

O papel da vitamina D na regulação do ciclo sono-vigília

The role of vitamin D in the regulation of the sleep-wake cycle

El papel de la vitamina D en la regulación del ciclo sueño-vigilia

Danilo José Silva Moreira¹, Suzana dos Santos Vasconcelos²,
Vinicius Faustino Lima de Oliveira³, Juliana Brito da Fonseca⁴,
Karoline Rossi⁵, Elane de Nazaré Magno Ferreira⁶

1. Graduando em Medicina, Departamento de Ciências Biológicas e da Saúde (DCBS), Universidade Federal do Amapá (UNIFAP). Macapá-AP, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-5366-663X>
2. Graduanda em Medicina, Departamento de Ciências Biológicas e da Saúde (DCBS), Universidade Federal do Amapá (UNIFAP). Macapá-AP, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-4751-7712>
3. Graduando em Medicina, Departamento de Ciências Biológicas e da Saúde (DCBS), Universidade Federal do Amapá (UNIFAP). Macapá-AP, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-3797-8200>
4. Graduanda em Medicina, Departamento de Ciências Biológicas e da Saúde (DCBS), Universidade Federal do Amapá (UNIFAP). Macapá-AP, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-4293-2821>
5. Graduanda em Medicina, Departamento de Ciências Biológicas e da Saúde (DCBS), Universidade Federal do Amapá (UNIFAP). Macapá-AP, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-4518-2920>
6. Biomédica (UFPA), Doutora em Neurociências (UNIFESP), Professora de Histologia e Fisiopatologia no curso de Medicina, Departamento de Ciências Biológicas e da Saúde (DCBS), Universidade Federal do Amapá (UNIFAP). Macapá-AP, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-4069-6586>

Resumo

Introdução. A vitamina D exerce diversas funções no organismo, incluindo a regulação do ciclo sono-vigília, visto que sua deficiência está associada a distúrbios do sono. Entretanto, os mecanismos biológicos para esse controle não são totalmente conhecidos. **Objetivo.** Analisar os principais mecanismos de atuação da vitamina D na regulação do ciclo sono-vigília. **Método.** Revisão integrativa da literatura, realizada com pesquisa bibliográfica nas bases de dados Scielo, Pubmed e Biblioteca Virtual em Saúde, com os seguintes descritores retirados das plataformas DeCS e MeSH: "vitamin D", "sleep", "vitamina D" e "sono". Foram incluídos trabalhos publicados nos últimos 5 anos e com textos completos. **Resultados.** Após revisão pormenorizada dos 476 resultados obtidos, foram selecionados 23 artigos para compor esta revisão. As principais hipóteses encontradas para explicar a regulação da vitamina D sobre o ciclo sono-vigília incluíram sua participação na síntese de melatonina e de neurotransmissores essenciais para as vias neurais envolvidas no ciclo sono-vigília, assim como no desenvolvimento dos neurônios que integram essas vias. Ademais, postula-se seu papel na modulação imunológica e na desintoxicação do sistema nervoso central. **Conclusão.** Evidencia-se a importância de compreender os possíveis mecanismos de regulação do ciclo sono-vigília pela vitamina D, principalmente pela possibilidade de explorar a fisiopatologia dos distúrbios do sono. Porém, mais estudos são necessários para esclarecer outros possíveis mecanismos de regulação.

Unitermos. Vitamina D; Sono; Neurofisiologia; Ritmo Circadiano

Abstract

Introduction. Vitamin D is responsible for several functions in the human organism, including the sleep-wake cycle regulation, since its deficiency is associated with sleep disorders. However, the biological mechanisms for this control are not fully known. **Objective.** To analyze the main mechanisms of action of vitamin D in sleep-wake cycle regulation. **Method.** This is an integrative literature review, carried out with a bibliographic research in the Scielo, Pubmed and Biblioteca Virtual em Saúde databases, with the following descriptors taken from the DeCS and MeSH platforms: "vitamin D", "sleep", "vitamina D" and "sono". Articles published in the last 5 years and with complete texts were included. **Results.** After reviewing the 26 results

generated in detail, 23 articles were selected to compose this review. The main hypotheses found to explain the regulation of vitamin D on the sleep-wake cycle included its participation in the melatonin synthesis and essential neurotransmitters for the neural pathways involved in the sleep-wake cycle, as well as in the development of the neurons that integrate these pathways. Furthermore, its role in immune modulation and the central nervous system detoxification is postulated. **Conclusion.** The importance of understanding the possible regulation mechanisms of the sleep-wake cycle by vitamin D is evident, mainly due to the possibility of exploring the sleep disorders pathophysiology. However, further studies are needed to explore other possible regulatory mechanisms.

