al. **[100]**, en el que se utilizó una fórmula multivitamínica, pero no se especificó la dosis adecuada de vitamina D, lo que añade factores de confusión a los resultados y dificulta establecer una asociación entre la salud periodontal y los niveles de vitamina D (**Tabla 1**).

Tabla 1: Artículos excluidos

Número de serie.	Autor y año	Título breve	Tipo de investigación	Motivo de la exclusión
1	Dixon y otros (2009)	Uso de Ca^{2+} y vitamina D en el mantenimiento periodontal	Encuesta de conveniencia	Ya que incluye un cuestionario de evaluación y no se evalúan parámetros fijos
2	Harpenau y otros. (2011)	Efecto del suplemento nutricional sobre los parámetros periodontales	Ensayo controlado aleatorio	Se está utilizando una fórmula multivitamínica y no se menciona la dosis adecuada de vitamina D para descartar cualquier asociación con la vitamina D.

Características del estudio

Se incluyeron tres ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECAs) y un estudio de cohorte prospectivo. Los estudios se realizaron en 2011, 2016 y 2020. Dos de ellos se llevaron a cabo en Alemania, uno en la India y uno en Estados Unidos. El rango de edad de los participantes fue de 18 a 75 años. El tamaño de la muestra varió entre 18 y 28 participantes en tres de los estudios, mientras que uno de ellos incluyó 96 participantes. Hiremath et al. **[101]**, utilizaron diferentes dosis de suplementos de vitamina D (2000 UI, 1000 UI y 500 UI) como intervención. El estudio de Woelber et al. **[102]**, tuvo una dieta saludable como intervención, al igual que el de Tennert et al. **[103]**, donde se empleó una dieta baja en carbohidratos y rica en ácidos grasos omega-3, vitaminas C y D, antioxidantes y fibra. En el estudio de cohorte prospectivo, la intervención incluyó suplementos de vitamina D y mantenimiento periodontal cada tres meses **[104]**. Los resultados evaluados incluyeron parámetros clínicos periodontales como índices gingivales, índice de sangrado, índice de placa, índice de cálculo, profundidad de sondaje, pérdida de inserción clínica (CAL), sangrado al sondaje (BOP), área de superficie periodontal inflamada (PISA) y compromiso de furca; parámetros microbiológicos como recuento bacteriano total y recuento de bacterias específicas; y parámetros radiográficos como altura de la cresta alveolar (ACH) y análisis de nutrientes. El período de seguimiento varió entre 8 y 48 semanas (**Tabla 2**).

Tabla 2. Características de los estudios incluidos

Número de serie.	Autor y año	País	Tipo de investigación	Edad (Número de participantes)	Intervenciones	Resultado	Periodo de seguimiento
1	Tennert y col. (2020)	Alemania	Ensayo controlado aleatorio (ECA)	18 a 75 (16)	Dieta saludable; Dieta estándar	Recuento bacteriano total, recuento bacteriano aeróbico y anaeróbico, recuento de especies específicas: Capnocytophaga spp., Granulicatella adiacens, Fusobacterium spp., Actinomyces spp., grupo de Streptococcus mitis	8 semanas
2	Hiremath y otros. (2011)	India	ECA	18 a 64 (96)	Grupo A-Vit D 2000 UI; Grupo B-Vit D 1000 UI; Grupo C-Vit D 500 UI; Grupo D-Placebo	Nivel sérico de vitamina D, nivel sérico de Ca^{2+}, puntuaciones gingivales, índice de sangrado	8 semanas 4 días
3	Woelber y otros (2016)	Alemania	ECA	Grupo Experimental: 23 a 70 años (10) Grupo Control: 24 a 63 años (5)	Grupo experimental: dieta rica en ácidos grasos omega 3, ácido ascórbico, secoesteroles liposolubles como el calciferol, que inhibe las especies reactivas del oxígeno, y fibra. Sin embargo, se consumió una pequeña porción de carbohidratos. Grupo control: no se modificó la dieta.	Índice de placa, índice gingival, profundidad de sondaje, pérdida de la unión clínica del diente y hemorragia durante el examen con sonda, especialmente en la superficie periodontal inflamada.	8 semanas
4	García et al. (2011)	EE.UU	Cohorte prospectiva	Edad media (Nº de pacientes): Administración de vitamina D: 64 (23); sin administración de vitamina D: 62 (28). Administración: consumo regular de Ca^{2+} (‡1000 mg/día) y vitamina D (‡400 UI/día) como suplementos, junto con sus dietas saludables habituales, durante más de 18 meses en el momento de sus visitas y hallazgos iniciales. No administración: no habían tomado suplementos de vitamina D o Ca^{2+} y tenían ingestas dietéticas de vitamina D y Ca^{2+} de 400 UI/día y menos de 1000 mg/día, respectivamente.	Mantenimiento periodontal con intervalo de 3 meses	Análisis de nutrientes (NHANES-II y NHANES-III), índice gingival, índice de placa, profundidad de sondaje, pérdida de inserción (AL), sangrado al sondaje, índice de cálculo y afectación de furca, evaluación radiográfica (altura de la cresta alveolar).	24 semanas y 48 semanas

Riesgo de sesgo en la investigación

Dos de los ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECAs), el de Tennert et al., en el año 2020 **[103]** y el de Woelber et al. **[102]**, en el año 2016, presentaron un alto riesgo de sesgo; sin embargo, el estudio realizado por Hiremath et al. **[101]**, en el año 2011 mostró algunas limitaciones que generaron inquietud en cuanto al riesgo de sesgo. Los detalles sobre la evaluación del riesgo de sesgo se representan en la (**Figura 2**) y (**Figura 3**).

