

Utjecaj metabolizma D - vitamina na oseointegraciju dentalnih implantata

Petković, Anja

Master's thesis / Diplomski rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Dental Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:127:310411>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-24**



Repository / Repozitorij:

[University of Zagreb School of Dental Medicine Repository](#)





SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
STOMATOLOŠKI FAKULTET

Anja Petković

**UTJECAJ METABOLIZMA D-VITAMINA NA
OSEOINTEGRACIJU DENTALNIH
IMPLANTATA**

Diplomski rad

Zagreb, 2016.

Rad je ostvaren na Zavodu za oralnu kirurgiju, Stomatološki fakultet, Sveučilište u Zagrebu.

Mentor rada: prof. dr. sc. Irina Filipović-Zore

Lektor hrvatskog jezika: Snježana Kupus, prof.

Lektor engleskog jezika: Vedrana Brajković, prof.

Sastav Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. _____
2. _____
3. _____

Datum obrane rada: _____

Rad sadrži: 40 stranica

4 tablice

7 slika

1 CD

Osim ako nije drukčije navedeno, sve ilustracije (tablice, slike i dr.) u radu su izvorni doprinos autora diplomskog rada. Autor je odgovoran za pribavljanje dopuštenja za korištenje ilustracija koje nisu njegov izvorni doprinos, kao i za sve eventualne posljedice koje mogu nastati zbog nedopuštenog preuzimanja ilustracija odnosno propusta u navođenju njihovog podrijetla.

Zahvala

Zahvaljujem mentorici prof. dr. sc. Irini Filipović-Zore na pomoći i razumijevanju tijekom pisanja ovog rada.

Najviše se zahvaljujem roditeljima, Orhideji i Marku, sestri Dunji, bratu Petru, Alenki, prijatelju Kreshniku, noni Dunji, noniću Eugenu, Branki, Kruni i Micheleu na ljubavi i podršci tijekom šest godina studija. Ovaj diplomski rad posvećujem Dunji Ružici Žmak.

Utjecaj metabolizma D-vitamina na oseointegraciju dentalnih implantata

Sažetak

Metabolizam vitamina D složen je proces koji se odvija u koži, jetri te u bubrezima. Velik broj ljudi diljem svijeta ima niske koncentracije vitamina D u krvi. Djelovanje vitamina D očituje se u kostima, ali i u drugim organima. Za oseointegraciju najbitnije je njegovo djelovanje u kostima. Provedena su brojna istraživanja, a rezultati su potvrdili kako vitamin D ima bitan utjecaj na oseointegraciju dentalnih implantata. Njegov će nedostatak dovesti do slabije oseointegracije. Adekvatna razina vitamina D u serumu iznosi ≥ 75 nmol/L 25-hidroksivitamina D (kalcidiol).

Ključne riječi: vitamin D; oseointegracija; implantati; kalcidiol

The influence of vitamin D metabolism on the osseointegration of dental implants

Summary

The metabolism of vitamin D is a complex process, which takes place in the skin, liver and kidneys. A large number of people around the world have low concentrations of vitamin D in their blood. The activity of vitamin D occurs in the bones, but also in other organs. For osseointegration the most important is its activity in bones. After numerous studies, the results have confirmed that vitamin D has an important influence on the osseointegration of dental implants. Its lack will lead to poorer osseointegration. Adequate level of vitamin D in the serum is ≥ 75 nmol/L 25-hydroxyvitamin D (calcidiol).