Keywords. Vitamin D; Sleep; Neurophysiology; Circadian Rhythm

Resumen

Introducción. La vitamina D cumple diversas funciones en el organismo, entre ellas la regulación del ciclo sueño-vigilia, ya que su deficiencia se asocia con trastornos del sueño. Sin embargo, los mecanismos biológicos para este control no se comprenden completamente.

Objetivo. Analizar los principales mecanismos de acción de la vitamina D en la regulación del ciclo sueño-vigilia. **Método.** Revisión integrativa de literatura, realizada con búsqueda bibliográfica en las bases de datos Scielo, Pubmed y Biblioteca Virtual em Saúde, utilizando los siguientes descriptores obtenidos de las plataformas DeCS y MeSH: "vitamin D", "sleep", "vitamina D" y "sono". Se incluyeron trabajos publicados en los últimos 5 años y con textos completos. **Resultados.** Después de una revisión detallada de los 476 resultados obtenidos, se seleccionaron 23 artículos para componer esta revisión. Las principales hipótesis encontradas para explicar la regulación de la vitamina D en el ciclo sueño-vigilia incluyeron su participación en la síntesis de melatonina y neurotransmisores esenciales para las vías neurales implicadas en el ciclo sueño-vigilia, así como en el desarrollo de las neuronas que integran estas vías. Además, se postula su papel en la modulación inmunológica y la desintoxicación del sistema nervioso central. **Conclusiones** Se evidencia la importancia de comprender los posibles mecanismos de regulación del ciclo sueño-vigilia por la vitamina D, principalmente por la posibilidad de explorar la fisiopatología de los trastornos del sueño. Sin embargo, se necesitan más estudios para aclarar otros posibles mecanismos de regulación.

Palabras clave. Vitamina D; Sueño; Neurofisiología; Ciclo Circadiano

Trabalho realizado na Universidade Federal do Amapá (UNIFAP). Macapá-AP, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 11/07/2023

Aceito em: 11/10/2023

Endereço de correspondência: Elane NM Ferreira. Avenida Um, 183. Residencial Camapá. Casa D. Jardim Marco Zero. Macapá-AP, Brasil. CEP 68903-345. Email: elanemagno@gmail.com

INTRODUÇÃO

A vitamina D é uma vitamina lipossolúvel adquirida pela ingestão de fontes alimentares e pela exposição cutânea aos raios ultravioletas B, por um processo de fotoisomerização^{1,2}. Há dois tipos de vitamina D: a vitamina D₂, derivada do ergocalciferol (origem vegetal) e vitamina D₃, derivada do colesterol (origem animal). Ao serem incorporadas, elas sofrem sucessivas reações de hidroxilação. A primeira ocorre

no fígado pela ação da enzima 25-hidroxilase, produzindo a 25-OH-vitamina D (25-hidroxivitamina D). Em seguida, pela ação da enzima 1 α -hidroxilase nos rins, ocorre a formação da 1,25-(OH)₂-vitamina D (1,25-dihidroxivitamina D), forma ativa da vitamina D^{3,4}.

Os níveis séricos de vitamina D podem ser influenciados por alterações nos hábitos de vida, pigmentação da pele e grau de exposição à luz solar. A 25-OH-vitamina D é utilizada para titular a vitamina D no organismo¹.

O ciclo sono-vigília é um fenômeno bifásico, podendo ser regulado por agentes externos ambientais, especialmente pela luminosidade⁵. Fisiologicamente, seu controle é exercido pelo sistema ativador reticular ascendente (SARA), localizado no tronco cerebral. Ele é constituído por neurônios colinérgicos, dopaminérgicos, noradrenérgicos, adrenérgicos, serotoninérgicos, histamínicos, glutamatérgicos e gabaérgicos, os quais estimulam áreas corticais e subcorticais responsáveis por regular as fases do ciclo sono-vigília^{2,6}.

