

## **Estudo retrospectivo: avaliação dos níveis séricos de vitamina D em cães residentes na região de Natal - RN nos anos de 2019 a 2021**

**Retrospective study: evaluation of serum vitamin D levels in dogs living in Natal – RN in the years of 2019 to 2021**

**Estudio retrospectivo: evaluación de los niveles séricos de vitamina D en perros residentes en la región de Natal - RN en los años 2019 a 2021**

Recebido: 02/05/2022 | Revisado: 11/05/2022 | Aceito: 19/05/2022 | Publicado: 24/05/2022

**Tarcísio Alves Barreto Filho**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5089-5701>

Universidade Potiguar, Brasil

E-mail: [tarcisioabfilho@yahoo.com.br](mailto:tarcisioabfilho@yahoo.com.br)

**Andressa Welison Locatel Moreira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4402-6504>

Universidade Potiguar, Brasil

E-mail: [andressalocatel8@gmail.com](mailto:andressalocatel8@gmail.com)

**Clara Viviane Silva da Costa**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3962-8861>

Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil

E-mail: [clara.rc@hotmail.com](mailto:clara.rc@hotmail.com)

### **Resumo**

Atualmente, a vitamina D (VitD) tem sido reconhecida por sua função hormonal e seu potencial sobre os parâmetros de homeostasia mineral, processos metabólicos e atuação na reprodução. Assim sendo, é importante compreender que, apesar desta vitamina poder ser adquirida via alimentação, sua monitoração é fundamental na rotina veterinária de cães domésticos, pois estes podem apresentar níveis baixos de VitD. A identificação precoce de níveis reduzidos desta vitamina poderá auxiliar na prevenção e no auxílio de tratamentos para diversos tipos de enfermidades. Desta forma, este trabalho teve como objetivo realizar um estudo retrospectivo para avaliar os níveis séricos de vitamina D em cães machos e fêmeas criados na região de Natal nos anos de 2019 a 2021, averiguando, em conjunto, dados sobre sexo e idade destes animais, e a influência dessas características sobre uma possível deficiência de vitamina D. Para coleta de dados foram realizados exames sanguíneos em 120 cães, sendo machos e fêmeas para averiguar como encontrava-se seus níveis de vitamina D, destes, apenas 4% estavam em normalidade, 73% limítrofe, 14% acima e 9% abaixo do indicado, sendo constatado que mais de 90% dos animais analisados precisavam de regularização de seus níveis de Vitamina D.

**Palavras-chave:** Caninos; Imunidade; Reprodução; Vitamina Lipossolúvel.

### **Abstract**

Currently, vitamin D (VitD) has been recognized for its hormonal function and its potential on mineral homeostasis parameters, metabolic processes and action in reproduction. Therefore, it is important to understand that, although this vitamin can be acquired through food, its monitoring is essential in the veterinary routine of domestic dogs, because they may have low levels of VitD available. The early identification of reduced levels of this important vitamin may help in prevention and treatment of several types of diseases. Thus, this study aimed to conduct a retrospective study to evaluate the serum levels of vitamin D in males and females dogs in Natal – Rio Grande do Norte region in the years 2019 to 2021 jointly ascertaining data about sex and age of these animals, and the influence of these characteristics on a possible vitamin D deficiency. Blood tests were performed in 120 dogs, being males and females to ascertain how their vitamin D levels were, of which only 4% were normal, 73% borderline, 14% above and 9% below the indicated, and it was found that more than 90% of the animals analyzed needed regularization of their Vitamin D levels.