Key words: vitamin D; osseointegration; implants; calcidiol

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. DENTALNI IMPLANTATI I OSEOINTEGRACIJA	4
2.1. Brånemarkovi implantati i današnji implantati	5
2.2. Kvaliteta kosti i stabilnost implantata	6
2.3. Od implantacije do oseointegracije	7
2.3.1. Preopterećenost implantata u fazi oseointegracije	7
2.3.2. Preopterećenost implantata nakon uspostavljanja oseointegracije	7
3. VITAMIN D.....	8
3.1. Metabolizam vitamina D	10
3.1.1. Biogeneza vitamina D u koži	11
3.1.2. Hidroksilacija vitamina D u jetri.....	12
3.1.3. Hidroksilacija 25-hidroksivitamina D ₃ u bubregu	12
3.2. Djelovanje vitamina D.....	13
3.2.1. Djelovanje 1,25-hidroksivitamina D ₃ na kost.....	14
3.3. Fiziološko značenje vitamina D	14
3.4. Preporučene koncentracije vitamina D u krvi	15
3.5. Indikacije za određivanje koncentracije 25-hidroksivitamina D u krvi.....	16
3.6. Interakcije, kontraindikacije i nuspojave primjene vitamina D.....	18
3.7. Mjerenje 25-hidroksivitamina D	19
3.8. Preventivna primjena vitamina D	19
3.9. Liječenje vitaminom D	20
3.10. Dijabetes i vitamin D.....	21
3.11. Osteoporoza i vitamin D.....	21
3.12. Hipertenzija i vitamin D	22
4. UTJECAJ VITAMIN D NA OSEOINTEGRACIJU DENTALNIH IMPLANTATA	24
4.1. Uspješnost primjene vitamina D ₃ na oseointegraciju implantata	24
4.2. Topikalna primjena vitamina D ₃ na površinu implantata.....	26
4.3. Utjecaj nedostatka vitamina D na imedijatno postavljene dentalne implantate	26
5. KOLESTEROL I OSEOINTEGRACIJA IMPLANTATA	28
6. MELATONIN I OSEOINTEGRACIJA IMPLANTATA	30
7. RASPRAVA.....	32

