

Parodontitis: is vitamine D de sleutel?

Samenvatting

Vitamine D, een essentieel nutriënt waar veel mensen een tekort aan hebben, speelt niet alleen een rol in de bothomeostase. In de afgelopen twee decennia is er steeds meer inzicht verkregen in hoe vitamine D een sleutelrol vervult in ons immuunsysteem. Interessant is dat bij een adequate hoeveelheid vitamine D de immunrespons gematigder wordt, wat een minder agressieve reactie teweegbrengt. Dit is vooral relevant voor ons, mondzorgverleners, omdat parodontitis zich manifesteert als een overmatige immunreactie. Dit inzicht in de werking van vitamine D biedt nieuwe perspectieven voor preventieve en therapeutische benaderingen in de tandheelkunde!



M.P. (Mark) Jonker

Algemeen practicus, Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam (ACTA)/Radboudumc, Parodontologie, Den Haag, Mark@PSJonker.nl

Trefwoorden:

Vitamine D, parodontitis, immuunsysteem, ontsteking, infectie, immunrespons

Leerdoelen:

Na het bestuderen van dit artikel weet u:

- wat de functie is van vitamine D in het immuunsysteem;
- hoe het kan dat zo veel mensen (te) weinig vitamine D hebben;
- dat er mogelijk een relatie is tussen parodontitis en vitamine-D-tekort;
- meer over de mogelijke rol van vitamine-D-suppletie tijdens de parodontale behandeling.

INLEIDING

De relatie tussen vitamine D, het immuunsysteem, en parodontitis is complex en intrigerend. Terwijl parodontitis zich ontwikkelt door de interactie tussen bacteriën in de mond en de immunrespons van het lichaam, speelt vitamine D een essentiële rol in het moduleren van deze respons.

Dit artikel onthult dat vitamine D niet alleen cruciaal is voor botgezondheid, maar ook hoe het het immuunsysteem en ontstekingsprocessen beïnvloedt, met een bijzondere focus op parodontitis.

WAAROM WE VITAMINE D NODIG HEBBEN, WAT HET DOET IN HET IMMUNSYSTEEM EN DE MOGELIJKE INVLOED OP PARODONTITIS

Parodontitis is een van de meest voorkomende chronische ontstekingsziekten. De ontwikkeling van parodontitis is nauw verbonden met bacteriën die in een biofilm leven in de parodontale pocket. Deze bacteriën produceren verschillende enzymen, endotoxinen en bacteriële metabole producten.¹ Zodra de virulentie van de biofilm in de pocket een gastheerafhankelijke drempelwaarde overschrijdt, wordt de immunrespons geactiveerd en treedt gingivitis op.¹ Een van de belangrijkste kenmerken van gingivitis is gingivahyperplasie, wat een ecologische niche creëert waarin de biofilm kan rijpen. Een volledig gerijpte biofilm is meestal zuurstofarm, wat ideaal is voor Gram-negatieve anaerobe proteolytische bacteriën.¹ Het immuunsysteem reageert op de producten van deze proteolytische bacteriën met een sterke immunrespons. Het is deze immunrespons die resulteert in het kenmerkende parodontale botverlies van parodontitis.¹ De progressie van gingivitis naar parodontitis wordt beïnvloed door een aantal factoren, waaronder mondhygiëne. Echter, de hoeveelheid tandplak die bij de ene patiënt tot parodontitis leidt, hoeft bij de andere patiënt niet tot parodontitis te leiden. Dit suggereert dat gastheerafhankelijke predisposities,

zoals immuundeficiëntie¹ of micronutriëntdeficiëntie² een rol kunnen spelen in de progressie van parodontale ziekten. In de afgelopen jaren is met name micronutriëntdeficiëntie onder de loep genomen.²