**Keywords:** Canine; Immunity; Reproduction; Fat Soluble Vitamin.

### **Resumen**

Actualmente, la vitamina D (VitD) ha sido reconocida por su función hormonal y su potencial sobre los parámetros de la homeostasis mineral, los procesos metabólicos y la acción en la reproducción. Por lo tanto, es importante entender que, aunque esta vitamina se puede adquirir a través de los alimentos, su seguimiento es esencial en la rutina veterinaria de los perros domésticos, ya que pueden presentar niveles bajos de VitD. La identificación temprana de los

niveles reducidos de esta vitamina puede ayudar en la prevención y en el apoyo a los tratamientos de varios tipos de enfermedades. Así, este trabajo tuvo como objetivo realizar un estudio retrospectivo para evaluar los niveles séricos de vitamina D en perros machos y hembras criados en la región de Natal en los años 2019 a 2021, constatando conjuntamente datos sobre el sexo y la edad del entorno de estos animales, y la influencia de estas características en una posible deficiencia de vitamina D. Para la recogida de datos se realizaron análisis de sangre a 120 perros, siendo machos y hembras para conocer cómo estaban sus niveles de vitamina D, de estos, sólo el 4% estaban normales, el 73% al límite, el 14% por encima y el 9% por debajo de lo indicado, encontrándose que más del 90% de los animales analizados necesitaban regularizar sus niveles de vitamina D.

**Palabras clave:** Caninos; Inmunidad; Reproducción; Vitamina Liposoluble.

## 1. Introdução

As vitaminas são compostos orgânicos essenciais ao funcionamento do organismo e de forma geral, são precursores de coenzimas e alguns casos, são considerados hormônios. E destas, a vitamina D (VitD) é considerada um hormônio por pertencer a um grupo de esteroides e ela encontra-se disponível de duas formas: D2 e D3. A vitamina D2 pode ser adquirida apenas pela alimentação e a vitamina D3 pode ser obtida tanto da dieta, quanto produzida de forma endógena e é considerado um hormônio esteroide lipossolúvel essencial para os canídeos.

A ativação da vitamina D ocorre após duas conversões metabólicas, onde a primeira acontece no fígado e a segunda nos rins, sendo formado a 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>, também chamada de calcitriol (Harvey & Ferrier, 2012). Além da função hormonal, a vitamina D é responsável pela homeostasia dos minerais cálcio e fósforo e atua diretamente nos ossos, intestino, glândulas paratireoides e participa de diversos processos metabólicos no organismo (Harvey & Ferrier, 2012; Peixoto et al, 2012; Žmitek et al. 2020).

Ela também atua na inibição do crescimento celular, na indução de diferenciação, imunomodulação (Dusso et al., 2005), de forma que, para os cães, é imprescindível que esta vitamina esteja dentro dos parâmetros de normalidade para que seus organismos ajam adequadamente (Peixoto, 2012). Pois diversos autores associam os níveis indesejáveis de Vit D com a saúde e na doença em caninos como neoplasias, doenças autoimunes, doenças cardíacas, renais, respiratória, doença inflamatória intestinal, dentre outras (Gerbe et al., 2003; Wacker & Holick, 2013a; Wacker & Holick, 2013b; Gow et al., 2011; Kraus et al., 2014).

Em estudos recentes, vem-se observando que além das associações da vitamina D já descrita, tanto para animais como para humanos, é visto que ela está diretamente relacionada aos mecanismos que influem no sistema reprodutor masculino e feminino (Lerchbaum & Obermayer-Pietsch, 2012). Ciccone (2018), ressalta que ela é tão multifacetada que possui ação genômica e não genômica em diversas reações nos órgãos que dispõem a expressão de seu receptor a vitamina D (VDR), inclusive no sistema reprodutivo de ambos os sexos.

Diversos estudos têm sido realizados para averiguar a atuação e importância da vitamina D atuando na parte reprodutiva, tanto animal como humana. Segundo Blomberg Jensen et al (2010) e Pilz et al. (2011), em suas pesquisas in vitro e in vivo, estudaram a relação da VitD na produção de hormônios sexuais e sua ação nos testículos e notaram que a suplementação de VitD pode aumentar os níveis de testosterona. Silva et al (2020), ressalta o importante potencial da vitamina D na função reprodutiva masculina, incluindo o status androgênico e a qualidade do sêmen e que o déficit da vitamina D está correlaciona a diminuição da fertilidade e função ovariana prejudicada.