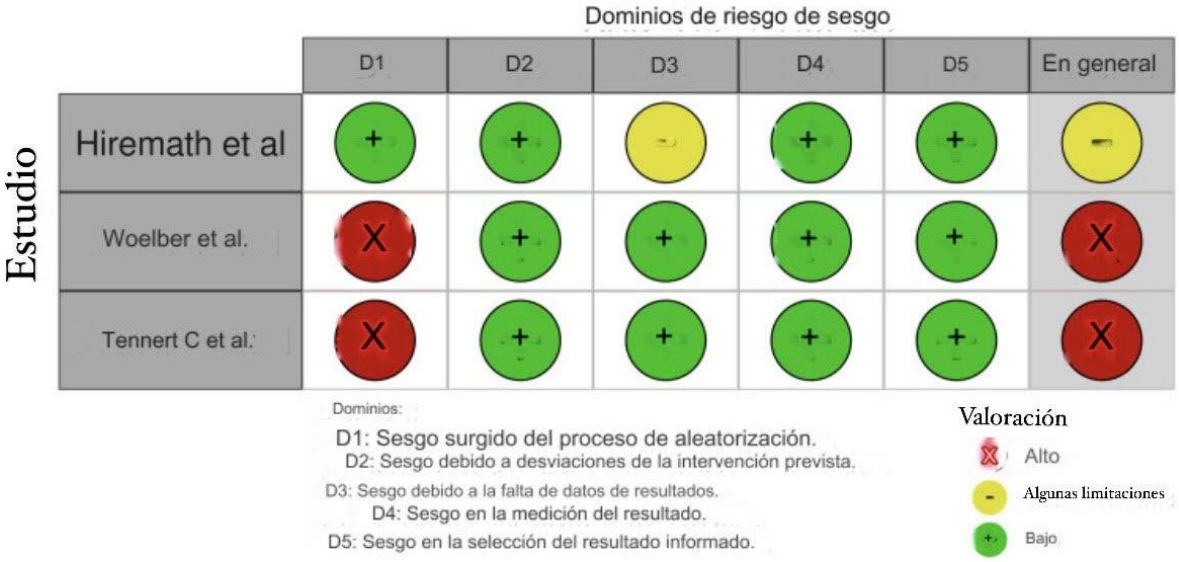

Figura 2. Gráfico de semáforo para el riesgo de sesgo de los ECA incluidos

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

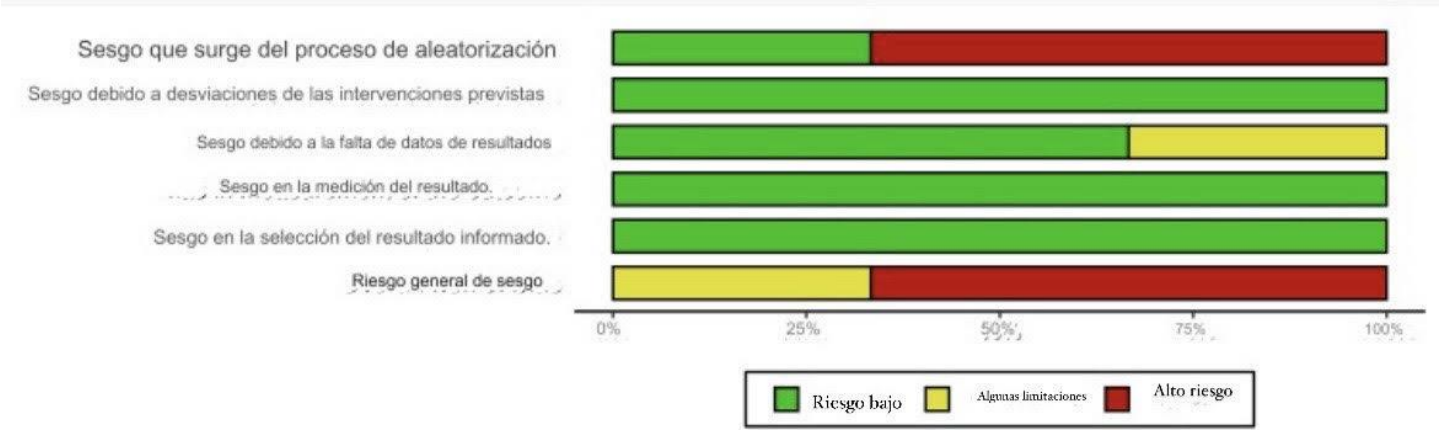

Figura 3. Gráfico resumen sobre el riesgo de sesgo de los ECA incluidos

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

Resultados de los estudios individuales

En el primer estudio **[103]**, tras 8 semanas de seguimiento, se evaluaron 16 pacientes. Los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas en las comparaciones entre grupos y dentro del mismo grupo en cuanto al recuento bacteriano total en saliva, el recuento de bacterias específicas en placa, y los recuentos bacterianos aerobios y anaerobios. Sin embargo, respecto al recuento de especies bacterianas en la

placa, se observaron diferencias estadísticamente significativas en la muestra de placa de la fracción sana para Fusobacterium spp. (p=0,03500), el grupo Streptococcus mitis (p=0,025), Actinomyces spp. (p=0,02) y Granulicatella adiacens (p=0,019). En cuanto al recuento de especies específicas en saliva, se registró una disminución estadísticamente significativa en la comparación dentro del mismo grupo de los pacientes que consumieron la dieta baja en calorías y alta en fibra (**Tabla 3**).

Tabla 3. Resultados de los estudios incluidos

Número de serie.	Autor y año	Número de participantes/ Seguimiento	Resultados			
			Recuento total de bacterias en la placa (media)	Recuento de bacterias aeróbicas y anaeróbicas (media)		
1	Tennert et al. (2020)	N=16, 8 semanas		Al inicio del estudio	Especies de fusobacterias. (p=0,035), multitud de Streptococcus mitis (p=0,025), Granulicatella adiacens (p=0,019) y Actinomyces spp. (p=0,02)	
				Grupo de control: 10,21/9,55 log10 UFC/ml		
			Grupo de dieta saludable: 3,4 × 1010 UFC/ml	Grupo con dieta saludable: 10,03/9,84 log10 UFC/ml		
			A las 8 semanas	A las 8 semanas		
			Recuento de grupo control fue de 1,8 × 1011 UFC/ml	Grupo de control: 9,23/8,89 log10 UFC/ml; P>0,05		
			Facción de dieta saludable 1,4 × 1010 UFC/ml; P > 0,05	Grupo de dieta saludable: 9,31/9,18 log10		
2	Hirematth et al. (2011)	N=96, 8 semanas 4 días	Análisis por mes	Media, al inicio del estudio		1
			Grupo A: 9,9116 ng/ml	Grupo A: 2,41 ± 0,54		
				Grupo B: 2,39 ± 0,57		
				Grupo C: 2,24 ± 0,46		
				Grupo D: 2,23 ± 0,61		
			Grupo B: 5,6248 ng/ml	A los 90 días		
			Grupo C: 4,2743 ng/ml	Grupo A: 0,34 ± 0,60		
				Grupo B: 0,55 ± 0,66		
				Grupo C: 0,88 ± 0,98		

				Grupo D: 1,89 ± 0,64		
			Grupo D: 0,1156 ng/ml Grupo A, B y C: p<0,001 y Grupo D: p>0,05	Grupo A, B y C: p<0,0001 y Grupo D: p>0,05		
			Índice de placa (PI) e índice gingival (GI) (media ± DE)	BOP y PISA	Índice de placa e índice gingival (media ± DE)	
3	Woelber et al. (2016)	N=15, 8 semanas	Experimento (E) vs. Control (C)	Experimento/Control		
			Semana 1: PI: E: 0,77 ± 0,52/C: 0,75 ± 0,63 y GI: E: 1,10 ± 0,51/C: 1,01 ± 0,14	Semana 2: 53,57±18,65/46,46±15,61 y 638,88±305,41/666,24±420,05		
			Semana 8: PI: E - 0,84 ± 0,47/C - 0,97 ± 0,70 y GI: E - 0,54 ± 0,30/C - 1,22 ± 0,17	Semana 8: 24,17±11,57/64,06±11,27 y 284,83±174,14/963,24±373,78		
			Índice de placa: p=0,084 (grupo experimental vs. grupo control entre la semana 1 y la 8)	Pérdida de peso: p=0,012		
			Índice gingival: p<0,001 (grupo experimental vs. grupo control entre la semana 1 y 8)	PISA: p<0,001		
			Análisis de nutrientes	Índice gingival y BOP	Índice de placa e índice de cálculo	Profundidad de sondaje y pérdida de inserción
4	García et al. (2011)	N=51. 24 y 48 semanas	Media en suplementados	En suplementados/no suplementados	En suplementados/no suplementados	En suplementados/no suplementados
			Ingesta diaria de Ca^{2+}: 1.769 mg; Ingesta diaria de vitamina D: 1.049 UI	Al inicio del estudio: 0,7/1,0 y 0,70/0,75.	Al inicio del estudio: 0,80/0,96 y 0,20/0,25	Al inicio: 2,2/2,35 Y 1,8/2,0
			Media de no suplementados	A los 12 meses: 0,4/0,6 y 0,54/0,56	A los 12 meses: 0,75/0,65 y 0,01/0,01	A los 12 meses: 1,7/1,9 y 1,25/1,45
			Consumidores diarios de Ca^{2+}: 642 mg; Ingesta diaria de vitamina D: 156 UI	Índice gingival: p<0,0001/p=0,002	Índice de placa: p<0,0001/p=0,002	Profundidad de sondaje: p<0,0001/p=0,002
			p<0,0001	BOP: p<0,0001/p=0,002	Índice de cálculo: p<0,0001/p=0,002	Pérdida de Inserción: p<0,0001/p=0,002

BOP: Sangrado al Sondaje; PISA: Área de Superficie Periodontal Inflamada

En el segundo estudio **[101]**, a los 60 días de seguimiento, se evaluaron 96 participantes. Los resultados mostraron un aumento estadísticamente significativo ($p<0,001$) en los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D en los grupos que recibieron suplementación con vitamina D, mientras que el aumento fue estadísticamente no significativo ($p>0,05$) en el grupo placebo. En cuanto a los parámetros periodontales, se observó una reducción estadística altamente significativa ($p<0,0001$) en los índices gingivales de los grupos que recibieron colecalciferol, con un efecto proporcional al de la dosis administrada. Por el contrario, los resultados fueron estadísticamente no significativos en el grupo placebo (**Tabla 3**).