MICRONUTRIËNTEN EN ONTSTEKING

Veel mensen lijden aan chronische ontstekingsziekten, zoals parodontitis, zonder te beseffen dat ze zo'n probleem hebben. C-reactief proteïne (CRP) is een zeer gevoelige biomarker om te detecteren of een dergelijke ontsteking aanwezig is. Het wordt voornamelijk gesynthetiseerd in de lever door hepatocyten, maar ook door gladde spiercellen, endotheelcellen, adipocyten, macrofagen en lymfocyten.²⁻⁵ Verschillende onderzoekers hebben vastgesteld dat ook patiënten die lijden aan parodontitis verhoogde CRP-niveaus vertonen.⁵⁻⁸ Een theorie achter deze toename in CRP is dat parodontitis, als een infectie van het parodontaal ligament, leidt tot een porte d'entrée naar de bloedbaan voor parodontale pathogenen. Vervolgens zullen deze bacteriëmie en ontstekingscytokinen vanuit de parodontale laesie hepatocyten in de lever en leukocyten stimuleren om CRP te synthetiseren.⁵ De rol van micronutriënten bij een systemische ontsteking is onder de loep genomen in een systematische review, en hieruit kwam naar voren dat bijna alle serumconcentraties micronutriënten onderhevig zijn aan verandering tijdens een systemische ontstekingsreactie.³

Verschillende micronutriënten hebben ook al bewezen van invloed te zijn op het immuunsysteem. Vitamine C bijvoorbeeld, vervult verschillende functies in het immuunsysteem⁹ en is positief geassocieerd met parodontale genezing in de niet-chirurgische behandeling van parodontitis bij niet-rokers.^{10,11} Daarnaast lijken vitamine-B-niveaus ook een positief effect te hebben op parodontale wondgenezing, parodontale bloeding en parodontitis.¹¹ Dezelfde systematische review onthulde dat diverse vitamines ook een significante invloed uitoefenen op de wijze waarop het immuunsysteem bacteriële infiltraties in het parodontium adresseert, onderstrepend hoe belangrijk vitamines zijn voor de gezondheid van ons parodontium. Hierin werd vitamine D specifiek erkend als de meest invloedrijke factor.¹¹ Eerder onderzoek heeft een omgekeerde relatie tussen vitamine-D-niveaus en CRP-waarden aan het licht gebracht.¹² Ook is er gesuggereerd dat correctie van vitamine-D-deficiëntie CRP-niveaus zou kunnen verlagen.⁵⁻⁸ Dit is met name interessant voor tandheelkundigen, omdat is aangetoond dat verhoogde CRP-niveaus in verband staan met parodontitis.^{5-7,13}

WAT IS VITAMINE D?

Vitamine D is een groep van lipofiele secosteroiden, primair verantwoordelijk voor homeostase van het bot en, zo weten we sinds kort, ook voor diverse immuunfuncties.¹⁴ De belangrijkste subtypen in deze groep zijn vitamine D2 (ergocalciferol) en vitamine D3 (cholecalciferol). Ergocalciferol

en cholecalciferol zijn op zichzelf inactief en worden, eenmaal aangekomen in de lever, gehydroxyleerd tot calcidiol (25-hydroxyvitamine D of 25(OH)D) om vervolgens nogmaals gehydroxyleerd te worden in de nieren om het actieve metaboliet calcitriol (1,25-dihydroxycalciferol of 1,25(OH)2D) te vormen.¹⁴

In de afgelopen twee decennia is ontdekt dat deze vitamine niet alleen een rol speelt in bothomeostase, maar ook functies heeft in meerdere systemische ziekten.¹⁴⁻¹⁶ Een recente systematische review heeft een verband gelegd tussen voldoende vitamine D en een lagere incidentie van diabetes mellitus type 1, kanker en hart- en vaatziekten.¹⁷ In verder onderzoek is een verband aangetoond tussen lage serumconcentraties van vitamine D en een reeks aandoeningen, inclusief kanker, chronische ontstekingsziekten, infectieziekten, en auto-immuunziekten, zoals reumatoïde artritis en multiple sclerose.^{18,19} De rol die vitamine D speelt bij deze ziekten heeft waarschijnlijk te maken met de eigenschappen ervan in de proliferatie, differentiatie en functie van verschillende celtypen van het immuunsysteem.