Porém na medicina veterinária ainda não há um consenso sobre os parâmetros recomendados para as concentrações séricas ideais de vitamina D para caninos. Para o Centro de Diagnóstico para População e Saúde Animal da Universidade de Michigan, os níveis ideais está entre o intervalo de 43,6 -169,2 ng/ml (Nachreiner et al., 2014), já para demais autores, os níveis ideais seria o intervalo de 100-120 ng/ml (Selting et al., 2016; Weidner & Verbrughe 2017), que será o que usaremos de base para nossa avaliação.

Diante dessas evidências sobre a influência da VitD sobre o organismo animal, este estudo retrospectivo tem por

objetivo avaliar os níveis séricos de vitamina D em cães machos e fêmeas criados na região de Natal nos anos de 2019 a 2021, analisando, em conjunto, os dados referentes ao sexo, idade destes animais e a influência dessas características sobre uma possível deficiência de vitamina D.

## 2. Metodologia

Nos anos de 2019 a 2021, durante a rotina de consultas clínicas da Policlínica Doutor Tarcísio Barreto, 120 cães pacientes residentes na capital do Rio Grande do Norte - RN realizaram diversos exames investigatórios, dentre eles, o exame sérico de vitamina D.

Destes 120 cães, 56 eram fêmeas e 64 eram machos que viviam e vivem em apartamentos, alimentavam-se exclusivamente de ração seca e tinham água ad libitum. Estes possuíam idades entre cinco meses até 17 anos de vida. Os cães foram submetidos a um recolhimento de dados para que cada animal fosse catalogado segundo o sexo e idade. Neste estudo, o fator raça, porte, pelagem e doenças preestabelecidas foram desconsiderados.

Além da avaliação de rotina na clínica de pequenos animais, a fim de averiguar se os animais analisados possuíam seus níveis de Vitamina D em normalidade, foi realizada uma única coleta sanguínea no ato da consulta. Portanto, todas as coletas ocorreram pela manhã com todos os pacientes em jejum de no mínimo 8 horas e no máximo 12 horas. Seguindo as recomendações do Laboratório TECSA®, as amostras sanguíneas (2 ml) foram coletadas por punção venosa em tubos de tampa vermelha. Após coleta, as amostras foram armazenadas em geladeira padrão, sendo mantidos em temperatura de 2° a 8° até o envio para o laboratório para a análise e estas amostras foram recolhidas, pelo laboratório, em menos de 24 horas após coleta.

Sendo a Vitamina D um hormônio, seus níveis foram mensurados pela técnica de Quimiluminescência, técnica que minimiza potenciais erros, visto que, é realizada por sistema automatizado, não necessita de uso de marcadores radioativos e não há a necessidade de duplicatas em amostras (Ciarlini *et al.*, 2002). Seus valores referência para são: deficiente < 24,9 ng/ml; limítrofe - de 25,0 a 99, 9 ng/ml; desejável - de 100 a 120 ng/ml e elevado > 120 ng/ml. Para a análise estatística foi constituída tabela de frequência absolutas e relativas, sendo utilizado o programa estatístico SPSS versão 28.0. Para a relacionar a quantidade sérica de vitamina D, o sexo e a idade dos animais, foram estipuladas médias em cada grupo (fêmeas; machos; animais com menos de um ano; animais de 1 a 5 anos; animais de 6 a 10 anos e animais acima de 10 anos). A interpretação dos dados obtidos foi realizada através de uma análise quantitativa.

## 3. Resultados

Dos 120 cães analisados, apenas cinco animais estavam dentro da faixa de referência desejável, sendo duas fêmeas e três cães machos. Para os que estavam limítrofe foram 88 animais, dos quais 39 foram fêmeas e 49 machos, já para os deficientes foram 16 caninos, onde nove foram fêmeas e sete foram machos e os que estavam acima do ideal foram 11 cães, sendo seis fêmeas e cinco machos, respectivamente conforme pode ser observado com maior clareza na Tabela 1 e também exemplificado na Figura 1. O levantamento total dos resultados dos exames para os níveis de vitamina D realizados nos cães machos e fêmeas encontra-se descrito na Figura 2.

Observamos que o parâmetro idade não influenciou nos níveis de vitamina D no organismo dos caninos avaliados, pois tanto para que se encontrava na fase de filhotes até os cães na fase geriátricos constatamos que houve deficiência, limítrofe, normalidade e elevação de parâmetros e o mesmo pode inferir-se para a variável sexo, pois para ambos não houve significância. Ver Figura 3.