En el tercer estudio **[102]**, a las 8 semanas de seguimiento, se evaluaron 15 participantes. Los resultados no mostraron cambios estadísticamente significativos en el índice de placa, la profundidad de sondaje y el nivel de inserción clínica (CAL). Por el contrario, se observó una diferencia estadísticamente significativa en el índice gingival ($p<0,001$) y el sangrado al sondaje (BOP) ($p=0,012$). Además, se encontró una diferencia estadística altamente significativa en el área de superficie periodontal inflamada (PISA) ($p<0,001$) (**Tabla 3**).

En el cuarto estudio **[104]**, a las 48 semanas de seguimiento, se evaluaron 51 participantes. En general, los pacientes que no recibieron la suplementación presentaron parámetros clínicos periodontales más deficientes en comparación con aquellos que sí recibieron la intervención, y esta tendencia se mantuvo a lo largo de la investigación. Específicamente, los valores promedio de los parámetros periodontales fueron un 23%, 19,9% y 15,6% más favorables en el grupo que recibió la suplementación, en comparación con el grupo control, en el valor inicial antes de la intervención, a los 6 meses y a los 12 meses, respectivamente. Cabe señalar que los valores de referencia para la profundidad de sondaje en encías sanas se encuentran típicamente en el rango de 1-3 mm. Una profundidad mayor a 3 mm podría ser un indicador de riesgo periodontal **[105]**. Por lo general, las técnicas de evaluación clínica periodontal incluyen la medición de la profundidad de sondaje (PPD), el sangrado al sondaje (BOP), el nivel de inserción clínica (CAL) y la evaluación radiográfica del volumen óseo alveolar, los cuales son procedimientos bien establecidos y comúnmente utilizados **[106,107]**. Ninguno de los resultados de las pruebas clínicas y radiográficas mostró diferencias estadísticamente significativas en el análisis univariado, debido a la amplia dispersión de los datos. Si bien no se observaron diferencias significativas entre los grupos en las mediciones radiográficas de los cambios en la altura de la cresta ósea alveolar (ACH) a los 6 y 12 meses, los pacientes que recibieron la intervención presentaron una mayor densidad ósea radiográfica en comparación con los que no la recibieron ($p=0,07$) (**Tabla 3**).

Una dieta apropiada y balanceada es indispensable para promover una vida saludable y de calidad **[108]**. Cada componente de una alimentación equilibrada cumple funciones específicas y contribuye al equilibrio general de la salud. Si bien las vitaminas representan una pequeña parte de la dieta balanceada, desempeñan un papel fundamental **[109-112]**. Particularmente, la vitamina D promueve la salud ósea y tiene diversas funciones adicionales **[113-115]**. Además, mejora el sistema inmunitario del organismo al reducir la inflamación **[117]** y la carga de microorganismos patógenos, especialmente en la cavidad oral. Esto se logra mediante la síntesis de catelicidina y β-defensina, a través de la activación de queratinocitos, monocitos y macrófagos de los

tejidos periodontales [118]. La vitamina D también altera las vías metabólicas de los patógenos, disminuyendo la actividad metabólica de los microorganismos infecciosos [119-122]. Como se ha tratado, una dieta alta en vitamina D conlleva a una reducción de la inflamación gingival y periodontal (**Figura 4**), y también modifica la composición de la placa bacteriana, disminuyendo el recuento de bacterias patógenas y mejorando consecuentemente la salud periodontal [123].

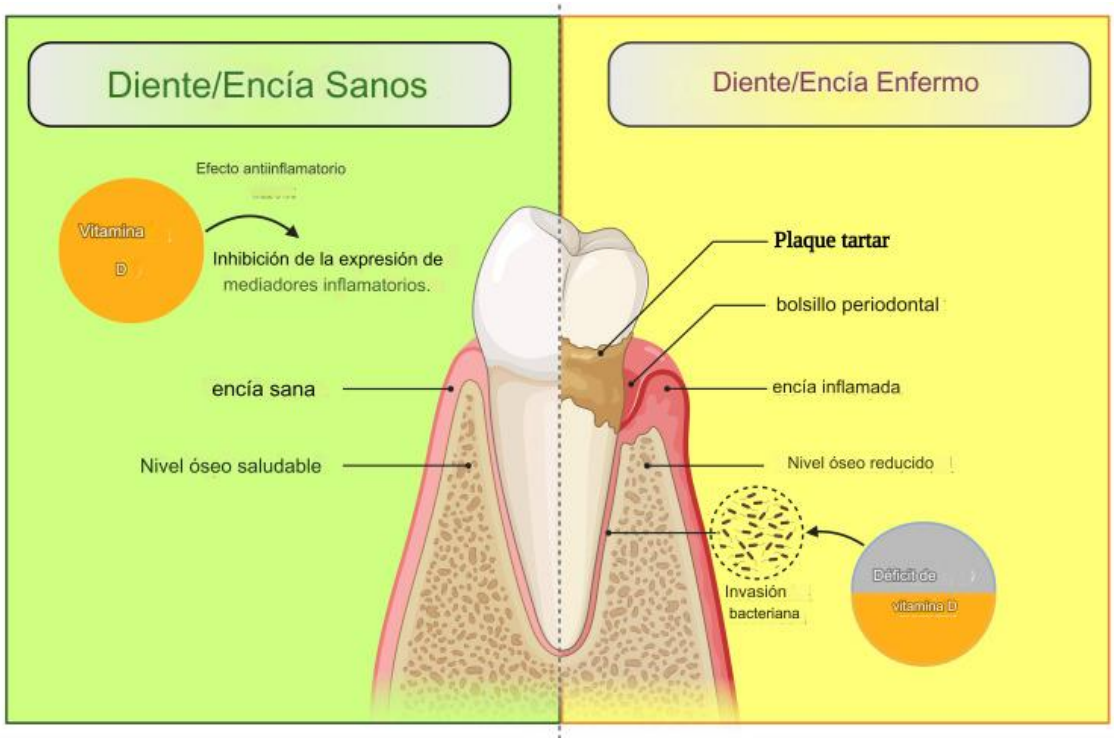

Figura 4. Diagrama esquemático que muestra los efectos protectores de la vitamina D sobre la salud periodontal

La acción antiinflamatoria de la vitamina D ha sido ampliamente estudiada e investigada en la literatura médica. Sin embargo, aún no se ha determinado la dosis o cantidad de vitamina D necesaria para mantener una salud periodontal adecuada. Las enfermedades periodontales suelen tener múltiples factores causales, y la deficiencia de vitaminas es uno de los factores que pueden afectar la salud periodontal. No hay consenso sobre el uso de la vitamina D como agente preventivo para la salud oral. No obstante, la investigación de Hiremath et al. [101], mostró que la acción antiinflamatoria de la vitamina D se puede observar en dosis de 500-2000 UI. También demostraron que la dosis de vitamina D era inversamente proporcional al tiempo necesario para lograr el efecto antiinflamatorio, es decir, a mayor dosis, más rápido se lograba el efecto. Los pacientes con deficiencia de vitamina D pueden beneficiarse de suplementos orales durante 2-3 meses [101]. Otro estudio informó que el nivel ideal de 25(OH)D_3 en plasma sanguíneo para una adecuada salud ósea periodontal es de 90-100 nmol/L [124]. La deficiencia a largo plazo (por debajo de 90-100 nmol/L) de vitamina D empeora la progresión de la enfermedad periodontal, lo que puede resultar en la pérdida de dientes [125,126].