O hipotálamo é uma das estruturas mais importantes para o controle do ciclo sono-vigília. Ele possui interação direta com a glândula pineal, responsável pela produção de melatonina, hormônio que atua no ajuste do ritmo circadiano, e conseqüentemente, do sono². O GABA e a galanina inibem o SARA, através da área pré-óptica ventrolateral (VLPO)^{6,7}.

Sabe-se que a vitamina D exerce diversas funções no organismo humano, como a homeostase óssea e a

modulação imunológica. Isso também vale para a regulação do sono, visto que a deficiência de vitamina D foi relacionada à dificuldade de manutenção do sono, curta duração do sono e o despertar noturno^{2,5}. Todavia, ainda não se conhece totalmente os mecanismos biológicos exercidos pela vitamina D para a regulação do sono. Diante disso, este estudo tem por objetivo analisar os principais mecanismos de atuação da vitamina D na regulação do ciclo sono-vigília.

MÉTODO

Este estudo consiste em uma revisão integrativa de literatura, método que permite realizar uma síntese do estado do conhecimento de um determinado assunto. Para a realização da mesma, as seguintes etapas foram seguidas: 1) identificação do tema e seleção da questão norteadora da pesquisa; 2) definição dos critérios de inclusão e exclusão; 3) definição das informações a serem extraídas dos trabalhos selecionados; 4) análise detalhada dos estudos incluídos na revisão integrativa; 5) interpretação dos resultados e síntese do conhecimento⁸.

A questão norteadora desta pesquisa foi: “de que forma a vitamina D atua na regulação do ciclo sono-vigília?”. Baseado nisso, foi realizada uma busca durante o mês de junho de 2023 nas bases de dados Scielo, Pubmed e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), com os seguintes descritores retirados das plataformas DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e MeSH (*Medical Subject Heading*): “*vitamin D*”, “*sleep*”, “vitamina D” e “sono”. Tais descritores

foram combinados entre si, utilizando o operador booleano "AND".

Os critérios de inclusão definidos incluem trabalhos publicados nos últimos 5 anos e textos completos. Por sua vez, os critérios de exclusão foram trabalhos duplicados e trabalhos não relacionados com a temática deste artigo, isto é, os que não abordavam sobre o papel que a vitamina D exerce no ciclo sono-vigília.

Na Pubmed, foram utilizados os descritores "*vitamin D*" e "*sleep*", obtendo-se 243 resultados. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 18 produções foram selecionadas para uma revisão pormenorizada, e destas, 12 foram incluídas nessa revisão. Na BVS, foram utilizados os descritores "*vitamin D*" e "*sleep*", obtendo-se 230 resultados. Destes, 36 foram selecionados para uma leitura pormenorizada e, ao final, 10 foram incluídos. Por fim, a busca na Scielo com os descritores "vitamina D" e "sono" gerou 3 resultados, dos quais somente 1 foi selecionado para uma leitura pormenorizada e incluído nessa revisão.

Para a análise dos estudos incluídos, os seguintes dados de cada artigo foram tabulados em uma planilha do programa *Microsoft Excel*: título, ano de publicação, autor(es) e papel da vitamina D no ciclo sono-vigília abordado. Ao final, foi feita uma síntese dos dados obtidos de forma descritiva e qualitativa.

RESULTADOS

Ao todo, foram incluídos 23 artigos nesta revisão. A

síntese dos principais meios de atuação da vitamina D no controle do ciclo sono-vigília abordados está disposta no Quadro 1.

Quadro 1. Síntese dos artigos incluídos na revisão.