8. ZAKLJUČAK	33
9. LITERATURA.....	34
10. ŽIVOTOPIS	40

Popis skraćenica

25-OH-D₃- 25-hidroksivitamin D₃

1,25-(OH)₂-D₃- 1,25-dihidroksivitamin D₃

24,25-(OH)₂-D₃- 24,25-dihidroksivitamin D₃

PTH- paratiroidni hormon

25-OH D- 25-hidroksivitamin D

NHANES III- The Third National Health and Nutrition Examination Survey

BV- bone volume

TV- tissue volume

BIC- bone to implant contact

7-DHC- 7-dehidrokolesterol

LDL- low density lipoprotein

HDL- high density lipoprotein

1. UVOD

Budući da danas velik broj odraslih ima karijes, nimalno ne iznenađuje to što se sve više pacijenata odlučuje na ugradnju dentalnih implantata. Ljudi sve više mare o estetskom izgledu te je zbog toga posljednjih godina zamjećen porast ugradnje dentalnih implantata (slika 1, slika 2). Često se spominje pušenje kao rizični čimbenik za postavu dentalnih implantata. Nadalje, govori se i o osobama koje imaju nezadovoljavajuću oralnu higijenu, o starijim osobama, ali se rijetko kada može čuti da netko zbog nedostatka vitamina D nije idealan kandidat za ugradnju implantata. Koncentracija metabolita 25-hidroksivitamina D koji se koristi za određivanje statusa vitamina D se zanemaruje. Zabrinjavajuće je da danas veliki javnozdravstveni problem predstavlja visoka učestalost nedostatka vitamina D. Točnije, procjenjuje se da više od milijarde ljudi diljem svijeta ima niske koncentracije tog vitamina (1). Sasvim je logično, da danas, kada mladi ljudi radije borave za računalom nego u prirodi, kada odrasli provode previše vremena na radnome mjestu u zatvorenom prostoru, postoji šokantna statistika o nedostatku vitamina D. Određeni izvori govore kako danas 32% zdravstvenih djelatnika, 48% djevojčica u dobi od 9 do 11 godina, 40% građana Sjedinjenih Američkih Država imaju manjak vitamina D te 76% trudnica pati od ozbiljnog nedostatka vitamina D (2). Ukoliko postoji pomanjkanje vitamina D kod djece se pojavljuje rahitis, dok se kod odraslih pojavljuje osteomalacija. No, nameće se pitanje kako to da će baš nedostatak vitamina D uzrokovati prije navedene bolesti. Odgovor leži u činjenici da je upravo vitamin D taj koji je potreban za apsorpciju kalcija iz crijeva, a ta je apsorpcija bitna iz dva razloga. Prvo, kako bi se u djetinjstvu izgradile čvrste kosti, a drugo, radi očuvanja zdravlja i čvrstoće kostiju u kasnijoj životnoj dobi. Ukoliko postoji nedostatak vitamina D doći će do gubitka čvrstoće kostiju i koštane mase, slabljenja skeleta te će porasti rizik od prijeloma kosti. Problem nedostatka vitamina D može se vrlo brzo i jednostavno riješiti, bilo povećanim izlaganjem suncu ili nadomjesnom primjenom vitamina. Iako se djelovanje vitamina D očituje u mnogim organskim sustavima, njegovo djelovanje u kosti važno je za oseointegraciju. Sasvim je normalno da se dentalni implantat koji je ustvari zamjena za prirodni korijen zuba ne može opteretiti odmah nakon ugradnje. Potrebno je određeno vrijeme kako bi došlo do oseointegracije, odnosno kako bi se uspostavila veza između kosti i implantata. Za maksilu je to vrijeme duže, dok je za mandibulu kraće. Posljednjih se godina provode brojna istraživanja o utjecaju vitamina D na oseointegraciju dentalnih implantata. Uz vitamin D spominju se i utjecaji kolesterola, ali i melatonina. Svrha je ovoga rada istaknuti važnost vitamina D i dati

odgovore na pitanja ima li vitamin D zaista utjecaj na oseintegraciju dentalnih implantata i može li njegov nedostatak dovesti do neuspjeha implantološke terapije.



Slika 1. Ortopantomogram. Planiranje ugradnje dva implantata u donji lijevi kvadrant.

Preuzeto s dopuštanjem autora: Gregory W. Pyle.

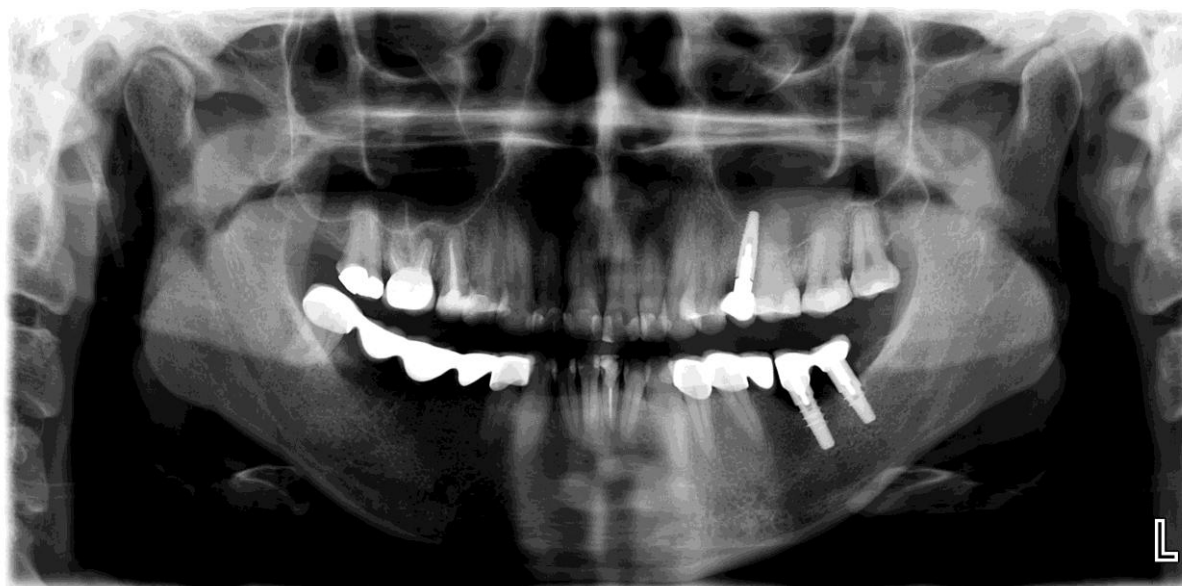


Slika 2. Ortopantomogram snimljen nakon postave dva implantata u donji lijevi kvadrant.