Por lo general, se ha considerado que el efecto de la vitamina D se limita al desarrollo y mantenimiento de la salud ósea [90,127]. Sin embargo, la evidencia actual indica que la

deficiencia de vitamina D se asocia con diversas enfermedades inflamatorias y metabólicas, tanto agudas como crónicas. Esto incluye infecciones del tracto respiratorio, diabetes mellitus tipo 1 y 2, resistencia a la insulina, artritis reumatoide, obesidad, enfermedad inflamatoria intestinal, Alzheimer, síndrome metabólico, cáncer, osteoporosis, entre otras **[128,129]**. Estas condiciones patológicas, a su vez, se relacionan con el desarrollo de enfermedades periodontales **[114]**. Hay múltiples estudios e investigaciones publicados que han explorado y demostrado sobre el papel de la vitamina D como un potente regulador de la respuesta inmunitaria innata (**Figura 5**) **[130-133]**. Cuando los receptores tipo Toll inducen la producción de vitamina D, las células del sistema inmune innato generan intracelularmente $1,25(OH)_2D_3$, lo cual desencadena la liberación de catelicidina, un péptido antimicrobiano epitelial de tercera generación **[71,134-136]**.

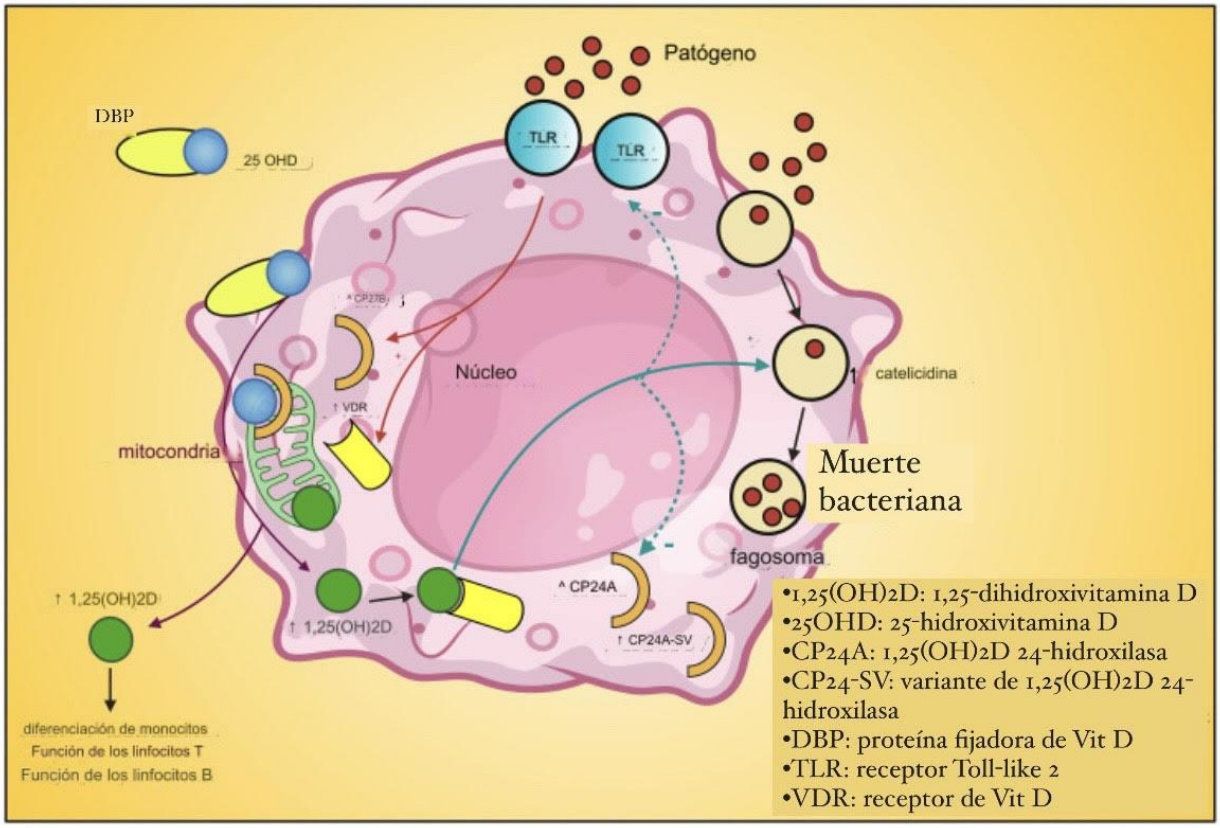

Figura 5. Diagrama esquemático que muestra el papel de la vitamina D en la inmunidad innata

Uno de los signos clínicos más comunes de inflamación periodontal es el sangrado al sondeo (BOP, por sus siglas en inglés) **[137]**. La salud periodontal se define como la ausencia de inflamación periodontal activa, es decir, la falta de sangrado o sondaje positivo. Originalmente, Lang y Bartold definieron la salud periodontal como la ausencia de evidencia histológica de una condición inflamatoria en el periodonto, y de igual manera no presentar alteraciones anatómicas negativas en esta estructura **[29]**. Por otro lado, Mariotti y Hefti plantearon que la salud periodontal a menudo se consideraba un resultado secundario y se caracterizaba simplemente por la ausencia de signos y síntomas de enfermedad periodontal. Como consecuencia de estas definiciones estrictas y a veces divergentes de la enfermedad periodontal, se ha establecido un estándar

excesivamente riguroso de un periodonto completamente sano para considerar la presencia de salud periodontal. Esto implica que, bajo estos criterios, la mayoría de los pacientes podrían ser catalogados como "enfermos" de alguna manera **[138]**.

Un estudio realizado por García et al. en 2011 **[104]** concluyó que los pacientes que recibían suplementos de vitamina D presentaban menor índice de sangrado al sondaje (BOP) y menor grado de inflamación periodontal. Esta asociación lineal entre inflamación y vitamina D se debe a la actividad antimicrobiana de la vitamina D **[138,139]**. De hecho, la suplementación con vitamina D puede disminuir la severidad de la enfermedad periodontal y constituir una alternativa terapéutica para el mantenimiento de la salud periodontal. Existen numerosas publicaciones que tratan la relación entre los niveles de vitamina D y la salud del periodonto, lo que ha motivado el establecimiento de recomendaciones para la ingesta diaria de vitamina D como preservación de la salud **[121,141-143]**. No obstante, la mayoría de la población no alcanza los rangos de ingesta diaria recomendados **[144]**. Dado el incremento documentado en la prevalencia de deficiencia de vitamina D **[78,145-148]**, resulta fundamental incluir la suplementación diaria como parte de las estrategias de mantenimiento de la salud.

Existe suficiente evidencia científica sobre la asociación entre los niveles de vitamina D y la salud periodontal. No obstante, los estudios realizados presentan diversas intervenciones, lo que podría ser un factor de confusión. Además, la mayoría de estas investigaciones han contado con tamaños de muestras reducidos, afectando la potencia estadística de los análisis. De igual manera, los parámetros evaluados y las características de las poblaciones incluidas han sido altamente heterogéneos, impidiendo la realización de metaanálisis. A pesar de estas limitaciones metodológicas, mantener una adecuada salud del periodonto resulta fundamental para preservar la salud general del paciente. Los datos disponibles han sugerido los potenciales beneficios de la vitamina D sobre la salud periodontal. Por lo tanto, los profesionales sanitarios podrían considerar la implementación de protocolos dietéticos que incluyan una ingesta óptima de vitamina D como parte de las estrategias de manejo de la salud periodontal en la práctica clínica. De este modo, una dieta enriquecida en vitamina D podría tener un impacto positivo sobre la condición periodontal de los pacientes.