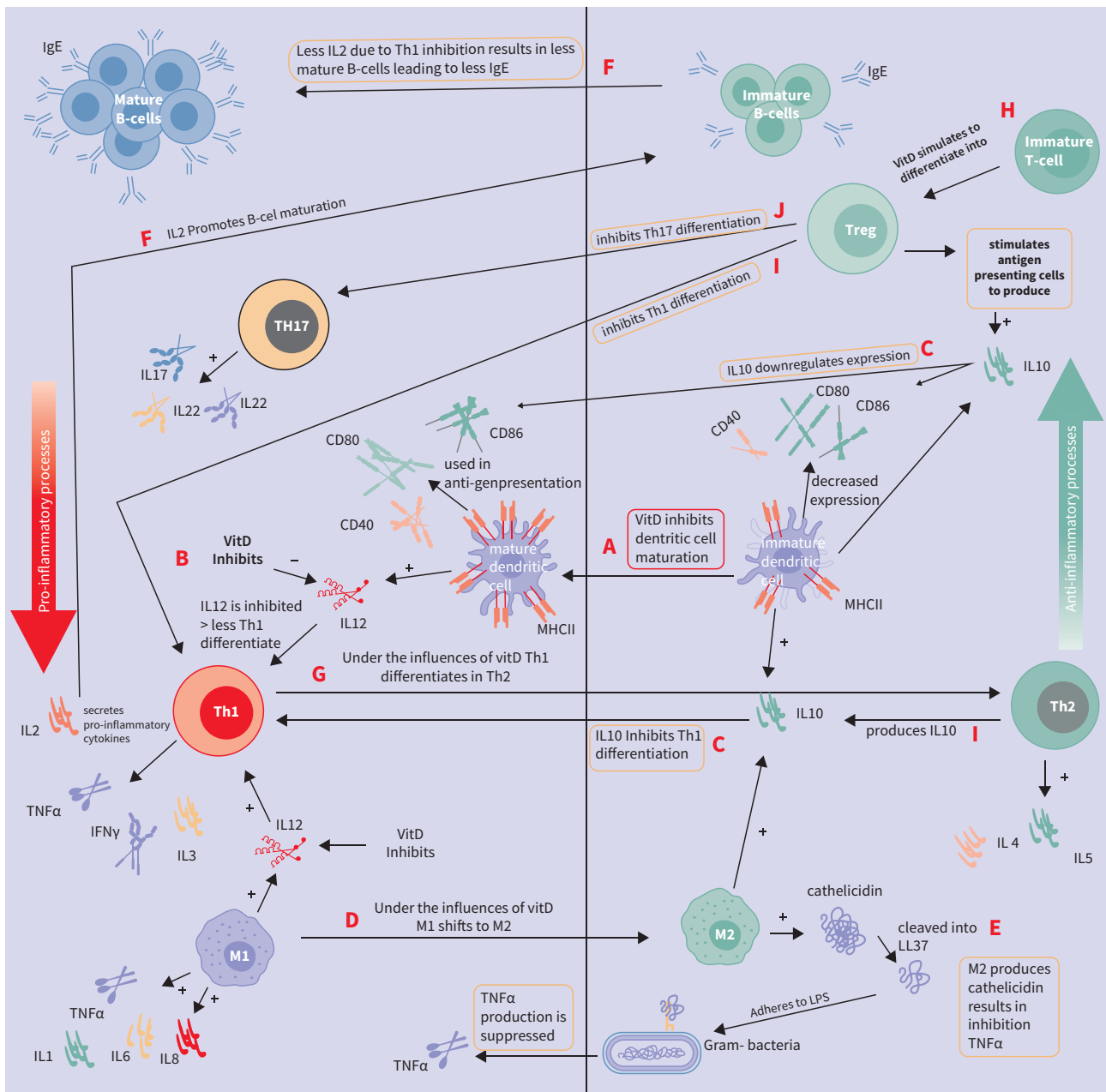
Vitamine D is uniek vanwege haar oorsprong uit endogene en exogene bronnen. Mensen synthetiseren 90% van de benodigde vitamine D in de huid onder invloed van UV-straling. De resterende 10% vitamine D komt binnen via de voeding en/of voedingssupplementen.^{20,21} Het is al lang bekend dat vitamine D een belangrijke functie heeft in bothomeostase, maar de recente ontdekking van vitamine-D-receptoren in weefsels door het hele menselijk lichaam heeft de interesse in de functies van deze vitamine vergroot. Met name de functie van vitamine D in het immuunsysteem is interessant voor ons.²⁰