Autor	Ano	Mecanismos biológicos da atuação da vitamina D no ciclo sono-vigília
Abboud et al. ⁵	2022	Controle da produção de melatonina Regulação negativa de mediadores pró-inflamatórios
Alkhatatbeh et al. ⁹	2021	Regulação negativa de mediadores pró-inflamatórios
Bahrami et al. ¹⁰	2021	Regulação negativa de mediadores pró-inflamatórios Desintoxicação do sistema nervoso central
Beydoun et al. ¹¹	2021	Controle da produção de melatonina
Carbone et al. ¹²	2023	Controle da produção de melatonina Controle na síntese de neurotransmissores Expressão de fator neurotrófico
Darling et al. ¹³	2019	Regulação negativa de mediadores pró-inflamatórios
Deng et al. ¹⁴	2020	Controle da produção de melatonina
Dogan-sander et al. ¹⁵	2019	Controle na síntese de neurotransmissores Controle da produção de melatonina
Gao et al. ¹	2018	Regulação negativa de mediadores pró-inflamatórios
Geng et al. ¹⁶	2022	Controle na síntese de neurotransmissores Expressão de fator neurotrófico
Gong et al. ¹⁷	2018	Controle da produção de melatonina Regulação negativa de mediadores pró-inflamatórios
Hejazian et al. ¹⁸	2021	Controle da produção de melatonina Regulação negativa de mediadores pró-inflamatórios
Huang et al. ¹⁹	2022	Regulação negativa de mediadores pró-inflamatórios
Ikonte et al. ²⁰	2019	Regulação negativa de mediadores pró-inflamatórios
Kim et al. ²¹	2020	Controle da produção de melatonina Regulação negativa de mediadores pró-inflamatórios
Larsen et al. ⁴	2021	Controle da produção de melatonina Regulação dos genes do relógio circadiano central
Larsen et al. ²²	2022	Regulação negativa de mediadores pró-inflamatórios Regulação dos genes do relógio circadiano central Controle da produção de melatonina

Quadro 1 (cont.). Síntese dos artigos incluídos na revisão.

Majid et al. ²³	2018	Regulação negativa de mediadores pró-inflamatórios
Menezes Júnior et al. ²⁴	2023	Controle da produção de melatonina Regulação negativa de mediadores pró-inflamatórios
Menezes Júnior et al. ²⁵	2023	Regulação negativa de mediadores pró-inflamatórios Regulação dos genes do relógio circadiano central Controle da produção de melatonina Expressão de fator neurotrófico
Mosavat et al. ⁷	2020	Regulação negativa de mediadores pró-inflamatórios
Yan et al. ²⁶	2020	Regulação negativa de mediadores pró-inflamatórios
Yavuz et al. ²⁷	2020	Controle na síntese de neurotransmissores Desintoxicação do sistema nervoso central

DISCUSSÃO

A influência que a vitamina D exerce sobre o ciclo sono-vigília tem sido cada vez mais explorada na literatura. Um achado que corrobora com essa relação é a expressão de receptores de vitamina D (VDR, do inglês *vitamin D receptor*) em áreas corticais e subcorticais envolvidas no controle do ciclo sono-vigília, incluindo: córtex pré-frontal, giro do cíngulo, giro denteado do hipocampo, núcleo caudado, núcleo geniculado lateral, substância negra, hipotálamo, núcleos da rafe, núcleo reticular pontino e substância cinzenta central do mesencéfalo^{1,2,10-12,14,15,19,27}. São também amplamente expressas nessas áreas do sistema nervoso central (SNC) as enzimas hidroxilases (1 α -hidroxilase, 24-hidroxilase e 25-hidroxilase) envolvidas na metabolização, ativação e inativação da vitamina D^{4,5,10,13,15,18,19,22}, sugerindo a possibilidade de produção local da mesma^{4,15}.

O que ainda permanece obscuro são os mecanismos pelos quais a vitamina D pode regular o ciclo sono-vigília,

embora muitas hipóteses tenham sido formuladas. Uma delas destaca a participação que a forma ativa da vitamina D (1,25-dihidroxitamina D) exerce na síntese de melatonina, hormônio sintetizado em células serotoninérgicas da glândula pineal e que atua regulando o ritmo circadiano e ajustando o ciclo sono-vigília^{5,11,12,14,16,18,22,24,25}. Foi relatado que a 1,25-dihidroxitamina D age favorecendo a expressão da triptofano hidroxilase-2 (TPH-2), enzima responsável pela conversão do triptofano em 5-hidroxitriptofano (5-HTP). Com o aumento da formação de 5-HTP, haveria maior formação de serotonina e, conseqüentemente, de melatonina^{4,11,12,16,18,24,25}.

Além disso, sabe-se que tanto os níveis de vitamina D quanto os de melatonina são influenciados pela luz solar, o que reforça a possibilidade de haver uma relação entre ambos⁵. No entanto, esses hormônios exibem respostas diferentes à exposição luminosa, sendo que a melatonina tem sua síntese aumentada pela ausência de luz e a vitamina D pela presença de luminosidade²⁸. Logo, a influência que ambos possuem da luminosidade não é suficiente para explicar a correlação direta observada entre eles.