LIMITACIONES

Si bien los ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) constituyen un trabajo de investigación esencial para determinar la eficacia de las intervenciones, su utilización en estudios de salud poblacional presenta la limitación de una menor capacidad de generalización o validez externa reducida. Además, con frecuencia los ECAs cuentan con tamaños muestrales pequeños y/o duraciones demasiado cortas para detectar efectos adversos poco frecuentes. De igual manera, los ECAs conllevan un elevado coste, son laboriosos, consumen mucho tiempo y presentan una complejidad considerable en su diseño, implementación y monitorización **[149,150]**. En la presente revisión sistemática hemos seleccionado ECAs. No obstante, las revisiones sistemáticas tienen limitaciones metodológicas, como los riesgos de sesgo, incluyendo sesgo de selección, enmascaramiento insuficiente, sesgo de desgaste y reporte selectivo de resultados; la discrepancia que comprende heterogeneidad clínica o estadística; y problemas de precisión y exactitud que puede conducir a errores de Tipo I y Tipo II **[151]**.

CONCLUSIONES

Existe una asociación lineal entre los niveles de vitamina D y la salud periodontal. No obstante, esta asociación requiere ser confirmada mediante estudios longitudinales de mayor tamaño muestral que se centren específicamente en estas dos variables. La función antimicrobiana de la vitamina D tiene mayor importancia que su función en el mantenimiento de la salud ósea, dada la relevancia que tiene para la salud periodontal. El mecanismo antimicrobiano detallado de la vitamina D en el mantenimiento de la salud periodontal aún necesita mayor investigación, ya que los datos disponibles al respecto son limitados y poco específicos. Los suplementos dietéticos con vitamina D suelen ser escasos y restringidos; sin embargo, su administración podría potencialmente promover efectos beneficiosos sobre la salud periodontal.

Referencias

1. Effect of periodontal treatment on oral health-related quality of life - A randomised controlled trial. Vivek B, Ramesh KS, Gautami PS, Sruthima GN, Dwarakanath C, Anudeep M. *J Taibah Univ Med Sci.* 2021;16:856–863. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
2. Impact of oral conditions on oral health-related quality of life among Indians- a systematic review and Meta-analysis. James A, Janakiram C, Meghana RV, Kumar VS, Sagarkar AR, Y YB. *Health Qual Life Outcomes.* 2023;21:102. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
3. Oral health and quality of life: findings from the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe. Block C, König HH, Hajek A. *BMC Oral Health.* 2022;22:606. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
4. Oral health. [Oct; 2023]. 2023. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/oral-health
5. Stress and periodontal disease: the link and logic!! Goyal S, Gupta G, Thomas B, Bhat KM, Bhat GS. *Ind Psychiatry J.* 2013;22:4–11. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
6. Oral-health-related quality of life in adolescents: umbrella review. Chimbinha ÍGM, Ferreira BN, Miranda GP, Guedes RS. *BMC Public Health.* 2023;23:1603. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
7. No mental health without oral health. Kisely S. *Can J Psychiatry.* 2016;61:277–282. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
8. The oral health of people with anxiety and depressive disorders - a systematic review and meta-analysis. Kisely S, Sawyer E, Siskind D, Lalloo R. *J Affect Disord.* 2016;200:119–132. [PubMed] [Google Scholar]
9. Action plan for oral health in South-East Asia 2022-2030. [Oct; 2023]. 2022. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/363753/9789290210061-eng.pdf?sequence=1
10. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. Nazir MA. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5426403/pdf/IJHS-11-72.pdf. *Int J Health Sci (Qassim)* 2017;11:72–80. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
11. Non-communicable diseases and oral health: an overview. Wolf TG, Cagetti MG, Fisher JM, Seeberger GK, Campus G. *Front Oral Health.* 2021;2:725460. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
12. The association of periodontal disease and oral health with hypertension, NHANES 2009-2018. Li Y, Yuan X, Zheng Q, et al. *BMC Public Health.* 2023;23:1122. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

13. Association between periodontitis and blood pressure highlighted in systemically healthy individuals: results from a nested case-control study. Muñoz Aguilera E, Suvan J, Orlandi M, Miró Catalina Q, Nart J, D'Aiuto F. *Hypertension.* 2021;77:1765–1774. [PubMed] [Google Scholar]
14. The bidirectional relationship between periodontal disease and diabetes mellitus-a review. Păunică I, Giurgiu M, Dumitriu AS, Păunică S, Pantea Stoian AM, Martu MA, Serafinceanu C. *Diagnostics (Basel)* 2023;13 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
15. Association between type 1 diabetes mellitus and periodontal diseases. Costa R, Ríos-Carrasco B, Monteiro L, López-Jarana P, Carneiro F, Relvas M. *J Clin Med.* 2023;12:1147. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
16. Management and prevention strategies for non-communicable diseases (NCDs) and their risk factors. Budreviciute A, Damiati S, Sabir DK, et al. *Front Public Health.* 2020;8:574111. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
17. Prevalence of non-communicable diseases and its associated factors among urban elderly of six Indian states. Chobe M, Chobe S, Dayama S, Singh A, Metri K, Basa JR, Raghuram N. *Cureus.* 2022;14:0. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
18. Genotype vs. phenotype and the rise of non-communicable diseases: the importance of lifestyle behaviors during childhood. Wu BW, Skidmore PM, Orta OR, et al. *Cureus.* 2016;8:0. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
19. Communicable to non-communicable disease pandemic in the making: an urgent call for post-COVID-19 preparedness. Swarnakar R, Yadav SL. *Cureus.* 2022;14:0. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
20. The impact of high-risk lifestyle factors on all-cause mortality in the US non-communicable disease population. Li Y, Fan X, Wei L, Yang K, Jiao M. *BMC Public Health.* 2023;23:422. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
21. Life-cycle approach for prevention of non communicable disease. Kelishadi R. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1121:1–6. [PubMed] [Google Scholar]
22. Environmental risks and non-communicable diseases. Prüss-Ustün A, van Deventer E, Mudu P, et al. *BMJ.* 2019;364:0. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
23. Understanding linkages between environmental risk factors and noncommunicable diseases-a review. Dhimal M, Neupane T, Lamichhane Dhimal M. *FASEB Bioadv.* 2021;3:287–294. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
24. Epigenetics and common non communicable disease. Tabatabaiefar MA, Sajjadi RS, Narrei S. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1121:7–20. [PubMed] [Google Scholar]
25. Mapping genetic research in non-communicable disease publications in selected Arab countries: first step towards a guided research agenda. Jamaluddine Z, Sibai AM, Othman S, Yazbek S. *Health Res Policy Syst.* 2016;14:81. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
26. Transgenerational transmission of non-communicable diseases: how to break the vicious cycle? Bronson SC, Seshiah V. *Cureus.* 2021;13:0. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
27. Oral microbiome, oral health and systemic health: a multidirectional link. Varoni EM, Rimondini L. *Biomedicines.* 2022;10:186. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
28. Torabi S, Soni A. *StatPearls [Internet]* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Histology, periodontium. [PubMed] [Google Scholar]
29. Periodontal health. Lang NP, Bartold PM. *J Periodontol.* 2018;89 Suppl 1:0. [PubMed] [Google Scholar]
30. Periodontitis: a multifaceted disease of tooth-supporting tissues. Könönen E, Gursoy M, Gursoy UK. *J Clin Med.* 2019;8:1135. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
31. Impact of dental treatment on oral health-related quality of life of patients. Malik R, Thanveer K, Singh V, Jain A, Mitra S, Singh S. *Cureus.* 2023;15:0. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