De modo que, 87% dos cães examinados precisam ser suplementados via medicamentosa e alimentar para que os níveis ideais para sua manutenção sejam atendidos segundo a literatura. E observamos que 9% dos animais avaliados precisam ter

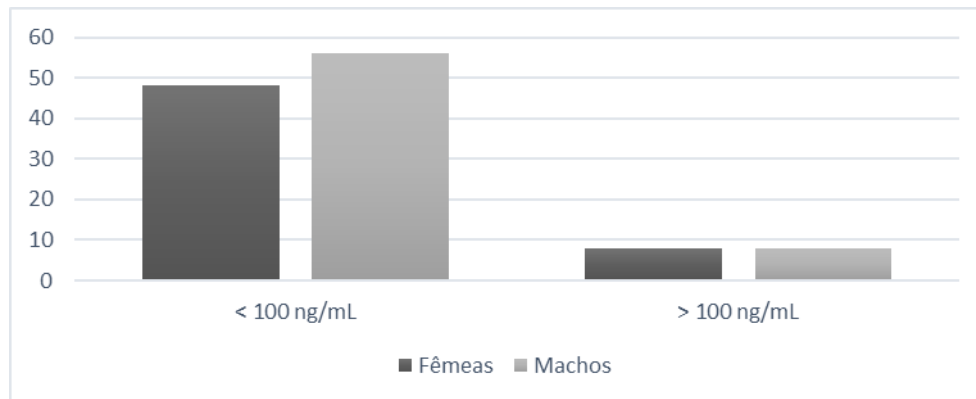
sua dieta reformulada e adaptada em virtude de estarem com valores acima do recomendado, visto que animais, como um todo, que apresentam elevados níveis de vitamina D no organismo estão suscetíveis à hipervitaminose.

**Tabela 1.** Frequência relativa e absoluta para o nível de Vitamina D avaliados em cães machos e fêmeas residentes em apartamentos.

Faixa de qualificação <sup>1</sup>	Sexo	Frequência (%/n)	Total (%/n)
Abaixo	Fêmea	56% (9)	14% (16)
	Macho	44% (7)	
Limítrofe	Fêmea	44% (39)	73% (88)
	Macho	56% (49)	
Desejável	Fêmea	40% (2)	4% (5)
	Macho	60% (3)	
Acima	Fêmea	55% (6)	9% (11)
	Macho	45% (5)	

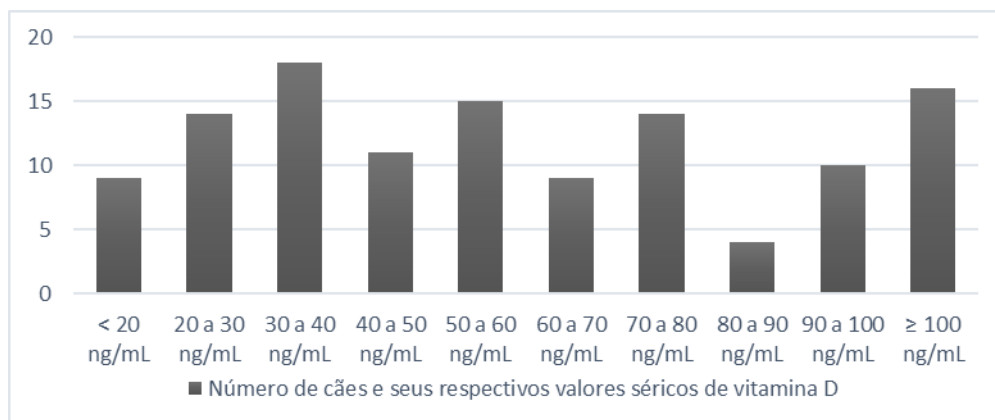
<sup>1</sup> Valores de referência: deficiente quando apresenta < 10ng/mL, insuficientes quando os níveis séricos estão entre os 10-30 ng/mL e ótimos quando os níveis séricos estão > 30 ng/mL (Mangano *et al.*, 2018). Fonte: Autores a partir da tabulação de dados.