Outra hipótese para atuação da vitamina D sugere o seu papel como imunomodulador na regulação do sono, visto que ela age reduzindo a produção citocinas que influenciam negativamente no sono, tais como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e as interleucinas 1 (IL-1) e 6 (IL-6)^{1,5,7,13,16-20,25}. Níveis aumentados de IL-6 foram associados ao

aumento da sensação de dor associada à privação de sono¹. Ademais, foi relatado também regulação na síntese da prostaglandina D₂ (PGD₂) por meio da inibição da ciclooxigenase-2 (COX-2). Níveis aumentados de PGD₂ estão associados à insônia^{5,7,18,20,23,25}.

Essa observação torna-se mais evidente mediante a relação que existe entre deficiência de vitamina D e síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS). Com níveis reduzidos de vitamina D, haveria aumento da produção de fatores pró-inflamatórios que, cronicamente, poderiam intensificar a inflamação das vias aéreas superiores, mucosa nasal e amígdalas. Dessa forma, a obstrução observada no quadro de SAOS estaria mais acentuada, contribuindo para piora dos sintomas e para interrupção do sono^{13,23,26}.

Constata-se uma maior prevalência de deficiência de vitamina D em indivíduos com graus elevados de inflamação sistêmica, o que poderia ser parcialmente associado à adoção de comportamentos que promovam baixa disponibilidade de vitamina. Um exemplo seria de indivíduos obesos que possuem menor tempo de exposição solar e que adotam dietas com menor teor de vitamina D²⁵.

Em um estudo que avaliou a conexão entre sono e nível de vitamina D em crianças¹⁴, observou-se que níveis reduzidos de vitamina D estariam associados a um maior risco de infecções e exacerbação de processos inflamatórios, tais como asma e rinite. Estes por sua vez estariam ligados a interrupção do sono¹⁴. De fato, supõem-se que há uma relação bidirecional entre a duração do sono e os níveis de

vitamina D^{15,17,20}.

Também é postulado a participação da vitamina D na biossíntese de neurotransmissores importantes para a regulação do sono, por meio do aumento da expressão da enzima tirosina hidroxilase, implicada na síntese de dopamina, noradrenalina e adrenalina. Há menções também para a serotonina, glutamato e ácido gama-aminobutírico^{10,25,27}. Desequilíbrios envolvendo a disponibilidade destes agentes podem predispor a distúrbios no ciclo sono-vigília²⁷.

Dentro desse contexto, a vitamina D também foi implicada na produção de BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro) e GDNF (fator neurotrófico derivado da glia), componentes importantes para o desenvolvimento neuronal em áreas associadas ao ciclo sono-vigília, incluindo vias dopaminérgicas e serotoninérgicas^{12,16}. Conforme previamente discutido, a via serotoninérgica está implicada na produção de melatonina, e consequentemente, na regulação do sono.

Outro papel associado à vitamina D tem sido sua participação na modulação das vias oxidativas responsáveis pela produção de espécies reativas de oxigênio no SNC. Destaca-se o estímulo à síntese de fatores antioxidantes - incluindo glutathione e γ -glutamyl transpeptidase-, e a supressão da síntese de óxido nítrico sintase induzível (iNOS)^{10,27}, composto associado à piora de condições inflamatórias devido à produção excessiva de óxido nítrico e subsequente aumento de espécies reativas de oxigênio²⁹.

Além disso, tanto a vitamina D quanto a melatonina atuam em nível mitocondrial, com atividade antioxidante, havendo decaimento desta com o envelhecimento²⁸.

Por fim, evidências sugerem a participação da vitamina D na expressão de genes do relógio circadiano central^{4,25}. Observou-se que a 1,25-hidroxivitamina D potencializou a expressão dos genes BMAL1 e PER2 do relógio circadiano em células-tronco³⁰. Tendo em vista que este relógio regula outras atividades, propõe-se que a influência da vitamina D possa se refletir também em outras funções celulares além do ciclo sono-vigília³⁰.

CONCLUSÃO

Os resultados apontaram que diversas regiões cerebrais podem ser afetadas pela deficiência de vitamina D, promovendo irregularidades no sono.

Observou-se alguns mecanismos da vitamina D no controle do ciclo sono-vigília, sendo que eles dependem de fatores ambientais e biológicos. Esses mecanismos ainda são não completamente compreendidos, mas destaca-se como principais hipóteses a modulação imunológica, expressão de fator neurotrófico, desintoxicação do SNC e participação na síntese de melatonina e de neurotransmissores implicados nas vias neurais que regulam o ciclo sono-vigília.