32. Assessment of oral health-related quality of life using the oral impact on daily performance (OIDP) instrument among secondary school teachers of Modinagar, Uttar Pradesh: a cross-sectional study. Kumari M, Patthi B, Singla A, Abdul HN, Mansoor MA, Rajeev A. *Cureus.* 2023;15:46256. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
33. Utilization of dental care, tooth loss, and oral health-related quality of life in older adults visiting dental care centers in Indian settings. Nayan K, Khan AA, Kusum P, Kumar P, Kumari L, Srivastav SK. *Cureus.* 2022;14:0. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
34. The role of nutrition in periodontal health: an update. Najeeb S, Zafar MS, Khurshid Z, Zohaib S, Almas K. *Nutrients.* 2016;8:530. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
35. Importance of micronutrients in bone health of monogastric animals and techniques to improve the bioavailability of micronutrient supplements - A review. Upadhaya SD, Kim IH. *Asian-Australas J Anim Sci.* 2020;33:1885–1895. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
36. Vitamin B_6 and its role in cell metabolism and physiology. Parra M, Stahl S, Hellmann H. *Cells.* 2018;7:84. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
37. Revisiting food-sourced vitamins for consumer diet and health needs: a perspective review, from vitamin classification, metabolic functions, absorption, utilization, to balancing nutritional requirements. Ofoedu CE, Iwouno JO, Ofoedu EO, et al. *PeerJ.* 2021;9:0. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
38. B vitamins and one-carbon metabolism: implications in human health and disease. Lyon P, Strippoli V, Fang B, Cimmino L. *Nutrients.* 2020;12:2867. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
39. Do vitamin A deficiency and undernutrition still matter? Kraemer K, Gilbert C. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3936683/pdf/jceh_26_84_061.pdf. *Community Eye Health.* 2013;26:61–63. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
40. Calcium and vitamin D: skeletal and extraskeletal health. Khazai N, Judd SE, Tangpricha V. *Curr Rheumatol Rep.* 2008;10:110–117. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
41. The use of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis. Sunyecz JA. *Ther Clin Risk Manag.* 2008;4:827–836. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
42. Dietary vitamin D and calcium and periodontitis: a population-based study. Nascimento GG, Leite FR, Gonzalez-Chica DA, Peres KG, Peres MA. *Front Nutr.* 2022;9:1016763. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
43. The nutrition source: vitamin D. [Oct; 2023]. 2023. https://www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/vitamin-d/#:~:text=RDA%3A%20The%20Recommended%20Dietary%20Allowance,IU%20(20%20mcg)%20daily
44. Sunlight and vitamin D: a global perspective for health. Wacker M, Holick MF. *Dermatoendocrinol.* 2013;5:51–108. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
45. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, et al. *Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium.* Vol. 3. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. Overview of vitamin D. [PubMed] [Google Scholar]
46. Natural vitamin D content in animal products. Schmid A, Walther B. *Adv Nutr.* 2013;4:453–462. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
47. Efficacy of fish intake on vitamin D status: a meta-analysis of randomized controlled trials. Lehmann U, Gjessing HR, Hirche F, et al. *Am J Clin Nutr.* 2015;102:837–847. [PubMed] [Google Scholar]
48. A review of mushrooms as a potential source of dietary vitamin D. Cardwell G, Bornman JF, James AP, Black LJ. *Nutrients.* 2018;10:1498. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
49. Effectiveness of vitamin D2 compared with vitamin D3 replacement therapy in a primary healthcare setting: a retrospective cohort study. Alayed Albarri EM, Sameer Alnuaimi A, Abdelghani D. *Qatar Med J.* 2022;2022:29. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

50. Vitamin D: sources, physiological role, biokinetics, deficiency, therapeutic use, toxicity, and overview of analytical methods for detection of vitamin D and its metabolites. Janoušek J, Pilařová V, Macáková K, et al. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2022;59:517–554. [PubMed] [Google Scholar]

51. Safety assessment of vitamin D and its photo-isomers in UV-irradiated baker's yeast. Schümmer T, Stangl GI, Wätjen W. *Foods.* 2021;10:3142. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

52. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. Bikle DD. *Chem Biol.* 2014;21:319–329. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

53. The discovery and synthesis of the nutritional factor vitamin D. Jones G. *Int J Paleopathol.* 2018;23:96–99. [PubMed] [Google Scholar]

54. Measurement of vitamin D for epidemiologic and clinical research: shining light on a complex decision. Jukic AM, Hoofnagle AN, Lutsey PL. *Am J Epidemiol.* 2018;187:879–890. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

55. Vitamin D deficiency and oral health: a comprehensive review. Botelho J, Machado V, Proença L, Delgado AS, Mendes JJ. *Nutrients.* 2020;12 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

56. Vitamin D measurement, the debates continue, new analytes have emerged, developments have variable outcomes. Fraser WD, Tang JC, Dutton JJ, Schoenmakers I. *Calcif Tissue Int.* 2020;106:3–13. [PubMed] [Google Scholar]

57. Role of magnesium in vitamin D activation and function. Uwitonze AM, Razzaque MS. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29480918/ *J Am Osteopath Assoc.* 2018;118:181–189. [PubMed] [Google Scholar]

58. Vitamin D: classic and novel actions. Gil Á, Plaza-Diaz J, Mesa MD. *Ann Nutr Metab.* 2018;72:87–95. [PubMed] [Google Scholar]

59. The role of vitamin D in the endocrinology controlling calcium homeostasis. Fleet JC. *Mol Cell Endocrinol.* 2017;453:36–45. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

60. Autocrine and paracrine actions of vitamin D. Morris HA, Anderson PH. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2998276/pdf/cbr_31_4_129.pdf. *Clin Biochem Rev.* 2010;31:129–138. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

61. Immunologic effects of vitamin D on human health and disease. Charoenngam N, Holick MF. *Nutrients.* 2020;12:2097. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

62. Vitamin D signaling in the context of innate immunity: focus on human monocytes. Carlberg C. *Front Immunol.* 2019;10:2211. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

63. Vitamin D's role in cell proliferation and differentiation. Samuel S, Sitrin MD. *Nutr Rev.* 2008;66:0–24. [PubMed] [Google Scholar]

64. Role of vitamin D beyond the skeletal function: a review of the molecular and clinical studies. Umar M, Sastry KS, Chouchane AI. *Int J Mol Sci.* 2018;19:1618. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

65. Vitamin D receptor is necessary for mitochondrial function and cell health. Ricca C, Aillon A, Bergandi L, Alotto D, Castagnoli C, Silvagno F. *Int J Mol Sci.* 2018;19:1672. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

66. Vitamin D: an overview of gene regulation, ranging from metabolism to genomic effects. Voltan G, Cannito M, Ferrarese M, Ceccato F, Camozzi V. *Genes (Basel)* 2023;14:1691. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

67. Vitamin D receptor(s): in the nucleus but also at membranes? Zmijewski MA, Carlberg C. *Exp Dermatol.* 2020;29:876–884. [PubMed] [Google Scholar]

68. The non-genomic actions of Vitamin D. Hii CS, Ferrante A. *Nutrients.* 2016;8:135. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

69. Nongenomic activities of vitamin D. Żmijewski MA. *Nutrients.* 2022;14:5104. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