VITAMINE D EN HET IMMUNSYSTEEM

Vitamine D wordt al lang gebruikt als medicijn, bijvoorbeeld bij de behandeling van tuberculose.^{22,23} De immunomodulerende functies werden echter pas duidelijk nadat was ontdekt dat de meeste profilerende cellen binnen het immuunsysteem over de vitamine-D-receptor beschikken.^{14,24} In het immuunsysteem functioneert vitamine D voornamelijk door stimulatie van de remmende werking van het aangeboren immuunsysteem en remming van het adaptieve immuunsysteem.²⁰ In **Figuur 1** is de functie van vitamine D binnen het immuunsysteem tot in detail schematisch afgebeeld.

BERICHTGEVING

Vitamine D neemt een sleutelpositie in binnen het immuunsysteem door haar invloed op de modulatie van cellulaire activiteiten. Bij optimale serumconcentraties van vitamine D wordt de overgang van dendritische cellen van een onrijpe naar een rijpe staat afgeremd. Onrijpe dendritische cellen produceren proportioneel minder pro-inflammatoire cytokinen en co-stimulerende factoren, en in plaats daarvan meer van het anti-inflammatoire interleukine-10 (IL-10).



Figuur 1: De verschillende immunomodulerende functies van vitamine D. Links staan alle pro-inflammatoire functies en rechts staan alle anti-inflammatoire functies.

Dit resulteert in een verandering in de communicatie binnen het immuunsysteem, waardoor de immunoreactie minder heftig verloopt.¹⁴

Ook stimuleert vitamine D de differentiatie van ongerijpte T-cellen naar regulatoire T-cellen (Treg), die functioneren als "immuunmanager" en onder andere de differentiatie van Th1-cellen remmen en antigeen presenterende cellen stimuleren tot de productie van IL-10 om zo de immunoreactie te managen.^{14,25}

MOBILISATIE

Door de aanwezigheid van vitamine D zijn er dus naar verhouding meer ongerijpte dendritische cellen, die naar

verhouding een lagere concentratie van het pro-inflammatoire interleukine-12 (IL-12) aanmaken, wat de ontwikkeling van T-helper-1-cellen (Th1) remt.¹⁴

Verder heeft de afname van Th1-cellen invloed op de productie van interleukine 2 (IL-2)¹⁴. Dit interleukine is essentieel voor de rijping van B-cellen; een verminderd niveau IL-2 leidt tot een afname van de rijping van deze cellen, resulterend in een lagere serumconcentratie immuunglobulinen en daarmee een minder intense ontstekingsreactie.²⁰

ACTIVATIE

De Th1-cel wordt van alle kanten benadeeld, want ook doordat er meer IL-10 aanwezig is in het lichaam wordt de

differentiatie van Th1-cellen onderdrukt en juist omzetting van deze cellen naar hun anti-inflammatoire tegenhanger, de T-helper-2-cel (Th2-cel) geactiveerd.^{24,26}

Een andere cel die onder invloed van vitamine D een identiteitsverandering ondergaat en diens leefwijze aanpast, is de macrofaag. Er bestaan twee typen macrofagen: een type dat bijdraagt aan ontstekingsreacties (type M1) en een type dat ontstekingen tegenwerkt (type M2). In aanwezigheid van voldoende vitamine D kan een M1-macrofaag transformeren in een M2-macrofaag.²⁷ Dit M2-type speelt een belangrijke rol in regeneratie en reparatieprocessen, waaronder de productie van het eerdergenoemde IL-10 en de fagocytose van apoptotische cellen.²⁷