Fica evidente a relevância do tema, destacando a necessidade de mais estudos voltados para a compreensão do envolvimento da vitamina D no ciclo sono-vigília, uma vez que os principais mecanismos de ação desta relação ainda

são pouco explorados.

REFERÊNCIAS

1. Gao Q, Kou T, Zhuang B, Ren Y, Dong X, Wang Q. The Association between Vitamin D Deficiency and Sleep Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2018;10:1395. <https://doi.org/10.3390/nu10101395>
2. Prono F, Bernardi K, Ferri R, Bruni O. The Role of Vitamin D in Sleep Disorders of Children and Adolescents: A Systematic Review. *Int J Mol Sci* 2022;23:1430. <https://doi.org/10.3390/ijms23031430>
3. Câmara JL, Boas RRV, Nascimento Neto LFC, Santos SDG. Vitamina D: uma revisão narrativa. *Braz J Health Rev* 2021;4:5904-20. <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n2-152>
4. Larsen AU, Hopstock LA, Jorde R, Grimnes G. No improvement of sleep from vitamin D supplementation: insights from a randomized controlled trial. *Sleep Med* 2021;3:100040. <https://doi.org/10.1016/j.sleepx.2021.100040>
5. Abboud M. Vitamin D Supplementation and Sleep: A Systematic Review and Meta-Analysis of Intervention Studies. *Nutrients* 2022;14:1076. <https://doi.org/10.3390/nu14051076>
6. Erum JV, Dam DV, Deyn PP. Alzheimer's disease: Neurotransmitters of the sleep-wake cycle. *Neurosci Biobehav Rev* 2019;105:72-80. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.07.019>
7. Mosavat M, Smyth A, Arabiat D, Whitehead L. Vitamin D and sleep duration: Is there a bidirectional relationship? *Horm Mol Biol Clin Investig* 2020;41:20200025. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2020-0025>
8. Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto Contexto Enferm* 2008;17:758-64. <https://doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>
9. Alkhatatbeh MJ, Hmoud ZL, Abdul-Razzak KK, Alem EM. Self-reported sleep bruxism is associated with vitamin D deficiency and low dietary calcium intake: a case-control study. *BMC Oral Health* 2021;21:21. <https://doi.org/10.1186/s12903-020-01349-3>
10. Bahrami A, Rezaeitalab F, Farahmand SK, Mazloun Khorasani Z, Arabi SM, Bahrami-Taghanaki H, et al. High-dose Vitamin D Supplementation and Improvement in Cognitive Abilities, Insomnia, and Daytime Sleepiness in Adolescent Girls. *Basic Clin Neurosci* 2021;12:339-48. <https://doi.org/10.32598/bcn.2021.1910.1>
11. Beydoun MA, Ng AE, Fanelli-Kuczmarski MT, Hossain S, Beydoun HA, Evans MK, et al. Vitamin D status and its longitudinal association with changes in patterns of sleep among middle-aged urban adults. *J Affect Disord* 2021;282:858-68. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.12.145>
12. Carbone EA, Menculini G, Filippis R, D'Angelo M, De-Fazio P, Tortorella A, et al. Sleep Disturbances in Generalized Anxiety