70. Vitamin D history part III: the "modern times"-new questions for orthopaedic practice: deficiency, cell therapy, osteomalacia, fractures, supplementation, infections. Hernigou P, Sitbon J, Dubory A, Auregan JC. *Int Orthop.* 2019;43:1755–1771. [PubMed] [Google Scholar]
71. Physiological basis for using vitamin D to improve health. Wimalawansa SJ. *Biomedicines.* 2023;11:1542. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
72. Vitamin D: a micronutrient regulating genes. Carlberg C. *Curr Pharm Des.* 2019;25:1740–1746. [PubMed] [Google Scholar]
73. Vitamin D-regulated gene expression profiles: species-specificity and cell-specific effects on metabolism and immunity. Dimitrov V, Barbier C, Ismailova A, et al. *Endocrinology.* 2021;162:218. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
74. The role of vitamin C and vitamin D in the pathogenesis and therapy of periodontitis-narrative review. Ustianowski Ł, Ustianowska K, Gurazda K, Rusiński M, Ostrowski P, Pawlik A. *Int J Mol Sci.* 2023;24:6774. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
75. Vitamin D and its role in oral diseases development. Scoping review. Diachkova E, Trifonova D, Morozova E, et al. *Dent J (Basel)* 2021;9:129. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
76. Prevalence of vitamin D deficiency among adult population of Isfahan City, Iran. Hovsepian S, Amini M, Aminorroaya A, Amini P, Iraj B. *J Health Popul Nutr.* 2011;29:149–155. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
77. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? Palacios C, Gonzalez L. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;144 Pt A:138–145. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
78. An update on vitamin D deficiency status in Malaysia. Md Isa Z, Mohd Nordin NR, Mahmud MH, Hashim S. *Nutrients.* 2022;14:567. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
79. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1911–1930. [PubMed] [Google Scholar]
80. Efficacy of vitamin D(3) supplementation for the prevention of pulmonary tuberculosis and mortality in HIV: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Sudfeld CR, Mugusi F, Muhihi A, et al. *Lancet HIV.* 2020;7:0–71. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
81. Vitamin D insufficiency. Thacher TD, Clarke BL. *Mayo Clin Proc.* 2011;86:50–60. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
82. An appraisal to address health consequences of vitamin D deficiency with food fortification and supplements: time to act! Reichrath J, März W, DE Gruijl FR, et al. *Anticancer Res.* 2022;42:5009–5015. [PubMed] [Google Scholar]
83. Epidemic of vitamin D deficiency and its management: awareness among Indian medical undergraduates. Lhamo Y, Chugh PK, Gautam SR, Tripathi CD. *J Environ Public Health.* 2017;2017:2517207. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
84. Global and regional prevalence of vitamin D deficiency in population-based studies from 2000 to 2022: a pooled analysis of 7.9 million participants. Cui A, Zhang T, Xiao P, Fan Z, Wang H, Zhuang Y. *Front Nutr.* 2023;10:1070808. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
85. Periodontal disease: a genetic perspective. Taba M Jr, Souza SL, Mariguela VC. *Braz Oral Res.* 2012;26 Suppl 1:32–38. [PubMed] [Google Scholar]
86. Periodontal diseases. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17038. [PubMed] [Google Scholar]
87. Vitamin D and bone health; potential mechanisms. Laird E, Ward M, McSorley E, Strain JJ, Wallace J. *Nutrients.* 2010;2:693–724. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

88. Vitamin D sources, metabolism, and deficiency: available compounds and guidelines for its treatment. Dominguez LJ, Farruggia M, Veronese N, Barbagallo M. *Metabolites.* 2021;11:255. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
89. Vitamins in aging, health, and longevity. Thomas DR. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18047260/ *Clin Interv Aging.* 2006;1:81–91. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
90. The biological role of vitamins in athletes' muscle, heart and microbiota. Brancaccio M, Mennitti C, Cesaro A, et al. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19:1249. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
91. Role of vitamins and minerals as immunity boosters in COVID-19. Kumar P, Kumar M, Bedi O, et al. *Inflammopharmacology.* 2021;29:1001–1016. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
92. Vitamin D and chronic diseases. Wang H, Chen W, Li D, Yin X, Zhang X, Olsen N, Zheng SG. *Aging Dis.* 2017;8:346–353. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
93. Effectiveness of vitamin D supplementation in the management of multiple sclerosis a systematic review. Berezowska M, Coe S, Dawes H. *Int J Mol Sci.* 2019;20:1301. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
94. Vitamin D: dosing, levels, form, and route of administration: does one approach fit all? Bilezikian JP, Formenti AM, Adler RA, et al. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021;22:1201–1218. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
95. Association between circulating 25-hydroxyvitamin D metabolites and periodontitis: Results from the NHANES 2009-2012 and Mendelian randomization study. Li W, Zheng Q, Xu M, Zeng C, Deng X. *J Clin Periodontol.* 2023;50:252–264. [PubMed] [Google Scholar]
96. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. Chapple IL, Mealey BL, Van Dyke TE, et al. *J Periodontol.* 2018;89 Suppl 1:0–84. [PubMed] [Google Scholar]
97. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. Chapple IL, Mealey BL, Van Dyke TE, et al. *J Clin Periodontol.* 2018;45 Suppl 20:0–77. [PubMed] [Google Scholar]
98. The orthodontics-periodontics challenges in integrated treatment: a comprehensive review. Alsulaimani L, Alqarni H, Akel M, Khalifa F. *Cureus.* 2023;15:0. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
99. Calcium and vitamin D use among adults in periodontal disease maintenance programmes. Dixon D, Hildebolt CF, Miley DD, et al. *Br Dent J.* 2009;206:627–631. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
100. Effects of nutritional supplementation on periodontal parameters, carotenoid antioxidant levels, and serum C-reactive protein. Harpenau LA, Cheema AT, Zingale JA, Chambers DW, Lundergan WP. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21721475/ *J Calif Dent Assoc.* 2011;39:309-12, 314-8. [PubMed] [Google Scholar]
101. The optimum serum vitamin D level needed to initiate anti-inflammatory effect on gingivitis: a dose-response randomized controlled trial. Hiremath VP, Rao CB, Naik V, Prasad KVV. https://www.jiaphd.org/temp/JIndianAssocPublicHealthDent918849-4139148_112951.pdf *J Indian Assoc Public Health Dent.* 2011;18:849–856. [Google Scholar]
102. An oral health optimized diet can reduce gingival and periodontal inflammation in humans - a randomized controlled pilot study. Woelber JP, Bremer K, Vach K, et al. *BMC Oral Health.* 2016;17:28. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
103. An oral health optimized diet reduces the load of potential cariogenic and periodontal bacterial species in the supragingival oral plaque: a randomized controlled pilot study.