SAMENVATTEND

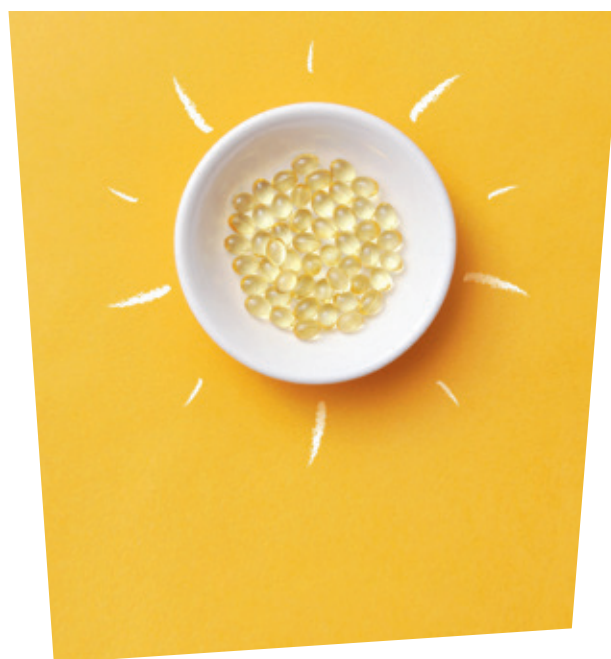
Aanwezigheid van vitamine D leidt tot een hogere concentratie van anti-inflammatoire cytokinen en celtypen en een lagere concentratie van pro-inflammatoire cytokinen en celtypen (**Figuur 1**). Het stimuleert immuunremming via het aangeboren immuunsysteem door de anti-inflammatoire effecten van macrofagen en dendritische cellen te bevorderen en remt het adaptieve immuunsysteem door de proliferatie, rijping, differentiatie en functie van B- en T-cellen te beïnvloeden. Zo reguleert vitamine D het immuunsysteem, zorgt het voor een adequate immunrespons en helpt het een immuun-overreactie te voorkomen.

VITAMINE-D-DEFICIËNTIE

Er wordt geschat dat een heel hoog percentage van de wereldbevolking een vitamine-D-deficiëntie heeft.²¹ Een vitamine-D-tekort wordt het meest nauwkeurig geanalyseerd door een bloedmonster te nemen en de calcidiol (25(OH) D)-niveaus in dat monster te analyseren.²¹ Er is geen definitieve consensus over de optimale vitamine-D-niveaus in de literatuur. De meeste auteurs zijn het er echter over eens dat de normale concentratie ergens tussen 20 en 85 ng/ml ligt.^{21,28,29} Een drempelconcentratie voor vitamine-D-sufficiëntie of -insufficiëntie moet nog worden gedefinieerd, maar de meeste onderzoekers en “the endocrine society” zijn het erover eens dat wanneer serumconcentraties onder de 30 ng/ml liggen er sprake is van insufficiëntie. Een calcidiolniveau van 30 ng/ml of hoger kan voor de meeste mensen voldoende zijn om de effecten op bothomeostase^{19,21,29} en het immuunsysteem¹⁹ te maximaliseren. Als we uitgaan van een drempelwaarde van 30 ng/ml dan heeft een verbazende 76,6% van de bevolking een te laag vitamine-D-niveau!³⁰

Verschillende redenen dragen bij aan dit tekort. Eén daarvan is de toenemende bewustwording van de invloed van UV-straling op de ontwikkeling van huidkanker.²¹ Mensen beschermen zich tegen huidkanker door het gebruik van zonnebrandcrème en het dragen van huidbedekkende kleding. Het resultaat hiervan is dat UV-straling de huid niet kan bereiken. Een dubbelzijdig probleem dus; aan de ene kant is dit een effectieve manier om huidkanker te voorkomen (niet