- Disorder: The Role of Calcium Homeostasis Imbalance. *Int J Environ Res Public Health* 2023;20:4431. <https://doi.org/10.3390/ijerph20054431>
13. Darling AL, Hart KH, Arber S, Berry JL, Morgan PL, Middleton BA, *et al.* 25-Hydroxyvitamin D status, light exposure and sleep quality in UK dwelling South Asian and Caucasian postmenopausal women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2019;189:265-73. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.01.020>
 14. Deng Y, Wang G, Ye X, Jiang Y, Lin Q, Dong S, *et al.* The association between 25-hydroxyvitamin D levels and children's sleep-wake patterns: a prospective cohort study. *Sleep Med* 2020;67:207-14. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.11.1252>
 15. Dogan-Sander E, Willenberg A, Batmaz İ, Enzenbach C, Wirkner K, Kohls E, *et al.* Association of serum 25-hydroxyvitamin D concentrations with sleep phenotypes in a German community sample. *PLoS One* 2019;14:e0219318. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219318>
 16. Geng C, Yang Z, Kong X, Xu P, Zhang H. Correlation between vitamin D and poor sleep status in restless legs syndrome. *Front Endocrinol* 2022;13:994545. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.994545>
 17. Gong QH, Li SX, Li H, Chen Q, Li XY, Xu GZ. 25-Hydroxyvitamin D Status and Its Association with Sleep Duration in Chinese Schoolchildren. *Nutrients* 2018;10:1013. <https://doi.org/10.3390/nu10081013>
 18. Hejazian SM, Ahmadian E, Zununi Vahed S, Faraji Gogani L, Farnood F. The Association of Sleep Quality and Vitamin D Levels in Hemodialysis Patients. *Biomed Res Int* 2021;2021:4612091. <https://doi.org/10.1155/2021/4612091>
 19. Huang G, Chen J, Zhan L, Long J, Lin Y, Zhu B, *et al.* Reduced serum vitamin D levels are associated with poor sleep quality in early stroke patients. *Front Nutr* 2022;9:937867. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.937867>
 20. Ikonte CJ, Mun JG, Reider CA, Grant RW, Mitmesser SH. Micronutrient Inadequacy in Short Sleep: Analysis of the NHANES 2005-2016. *Nutrients* 2019;11:2335. <https://doi.org/10.3390/nu11102335>
 21. Kim SY, Lee MH, Lim WJ, Kim SI, Lee YJ. Associações de níveis de 25-hidroxivitamina D e artrite com duração do sono: Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição da Coreia 2008-2014. *Nat Sci Sono* 2020;12:883-94. <https://doi.org/10.2147/NSS.S275464>
 22. Larsen AU, Hopstock LA, Jorde R, Grimnes G. Associations of serum 25-hydroxyvitamin D and subjective sleep measures in an arctic population: Insights from the population-based Tromsø Study. *Sleep Med* 2022;4:100056. <https://doi.org/10.1016/j.sleepx.2022.100056>
 23. Majid MS, Ahmad HS, Bizhan H, Hosein HZM, Mohammad A. The effect of vitamin D supplement on the score and quality of sleep in 20-50 year-old people with sleep disorders compared with control group.

24.Menezes-Júnior LAAM, Lourenção LG, Andrade ACS, Carraro JCC, Machado-Coelho GLL, Meireles AL. Determinants of poor sleep quality in adults during the coronavirus disease pandemic: COVID-Inconfidentes, a population-based study. Sao Paulo Med J 2023;141:e2022139. <https://doi.org/10.1590/1516->

25.Menezes-Júnior LAA, Sabião TDS, Moura SS, Batista AP, Menezes MC, Carraro JCC, *et al.* Influence of sunlight on the association between 25-hydroxyvitamin D levels and sleep quality in Brazilian adults: A population-based study. *Nutrition* 2023;110:112008.

26. Yan S, Tian Z, Zhao H, Wang CC, Pan Y, Yao N, *et al.* A meta-analysis: Does vitamin D play a promising role in sleep disorders? Food Sci Nutr 2020;8:5696-709. <https://doi.org/10.1002/fsn3.1867>

27.Yavuz D, Demirağ MD, Yavuz R, Karagöz Özen DS, Ramazanoğlu ZB. 25-Hydroxy vitamin D level is associated with sleep disturbances in patients with chronic kidney disease on hemodialysis: a cross-sectional study. Turk J Med Sci 2020;50:298-303.

28. Minich DM, Henning M, Darley C, Fahoum M, Schuler CB, Frame J. Is Melatonin the "Next Vitamin D"? A Review of Emerging Science, Clinical Uses, Safety, and Dietary Supplements. *Nutrients* 2022;14:3934. <https://doi.org/10.3390/nu14193934>

29. Ribeiro LR, Figuera MR, Oliveira MS, Furian AF, Rambo LM, Ferreira AP, *et al.* Methylmalonate-induced seizures are attenuated in inducible nitric oxide synthase knockout mice. *Int J Dev Neurosci* 2009;27:157-63. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2008.11.005>

30. Gutierrez-Monreal MA, Cuevas-Diaz Duran R, Moreno-Cuevas JE, Scott SP. A role for 1 α ,25-dihydroxyvitamin d3 in the expression of circadian genes. *J Biol Rhythms* 2014;29:384-8.
<https://doi.org/10.1177/0748730414549239>