Tennert C, Reinmuth AC, Bremer K, et al. *Microbiologyopen*. 2020;9:0. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
104. One-year effects of vitamin D and calcium supplementation on chronic periodontitis. Garcia MN, Hildebolt CF, Miley DD, et al. *J Periodontol.* 2011;82:25–32. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
105. Periodontal probing on digital images compared to clinical measurements in periodontitis patients. Chung HM, Park JY, Ko KA, Kim CS, Choi SH, Lee JS. *Sci Rep.* 2022;12:1616. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
106. Implementation of the new classification of periodontal diseases: decision-making algorithms for clinical practice and education. Tonetti MS, Sanz M. *J Clin Periodontol.* 2019;46:398–405. [PubMed] [Google Scholar]
107. Oral diagnostic methods for the detection of periodontal disease. Ramenzoni LL, Lehner MP, Kaufmann ME, Wiedemeier D, Attin T, Schmidlin PR. *Diagnostics (Basel)* 2021;11:571. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
108. Diet quality and satisfaction with life, family life, and food-related life across families: a cross-sectional pilot study with mother-father-adolescent triads. Schnettler B, Lobos G, Miranda-Zapata E, Denegri M, Ares G, Hueche C. *Int J Environ Res Public Health.* 2017;14:1313. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
109. An evidence-based look at the effects of diet on health. Kandel S. *Cureus.* 2019;11:0. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
110. The Paleolithic diet. Singh A, Singh D. *Cureus.* 2023;15:0. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
111. Effect of dietary modification and physical activity on obese young adults going to gym for weight loss in central India: a before and after study. Karmore UP, Ukey UU, Sharma SK. *Cureus.* 2023;15:0. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
112. MyPlate, half-plate, and no plate: how visual plate-related dietary benchmarks influence what food people serve. Wansink B, Wansink A. *Cureus.* 2022;14:0. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
113. The sunlight-vitamin D Connection: implications for patient outcomes in the surgical intensive care unit. Nagaria T D, Shinde R K, Shukla S, Acharya S, Acharya N, Jogdand SD. *Cureus.* 2023;15:46819. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
114. Bone mineral density, serum calcium, and vitamin D levels in adult thalassemia major patients: experience from a single center in eastern India. Santra S, Sharma K, Dash I, Mondal S, Mondal H. *Cureus.* 2022;14:0. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
115. Vitamin D levels and bone mineral density in premenopausal women compared to postmenopausal women: a multi-centre study from Pakistan. Khan AW, Zadran N, Khan A, Ishaq M, Kumar J, Ibrar A, Tahir A. *Cureus.* 2020;12:0. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
116. The relationship between vitamin D levels and severity in illness in COVID-19 patients: a cross-sectional study. Nimavat N, Singh S, Patel D, et al. *Cureus.* 2022;14:0. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
117. Exploring the role of vitamin D in atherosclerosis and its impact on cardiovascular events: a comprehensive review. Khanolkar S, Hirani S, Mishra A, Vardhan S, Hirani S, Prasad R, Wanjari M. *Cureus.* 2023;15:0. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
118. Vitamin D deficiency and gingival enlargement: a case report. Meher A, Goel M, Jain R, Dhadse N, Paiwal K. *Cureus.* 2023;15:0. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
119. Antimicrobial implications of vitamin D. Youssef DA, Miller CW, El-Abbassi AM, Cutchins DC, Cutchins C, Grant WB, Peiris AN. *Dermatoendocrinol.* 2011;3:220–229. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
120. Bikle DD. *Endotext [Internet]* South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc; 2021. Vitamin D: production, metabolism, and mechanisms of action. [Google Scholar]

121. Antimicrobial and immune-modulatory effects of vitamin D provide promising antibiotics-independent approaches to tackle bacterial infections - lessons learnt from a literature survey. Golpour A, Bereswill S, Heimesaat MM. *Eur J Microbiol Immunol (Bp)* 2019;9:80–87. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
122. Effect of vitamin D(3) on the antimicrobial activity of human airway surface liquid: preliminary results of a randomised placebo-controlled double-blind trial. Vargas Buonfiglio LG, Cano M, Pezzulo AA, Vanegas Calderon OG, Zabner J, Gerke AK, Comellas AP. *BMJ Open Respir Res.* 2017;4:0. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
123. Influence of vitamin D on periodontal inflammation: a review. Meghil MM, Cutler CW. *Pathogens.* 2023;12:1180. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
124. The relationship between vitamin D and periodontal pathology. Jagelavičienė E, Vaitkevičienė I, Šilingaitė D, Šinkūnaitė E, Daugėlaitė G. *Medicina (Kaunas)* 2018;54:45. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
125. Effect of vitamin D and calcium on periodontitis. Hildebolt CF. *J Periodontol.* 2005;76:1576–1587. [PubMed] [Google Scholar]
126. Low serum 25-hydroxyvitamin D levels, tooth loss, and the prevalence of severe periodontitis in Koreans aged 50 years and older. Kim H, Shin MH, Yoon SJ, et al. *J Periodontal Implant Sci.* 2020;50:368–378. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
127. Vitamin D and bone. Bikle DD. *Curr Osteoporos Rep.* 2012;10:151–159. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
128. Vitamin D: role in chronic and acute diseases. Álvarez-Mercado AI, Mesa MD, Gil Á. *Encyclopedia of Human Nutrition.* 2023:535–544. [Google Scholar]
129. Association between periodontal pathogens and systemic disease. Bui FQ, Almeida-da-Silva CL, Huynh B, et al. *Biomed J.* 2019;42:27–35. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
130. Mechanisms underlying the regulation of innate and adaptive immunity by vitamin D. Wei R, Christakos S. *Nutrients.* 2015;7:8251–8260. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
131. Vitamin D and immune regulation: antibacterial, antiviral, anti-inflammatory. L Bishop E, Ismailova A, Dimeloe S, Hewison M, White JH. *JBMR Plus.* 2021;5:0. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
132. Vitamin D, infections and immunity. Ismailova A, White JH. *Rev Endocr Metab Disord.* 2022;23:265–277. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
133. Emerging roles of vitamin D-induced antimicrobial peptides in antiviral innate immunity. White JH. *Nutrients.* 2022;14:284. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
134. Re-evaluating the role of vitamin D in the periodontium. Stein SH, Livada R, Tipton DA. *J Periodontal Res.* 2014;49:545–553. [PubMed] [Google Scholar]
135. The vitamin D-antimicrobial peptide pathway and its role in protection against infection. Gombart AF. *Future Microbiol.* 2009;4:1151–1165. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
136. Regulation of cathelicidin antimicrobial peptide expression by an endoplasmic reticulum (ER) stress signaling, vitamin D receptor-independent pathway. Park K, Elias PM, Oda Y, Mackenzie D, Mauro T, Holleran WM, Uchida Y. *J Biol Chem.* 2011;286:34121–34130. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
137. The relationship between bleeding on probing and subgingival deposits. An endoscopical evaluation. Checchi L, Montevecchi M, Checchi V, Zappulla F. *Open Dent J.* 2009;3:154–160. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
138. Defining periodontal health. Mariotti A, Hefti AF. *BMC Oral Health.* 2015;15 Suppl 1:0. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

139. Vitamin D and inflammatory diseases. Yin K, Agrawal DK. *J Inflamm Res.* 2014;7:69–87. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
140. Anti-inflammatory effects of vitamin D on human immune cells in the context of bacterial infection. Hoe E, Nathanielsz J, Toh ZQ, et al. *Nutrients.* 2016;8:806. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
141. Vitamin D and periodontal health: Current concepts. Anand N, Chandrasekaran SC, Rajput NS. *J Indian Soc Periodontol.* 2013;17:302–308. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
142. The role of vitamin D in periodontal health and disease. Lu EM. *J Periodontal Res.* 2023;58:213–224. [PubMed] [Google Scholar]
143. The association between vitamin D level and periodontal disease in Saudi population, a preliminary study. Madi M, Pavlic V, Mongith Alammar S, Mohammad Alsulaimi L, Shaker Alotaibi R, Mohammed AlOtaibi G, Zakaria O. *Saudi Dent J.* 2021;33:595–600. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
144. Association of vitamin D in individuals with periodontitis: an updated systematic review and meta-analysis. Liang F, Zhou Y, Zhang Z, Zhang Z, Shen J. *BMC Oral Health.* 2023;23:387. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
145. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, et al. *Eur J Clin Nutr.* 2020;74:1498–1513. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
146. Vitamin D deficiency in India. Aparna P, Muthathal S, Nongkynrih B, Gupta SK. *J Family Med Prim Care.* 2018;7:324–330. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
147. Vitamin D in pediatric age: consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Federation of Pediatricians. Saggese G, Vierucci F, Prodam F, et al. *Ital J Pediatr.* 2018;44:51. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
148. Vitamin D status and determinants in Indian children and adolescents: a multicentre study. Khadilkar A, Kajale N, Oza C, et al. *Sci Rep.* 2022;12:16790. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
149. Five good reasons to be disappointed with randomized trials. Cook CE, Thigpen CA. *J Man Manip Ther.* 2019;27:63–65. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
150. Randomised controlled trials - the gold standard for effectiveness research: Study design: randomised controlled trials. Hariton E, Locascio JJ. *BJOG.* 2018;125:1716. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
151. Potential limitations in systematic review studies assessing the effect of the main intervention for treatment/therapy of COVID-19 patients: an overview. Mohseni M, Ameri H, Arab-Zozani M. *Front Med (Lausanne)* 2022;9:966632. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]