**Figura 1.** Níveis séricos de vitamina D em relação ao sexo de cães avaliados.



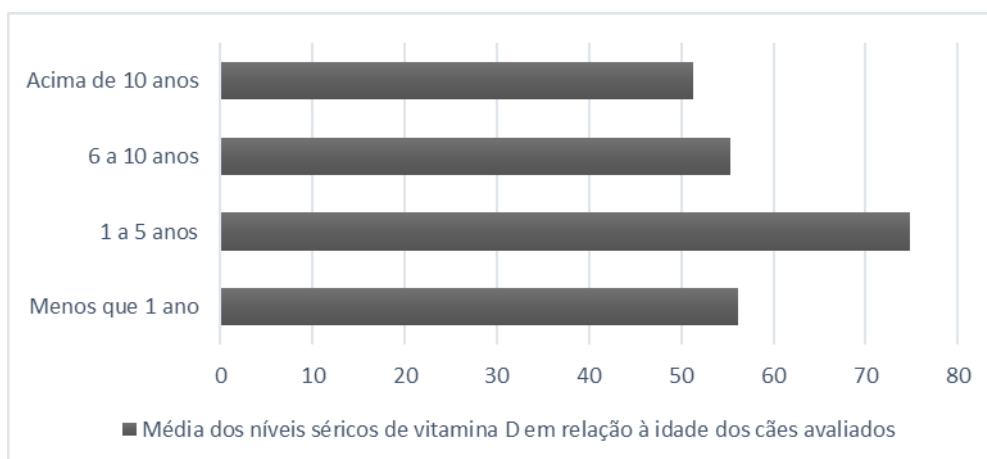
Fonte: Autores a partir da tabulação de dados.

**Figura 2.** Número de cães e seus respectivos valores séricos de vitamina D.



Fonte: Autores a partir da tabulação de dados.

**Figura 3.** Média dos níveis séricos de Vitamina D em relação à idade dos cães avaliados.



Fonte: Autores a partir da tabulação de dados.

#### 4. Discussão

Como já citado, a vitamina D exerce diversas funções no corpo animal e ter seus níveis ideais não atendidos poderá gerar transtorno em todo o seu organismo. Hazewinkel e Tryfonidou (2002) reforçam que cães com índices abaixo de 20-25 ng/ml terão distúrbios em desenvolvimento ósseo, o que poderá acarretar em futuras fraturas e problemas osteoarticulares. Já Silva e Sousa (2020) indicam que quando os níveis se encontram em normalidade, a VitD irá agir na redução do avanço das cardiopatias.

A vitamina D encontra-se presente nas principais células imunológicas como os macrófagos, linfócitos T e B, nos monócitos, nas células natural killer e até nas dendríticas (Nagpal et al, 2005) e pensando na imunidade destes cães analisados, quase 90% deles encontram-se susceptíveis a adquirir, avançar e complicar possíveis doenças preestabelecidas e/ou que possa ser adquirida.

Lobão (2020), destaca que além de atuar no sistema imunológico, a vitamina D age na redução da produção do fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), do interferon- $\gamma$  e das Interleucinas-2 (IL-2). E diversos autores reforçam seu papel na regulação da ativação e diferenciação dos linfócitos CD4, na redução da produção das citocinas IL-2, interferon- $\gamma$  e no TNF- $\alpha$ , com início nas células Th1 e da ativação da função celular dos linfócitos T auxiliares, além da elevação da função e números linfócitos T reguladores (Cantorna & Mahon, 2004; Arnson *et al.*, 2007; Szodoray *et al.*, 2008; Szodoray *et al.*, 2008; Cutolo, 2009).

Mesmo não tendo efeito significativo sobre o sexo, observamos que o déficit de Vitamina D no organismo animal trará tanto entraves fisiológicos como reprodutivos, visto que este hormônio está diretamente ligado a reprodução.