Preuzeto s dopuštenjem autora: Gregory W. Pyle.

2. DENTALNI IMPLANTATI I OSEOINTEGRACIJA

Dentalni implantat je nadomjestak od titana koji se ugrađuje u kost, odnosno u mandibulu ili u maksilu. Predstavlja zamjenu za prirodni korijen zuba te se nakon odgovarajuće oseointegracije opskrbljuje krunicom ili mostom (slika 3). Implantat mora biti biokemijski indiferentan, inertan električki i magnetski te biološki tolerantan (3). Kada se kaže da mora biti biokemijski indiferentan misli se da ni na jedan način ne smije djelovati na organizam i da treba ostati nepromijenjen u tkivu. Nadalje, ne smije stvarati galvansku struju ni magnetsko polje, odnosno mora biti inertan električki i magnetski te posljednje, ne smije izazvati reakciju antigen-protutijelo, tj. mora biti biološki tolerantan. Oseointegraciju po prvi puta opisuje anatom Per-Ingvar Brånemark 60-ih godina prošlog stoljeća. Ona predstavlja izravnu funkcijsku i strukturnu vezu kosti i površine opterećenog dentalnog implantata (4).



Slika 3. Implantati opskrbljeni nadomjescima. Preuzeto s dopuštenjem autora: Kristina Radolović.

2.1. Brånemarkovi implantati i današnji implantati

Prije 50-ak godina Brånemarkovi se implantati počinju ugrađivati pacijentima. Za razliku od današnjih implantata, Brånemarkovi implantati bili su glatki u obliku vijka od čistog titana bez specifičnih površinskih modifikacija. Danas se upotrebljavaju vijčani implantati hrapavih površina (slika 4). Broj navoja utječe na mehaničku stabilnost implantata na način da što je veći broj navoja to je veća i površina implantata, a posljedično je omogućena bolja mehanička stabilnost u kosti. Istraživanja pokazuju da veći stupanj oseointegracije pokazuju implantati s hrapavijom površinom, koji također ubrzavaju cijeljenje kosti (5). Hrapavost površine može se dobiti jetkanjem površine implantata, nanošenjem hidroksiapatita, nanošenjem titan-plazme ili nanošenjem fluora na površinu implantata. Fluor ubrzava vrijeme oseointegracije i djeluje oseostimulirajuće. Hrapavošću se površina implantata poveća šest do deset puta (4).