onbelangrijk natuurlijk), maar aan de andere kant is UV-straling noodzakelijk om voldoende vitamine D te synthetiseren!²¹ Interessant is dat onderzoek heeft aangetoond dat niet alleen blootstelling aan zonlicht invloed heeft op hoeveel vitamine D wordt geproduceerd in de huid, maar dat huidskleur ook van invloed is.³¹⁻³³ Gebleken is dat personen met een donkere huid minder vitamine D produceren in vergelijking met lichtgekleurde personen. Dit komt waarschijnlijk door de hogere concentratie van huidpigmenten (melanine) bij mensen met een donkere huid, hetgeen beschermt tegen UV-straling, maar daardoor ook de vitamine-D-synthese remt.³¹⁻³³ Een derde reden voor het pandemische tekort aan vitamine D is de overvloed aan verzadigde vetten en suiker in een typisch westers dieet. Dit hoogcalorische voedsel kan resulteren in gewichtstoename. Omdat vitamine D een lipofiele vitamine is, wordt het opgeslagen in vetweefsel. Daarom hebben mensen met meer vetweefsel effectief minder biologische beschikbaarheid van vitamine D.^{21,31} Een vierde reden voor de alomtegenwoordige vitamine-D-deficiëntie is een lage concentratie vitamine D in de (westerse) voeding.²¹



VITAMINE D EN PARODONTITIS

Sinds de ontdekking van de immunomodulerende effecten van vitamine D en het ontstane besef dat veel mensen lage serumniveaus vitamine D hebben, is er meer aandacht voor de mogelijke rol die deze vitamine kan spelen bij parodontale aandoeningen en de behandeling ervan.³⁴ Er zijn al aanwijzingen dat voedingssupplementen invloed kunnen hebben op parodontale ziekten.² Verschillende studies hebben de relatie tussen de serumconcentratie van vitamine D en parodontitis geëvalueerd en enkele onderzochten de mogelijkheid van extra voordelen bij het supplementeren

van parodontitispatiënten met vitamine D. Miley et al. analyseerden de diëten en de inname van voedingssupplementen (vitamine D en calcium) van mensen in parodontale onderhoudsprogramma's via een voedselvragenlijst. Ze vonden een trend voor betere parodontale gezondheid bij patiënten die vitamine-D- en calciumsupplementen namen vergeleken met degenen die dat niet deden.³⁵ In een studie van Dietrich et al. werd geconcludeerd dat vitamine-D-deficiëntie mogelijk gerelateerd kan zijn aan een hogere vatbaarheid voor gingivitis, wat duidt op een perioprotectieve rol door de ontstekingsremmende effecten van vitamine D.³⁶ Alshouibi et al. suggereerden dezelfde perioprotectieve rol voor vitamine D in een studie bij oudere mannen.³⁷ Agrawal et al. suggereerden dat vitamine D gunstig kan zijn voor diabetes mellitus-type-2-patiënten en hun parodontale gezondheid.³⁸ Deze bevindingen worden ondersteund door een systematische review van Pinto et al., waarin vitamine-D-deficiëntie als een risicofactor voor parodontale ziekten wordt geïdentificeerd.³⁹ In een systematische review van Jonker et al. (momenteel wachtend op publicatie) werd er gekeken naar de serumconcentratie vitamine D van patiënten met parodontitis en werd deze serumconcentratie vergeleken met parodontaal gezonde controles. In dit onderzoek werd een lagere serumconcentratie vitamine D gevonden bij parodontitispatiënten (MD: -6.82 ng/ml vitamine D 95% CI: [-10.47, -3.17]). Uit deze data kan echter niet geconcludeerd worden of een laag vitamine-D-serumgehalte een gevolg is van parodontitis of dat parodontitis een (van de) gevolg(en) is van lage vitamine-D-serumconcentraties.

Het lijkt er dus op dat er een verband is tussen lage serumniveaus vitamine D en parodontale ziekten. Meer onderzoek is nodig om de exacte rol van vitamine D bij parodontitis te verduidelijken en om vast te kunnen stellen of er een verhoogd risico op parodontitis is bij mensen met een lage vitamine-D-status. Als een relatie tussen vitamine D en parodontitis onomstotelijk kan worden bevestigd, en als de vitamine-D-status kan worden gekoppeld aan veelgebruikte parodontale parameters (zoals pocketdiepte en klinisch aanhechtingsverlies), dan kan vitamine D een nuttig supplement zijn in de behandeling van parodontitis.