Em cães, os estudos que evidencie seu efeito sobre a reprodução são quase nulos, mas é sabido que a abrangência dos órgãos-alvo da VitD ampliou-se e seu papel na reprodução é destacada pela expressão do receptor da vitamina D (VDR) e pelas e enzimas que a metabolizam nos testículos, assim como também ocorre presença nas células da granulosa, nas células dos ovários, epiteliais glandulares do endométrio e de Falópio (Bosdou, *et al.*, 2019; Nandi *et al.*, 2016).

Segundo Gonçalves (2014) ressalta que a importância da vitamina D na reprodução deu-se em experimentos realizados com ratos desde o século passado. Na década de 80, Halloran e DeLuca (1980) em sua pesquisa constataram que as fêmeas que possuíam baixos níveis de vitamina D tinham ninhadas menores. Além do mais, estes autores detectaram que houve uma redução de 75% da capacidade reprodutiva das fêmeas, assim como a elevação de outras complicações e redução no tamanho neonatal.

Pensando nos animais avaliados em nosso estudo, se estes fossem destinados a reprodução, mediante a 87% dos cães estão abaixo ou limitrofe (14 e 73% respectivamente), este baixo índice poderá influenciar diretamente em sua gestação, no tamanho de sua prole, na taxa de concepção e motilidade espermática.

Em outro estudo, Uhland et al (1992) observaram que quando compararam a taxa de inseminação bem sucedida em ratas viram que a quando inseminadas com sêmen de macho que possuíam níveis ideais de vitamina D era de 90% e em contrapartida, as fêmeas inseminadas com sêmen de machos que tinha VitD baixo, a taxa de concepção foi de 73%. Em uma pesquisa com ratos knockout para 1 $\alpha$ -hidroxilase assim como para o receptor da vitamina D mostraram níveis baixos para estrogênio e progesterona, níveis elevados para LH e FSH, além de hipogonadismo hipergonadotrófico (Kinuta et al 2001).

Silva et al (2020) indicam que um montante de evidência experimentais e observacionais em humanos sugerem um relevante papel da vitamina D na função reprodutiva masculina, desde a qualidade de sêmen ao seu status androgênico. E Bosdou *et al.* (2019) e Nandi et al (2016) indicam que isso se deve a correlação positiva dos níveis de VitD e a motilidade morfológica normal e espermática dos espermatozoides em homens estéreis. Já Lopes et al (2017) indica que para mulheres, o déficit de vitamina D poderá estar relacionado a fatores de infertilidade.

Além do mais, podemos inferir que dois fatores foram cruciais para que os níveis de vitamina D fossem deficitários: a sua moradia, pois os animais avaliados eram residentes em apartamentos que naturalmente não ofertam áreas livres para exposição solar e o outro agravante era a sua alimentação ser baseada exclusivamente em ração. Ração essa que dependendo da sua classificação teria apenas o mínimo exigido por lei, de modo que não iria fornecer o que nutricionalmente e fisiologicamente este animal estava necessitando.

## 5. Conclusão

Através dos dados observados, mais de 90% dos cães machos e fêmeas residentes na cidade de Natal-RN possuem níveis de vitamina D divergentes ao recomendado na literatura para encontrarem-se em normalidade, de modo que, estes níveis precisam ser regularizados, pois isso afetará diretamente sua imunidade e poderá acarretar em problemas de saúde. O fator sexo não demonstrou apresentar significativa relação com os níveis séricos de VitD. A idade dos animais envolvidos no estudo parece ter uma pequena significância, visto que cães acima de 10 anos apresentaram as menores médias de vitamina D em seus exames. Como 100% dos animais envolvidos no estudo consumiam rações secas, é possível supor que há uma relação entre os baixos níveis de vitamina D e dieta, sendo necessários estudos mais precisos que tragam avaliações bromatológicas das principais rações de mercado e a quantidade de VitD fornecida por elas. Outro fator importante relacionado a esta vitamina é que, assim como para humanos, a literatura revela-se escassa quando se refere a influência da vitamina D sobre os parâmetros reprodutivos, sendo necessário mais estudos nesta área. Além disso, mediante sua importância e atuação no organismo animal, o presente estudo ressalva a importância da inclusão de avaliações séricas de vitamina D nos exames de rotina da clínica de pequenos animais.

## Referências

- Arnson, Y., Amital, H., & Shoenfeld, Y. (2007). Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Annals of the rheumatic diseases*, 66(9), 1137–1142. 10.1136/ard.2007.069831
- Blomberg Jensen, M., Nielsen, J. E., Jørgensen, A., et al. (2010). Vitamin D receptor and vitamin D metabolizing enzymes are expressed in the human male reproductive tract. *Human reproduction*, 25(5), 1303–1311. 10.1093/humrep/deq024
- Bosdou, J. K., Konstantinidou, E. & Anagnostis, et al. (2019). Vitamin D and Obesity: Two Interacting Players in the Field of Infertility. *Nutrients*, 11(7), 1455. 10.3390/nu11071455
- Cantorna, M. T., & Mahon, B. D. (2004). Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. *Experimental biology and medicine*, 229(11), 1136–1142. 10.1177/153537020422901108

- Ciarlini L. D. R. P., Ciarlini P. C., & Feitosa F. L. F. (2002). Quimiluminescência: princípio e aplicações. *Revista De Educação Continuada Em Medicina Veterinária E Zootecnia Do CRMV-SP*, 5(2), 181-187. <https://doi.org/10.36440/recmvz.v5i2.3272>
- Ciccone, I. M. I., & Hallak, J. (2018). *Novas perspectivas no papel da vitamina D e sua influência com a qualidade do sêmen e hormônios sexuais em homens*. Universidade de São Paulo, São Paulo. <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5153/tde-20032019-163542/10.11606/D.5.2019.tde-20032019-163542>
- Cutolo M. (2009). Vitamin D and autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford, England)*, 48(3), 210–212. 10.1093/rheumatology/ken394
- Dusso, A. S., Brown, A. J., & Slatopolsky, E. (2005). Vitamin D. *American journal of physiology. Renal physiology*, 289(1), F8–F28. 10.1152/ajprenal.00336.2004
- Gerber, B., Hässig, M., & Reusch, C. E. (2003). Serum concentrations of 1,25-dihydroxycholecalciferol and 25-hydroxycholecalciferol in clinically normal dogs and dogs with acute and chronic renal failure. *American journal of veterinary research*, 64(9), 1161–1166. 10.2460/ajvr.2003.64.1161
- Gonçalves, V. A. G. (2014). *Correlação entre a Vitamina D e o Sucesso Reprodutivo*. UbiBlorium. <https://ubibliorum.ubi.pt/handle/10400.6/4871>
- Gow, A. G., Else, R. & Evans, H., et al. (2011). Hypovitaminosis D in dogs with inflammatory bowel disease and hypoalbuminaemia. *The Journal of small animal practice*, 52(8), 411–418. 10.1111/j.1748-5827.2011.01082.x
- Halloran, B. P., & DeLuca, H. F. (1980). Effect of vitamin D deficiency on fertility and reproductive capacity in the female rat. *The Journal of nutrition*, 110(8), 1573–1580. 10.1093/jn/110.8.1573
- Harvey, RA, & Ferrier, DR (sd). *Bioquímica Ilustrada* (5a ed). Nova York: McGraw Global Education Holdings LLC.
- Hazewinkel, H. A., & Tryfonidou, M. A. (2002). Vitamin D3 metabolism in dogs. *Molecular and cellular endocrinology*, 197(1-2), 23–33. 10.1016/s0303-7207(02)00275-7
- Kinuta, K., Tanaka, H. & Moriwake, T., et al. (2000). Vitamin D is an important factor in estrogen biosynthesis of both female and male gonads. *Endocrinology*, 141(4), 1317–1324. 10.1210/endo.141.4.7403
- Kraus, M. S., Rassnick, K. M. & Wakshlag, J. J., et al. (2014). Relation of vitamin D status to congestive heart failure and cardiovascular events in dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 28(1), 109–115. 10.1111/jvim.12239
- Lerchbaum, E., & Obermayer-Pietsch, B. (2012). Vitamin D and fertility: a systematic review. *European journal of endocrinology*, 166(5), 765–778. 10.1530/EJE-11-0984