Vooralsnog is er niet voldoende wetenschappelijke basis om alle parodontitispatiënten een zonzvakantie naar Spanje voor te schrijven (al is dit wel aan te raden, ook voor niet-parodontitispatiënten). Maar toch lijkt het er op dat vitamine-D-serumconcentratie gerelateerd is aan parodontitis. Klinisch kan dit gegeven in het achterhoofd gehouden worden wanneer er een patiënt in de praktijk komt waar je alle trucjes uit de trukendoos nodig hebt. Misschien wordt screenen op vitamine-D-deficiëntie in de toekomst een integraal onderdeel in de behandeling van parodontitis? In ieder geval zou je na het lezen van deze uiteenzetting over vitamine D erover kunnen twijfelen of je je lunch niet voortaan buiten in het zonnetje moet opeten. Is het niet goed voor het tandvlees, dan is het in ieder geval goed voor het humeur! ■

Referenties

1. Lindhe J, Lang NP. Clinical periodontology and implant dentistry 2015.
2. Van der Velden U, Kuzmanova D, Chapple IL. Micronutritional approaches to periodontal therapy. *J Clin Periodontol.* 2011;38 Suppl 11:142-58.
3. McMillan DC, Maguire D, Talwar D. Relationship between nutritional status and the systemic inflammatory response: micronutrients. *Proc Nutr Soc.* 2019;78(1):56-67.
4. Lahoz C, Castillo E, Mostaza JM, de Dios O, Salinero-Fort MA, González-Alegre T, et al. Relationship of the Adherence to a Mediterranean Diet and Its Main Components with CRP Levels in the Spanish Population. *Nutrients.* 2018;10(3):379.
5. Gupta S, Pradhan S, Kc S, Shakya S, Giri M. C-reactive Protein in Periodontitis and its Comparison with Body Mass Index and Smoking Behaviour. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2017;56(206):226-33.
6. Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology.* 2008;35(4):277-90.
7. Torrungruang K, Katudat D, Mahanonda R, Sritara P, Udomsak A. Periodontitis is associated with elevated serum levels of cardiac biomarkers-Soluble ST2 and C-reactive protein. *Journal of clinical periodontology.* 2019;46(8):809-18.
8. Zhou A, Hyppönen E. Vitamin D deficiency and C-reactive protein: a bidirectional Mendelian randomization study. *Int J Epidemiol.* 2023;52(1):260-71.
9. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and Immune Function. *Nutrients.* 2017;9(11).
10. Dodington DW, Fritz PC, Sullivan PJ, Ward WE. Higher Intakes of Fruits and Vegetables, β -Carotene, Vitamin C, α -Tocopherol, EPA, and DHA Are Positively Associated with Periodontal Healing after Nonsurgical Periodontal Therapy in Nonsmokers but Not in Smokers. *J Nutr.* 2015;145(11):2512-9.
11. Varela-Lopez A, Navarro-Hortal MD, Giampieri F, Bullon P, Battino M, Quiles JL. Nutraceuticals in Periodontal Health: A Systematic Review on the Role of Vitamins in Periodontal Health Maintenance. *Molecules.* 2018;23(5).
12. Kruit A, Zanen P. The association between vitamin D and C-reactive protein levels in patients with inflammatory and non-inflammatory diseases. *Clin Biochem.* 2016;49(7-8):534-7.
13. Machado V, Botelho J, Escalda C, Hussain SB, Luthra S, Mascarenhas P, et al. Serum C-Reactive Protein and Periodontitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol.* 2021;12:706432.
14. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients.* 2013;5(7):2502-21.
15. Battault S, Whiting SJ, Peltier SL, Sadrin S, Gerber G, Maixent JM. Vitamin D metabolism, functions and needs: from science to health claims. *Eur J Nutr.* 2013;52(2):429-41.
16. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266-81.
17. Heath AK, Kim IY, Hodge AM, English DR, Muller DC. Vitamin D Status and Mortality: A Systematic Review of Observational Studies. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(3).
18. Peterlik M, Cross HS. Vitamin D and calcium insufficiency-related chronic diseases: molecular and cellular pathophysiology. *Eur J Clin Nutr.* 2009;63(12):1377-86.
19. 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(7):1911-30.
20. Gil A, Plaza-Diaz J, Mesa MD. Vitamin D: Classic and Novel Actions. *Ann Nutr Metab.* 2018;72(2):87-95.

21. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(2):153-65.
22. Cao Y, Wang X, Liu P, Su Y, Yu H, Du J. Vitamin D and the risk of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulmonary Medicine*. 2022;22(1):39.
23. Martineau AR, Wilkinson KA, Newton SM, Floto RA, Norman AW, Skolimowska K, et al. IFN-gamma- and TNF-independent vitamin D-inducible human suppression of mycobacteria: the role of cathelicidin LL-37. *J Immunol*. 2007;178(11):7190-8.
24. Omar N, Mosaad Y. Vitamin D and Immune System 2017. 151 p.
25. Rudensky AY. Regulatory T cells and Foxp3. *Immunol Rev*. 2011;241(1):260-8.
26. Aranow C. Vitamin D and the immune system. *Journal of investigative medicine : the official publication of the American Federation for Clinical Research*. 2011;59(6):881-6.
27. Zhang X, Zhou M, Guo Y, Song Z, Liu B. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) Promotes High Glucose-Induced M1 Macrophage Switching to M2 via the VDR-PPARgamma Signaling Pathway. *Biomed Res Int*. 2015;2015:157834.
28. Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. *Mayo Clinic proceedings*. 2010;85(8):752-8.
29. Aspray TJ, Bowring C, Fraser W, Gittoes N, Javaid MK, Macdonald H, et al. National Osteoporosis Society Vitamin D Guideline Summary. *Age and Ageing*. 2014;43(5):592-5.
30. Cui A, Zhang T, Xiao P, Fan Z, Wang H, Zhuang Y. Global and regional prevalence of vitamin D deficiency in population-based studies from 2000 to 2022: A pooled analysis of 7.9 million participants. *Frontiers in Nutrition*. 2023;10.
31. Weishaar T, Rajan S, Keller B. Probability of Vitamin D Deficiency by Body Weight and Race/Ethnicity. *J Am Board Fam Med*. 2016;29(2):226-32.
32. Dawson-Hughes B. Racial/ethnic considerations in making recommendations for vitamin D for adult and elderly men and women. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(Suppl 6):1763s-6s.
33. Gutierrez OM, Farwell WR, Kermah D, Taylor EN. Racial differences in the relationship between vitamin D, bone mineral density, and parathyroid hormone in the National Health and Nutrition Examination Survey. *Osteoporos Int*. 2011;22(6):1745-53.
34. Chapple IL, Bouchard P, Cagetti MG, Campus G, Carra MC, Cocco F, et al. Interaction of lifestyle, behaviour or systemic diseases with dental caries and periodontal diseases: consensus report of group 2 of the joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal diseases. *J Clin Periodontol*. 2017;44 Suppl 18:S39-s51.
35. Miley DD, Garcia MN, Hildebolt CF, Shannon WD, Couture RA, Anderson Spearie CL, et al. Cross-sectional study of vitamin D and calcium supplementation effects on chronic periodontitis. *J Periodontol*. 2009;80(9):1433-9.
36. Dietrich T, Nunn M, Dawson-Hughes B, Bischoff-Ferrari HA. Association between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and gingival inflammation. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(3):575-80.
37. Alshouibi EN, Kaye EK, Cabral HJ, Leone CW, Garcia RI. Vitamin D and periodontal health in older men. *J Dent Res*. 2013;92(8):689-93.
38. Agrawal AA, Kolte AP, Kolte RA, Chari S, Gupta M, Pakhmode R. Evaluation and comparison of serum vitamin D and calcium levels in periodontally healthy, chronic gingivitis and chronic periodontitis in patients with and without diabetes mellitus - a cross-sectional study. *Acta Odontol Scand*. 2019;77(8):592-9.
39. Pinto J, Goergen J, Muniz F, Haas AN. Vitamin D levels and risk for periodontal disease: A systematic review. *J Periodontol Res*. 2018;53(3):298-305.