- Lobão, G. A. (2020). *Níveis séricos de vitamina D em cães naturalmente infectados por Leishmania infantum (Nicolle, 1908)*. Repositório Institucional UFS. <https://ri.ufs.br/handle/riufs/13646?locale=es>
- Lopes, V. M., Lopes, J. R. & Brasileiro, J. P., et al. (2017). Highly prevalence of vitamin D deficiency among Brazilian women of reproductive age. *Archives of endocrinology and metabolism*, 61(1), 21–27. 10.1590/2359-3997000000216
- Mangano, F. G., Oskouei, S. G., Paz, A., Mangano, N. & Mangano, C. (2018) Low Serum Vitamin D and Early 20 Dental Implant Failure: Is There a Connection? A Retrospective Clinical Study on 1740 Implants Placed in 885 Patients. *Journal of Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects*, 12, 176–182. 10.15171/joddd.2018.027
- Nachreiner, R. F., Refsal, K. R. & Rick, M., et al. (2014). Endocrinology reference ranges. *Diagnostic Center for Population & Animal Health*, Michigan State University, Lansing, Michigan, United States of America.
- Nagpal, S., Na, S. & Rathnachalam, R. (2005). Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocrine reviews*, 26(5), 662–687. 10.1210/er.2004-0002
- Nandi, A., Sinha, N., Ong, E., Sonmez, H., & Poretsky, L. (2016). Is there a role for vitamin D in human reproduction?. *Hormone molecular biology and clinical investigation*, 25(1), 15–28. 10.1515/hmbci-2015-0051
- Peixoto, P. V., Klem, M. A. P., França, T. N., & Nogueira, V. A. (2012). Hipervitaminose D em animais. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 32(7), 573–594. 10.1590/s0100-736x2012000700001
- Pilz, S., Frisch, S. & Koertke, H., et al. (2011). Effect of vitamin D supplementation on testosterone levels in men. *Hormone and metabolic research*, 43(3), 223–225. 10.1055/s-0030-1269854
- Selting, K. A., Sharp, C. R., Ringold, R., Thamm, D. H., & Backus, R. (2016). Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in dogs - correlation with health and cancer risk. *Veterinary and comparative oncology*, 14(3), 295–305. <https://doi.org/10.1111/vco.12101>
- Silva D. C. B., Santos J. C. & Costa N. N., et al. (2020). Evidências da influência da vitamina D com a fertilidade feminina: uma revisão sistemática. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 12(12), e4878. 10.25248/reas.e4878.2020
- Silva, V. B. C., & Sousa, M. G. (2020). O papel da vitamina d nas cardiopatias. *Archives of Veterinary Science*, 25(1). 10.5380/avs.v25i1.64639
- Szodoray, P., Nakken, B. & Gaal, J., et al. (2008). The complex role of vitamin D in autoimmune diseases. *Scandinavian journal of immunology*, 68(3), 261–269. 10.1111/j.1365-3083.2008.02127.x
- Uhland, A. M., Kwiecinski, G. G., & DeLuca, H. F. (1992). Normalization of serum calcium restores fertility in vitamin D-deficient male rats. *The Journal of nutrition*, 122(6), 1338–1344. 10.1093/jn/122.6.1338
- Wacker, M., & Holick, M. F. (2013a). Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermato-endocrinology*, 5(1), 51–108. 10.4161/derm.24494

Wacker, M., & Holick, M. F. (2013b). Vitamin D - effects on skeletal and extraskkeletal health and the need for supplementation. *Nutrients*, 5(1), 111–148. 10.3390/nu5010111

Weidner, N., & Verbrugge, A. (2017). Current knowledge of vitamin D in dogs. *Critical reviews in food science and nutrition*, 57(18), 3850–3859. 10.1080/10408398.2016.1171202

Žmitek, K., Hribar, M., Hristov, H., & Pravst, I. (2020). Efficiency of Vitamin D Supplementation in Healthy Adults is Associated with Body Mass Index and Baseline Serum 25-Hydroxyvitamin D Level. *Nutrients*, 12(5), 1268. 10.3390/nu12051268