Kada je riječ o materijalima koji se upotrebljavaju u dentalnoj implantologiji nabitnije je spomenuti titan. Općenito govoreći, u dentalnoj se implantologiji koriste aloplastični materijali. Takvi materijali umjetne su, tj. nežive tvari koje su strane ljudskom organizmu, a upotrebljavaju se u svrhu nadomještanja određenog defekta. Od aloplastičnih materijala u dentalnoj se implantologiji koriste kovine (titan i njegove slitine, specijalni čelik, kobalt-krom-molibden, tantal) i keramika (aluminij-oksidi-keramika, hidroksiapatit-keramika, kalcij-fosfat-keramika, staklo-keramika, tri-kalcij-fosfat-keramika). Sposobnost materijala da ne djeluje alergijski, citotoksično i kancerogeno naziva se biokompatibilnost. S obzirom na biokompatibilnost, razlikujemo materijale koji su bioreaktivni, bioinertni i biotolerantni (4). Neke keramike bioreaktivni su materijali, titan je bioinertan, dok je krom-kobalt-molibden biotolerantan. Glede mehaničke kakvoće, najslabija je keramika, a najbolje su slitine kobalta-kroma-molibdena. Danas se najčešće koristi titan koji je prihvatljiv i u smislu mehaničke kakvoće, ali i u smislu biokompatibilnosti. Iako je titan inertan prema biološkoj sredini, zbog sposobnosti brze oksidacije ovog materijala, stvaraju se uvjeti za oseointegraciju. Mehanizam oseointegracije temelji se na vezivanju nekoliko vrsta titan-oksida s proteinima i kolagenom biološke sredine (4). Za razliku od titanskih implantata, keramički su implantati, zbog izmjene kalcijevih i fosfatnih iona s okolnom kosti u oba smjera, najprihvatljiviji u smislu biokompatibilnosti i oseointegracije. Iako posjeduju sposobnost izmjene iona s okolnom kosti, što je temeljni mehanizam oseointegracije, oni se danas ne koriste zbog slabe mehaničke kakvoće.



Slika 4. Vijčani implantati. Preuzeto s dopuštenjem autora: Marko Granić.

2.2. Kvaliteta kosti i stabilnost implantata

Razlikuju se četiri skupine kosti kada se govori o njenoj kvaliteti. Opće je poznato da se kost sastoji od kompaktnog i spongioznog dijela. Prva skupina sadržava veći udio kompaktne kosti, dok četvrta skupina sadržava, upravo suprotno, veći udio spongiozne kosti. Stabilnost implantata dijelimo u primarnu, sekundarnu i tercijarnu. Primarna, tj. mehanička stabilnost nastupa neposredno nakon postavljanja implantata. Što je kost kompaktnija to će primarna stabilnost biti veća. Sekundarna, tj. biološka stabilnost nastaje nakon uspostavljanja čvrste veze između kosti i implantata. Tercijalna će stabilnost nastupiti tek nakon funkcionalne integracije i nakon postavljanja krunica ili mostova, tj. nakon opterećenja dentalnog implantata.

Kao što je već rečeno, u prvoj skupini prevladava udio kompaktne kosti što znači da će primarna stabilnost biti visoka, dok će sekundarna stabilnost biti slabije izražena zbog nedovoljno bogate krvne opskrbe. U četvrtoj skupini prevladava udio spongioze pa će tako sekundarna, tj. biološka stabilnost biti visoka, dok će primarna biti niska. Ugradnja implantata bit će uspješnija što je veća primarna stabilnost, odnosno što je kost kompaktnija (5). Isto tako, istraživanja pokazuju da će i u kosti koja sadrži veći udio spongioze doći do oseointegracije uz pomoć sekundarne stabilnosti (5). Ukoliko implantaciju izvršavamo u kosti koja nema odgovarajuću kvalitetu, koristimo što duže implantate i sa što kasnijim opterećenjem.

2.3. Od implantacije do oseointegracije

Krvni ugrušak posljedica je kratkotrajnog krvarenja nakon ugradnje implantata u prethodno pripremljeno ležište. Nekoliko dana nakon stvaranja koaguluma dolazi do lučenja medijatora upale i stvaranja granulacijskoga tkiva. Čimbenik rasta najbitniji je medijator upale koji potiče fibroplaziju. On potiče i stvaranje privremenog vezivnog tkiva, u kojem se nalaze nediferencirane stanice koje se kasnije diferenciraju u osteoblaste koji stvaraju vlaknastu kost. Nakon nekog vremena vlaknasta kost zamijenit će se lamelarnom kosti. Upravo ta, lamelarna kost, može podnijeti velika opterećenja.

U maksili treba proći šest mjeseci od implantacije do kraja oseointegracije, dok je to vrijeme u mandibuli kraće i iznosi četiri mjeseca (5).

2.3.1. Preopterećenost implantata u fazi oseointegracije

Tek nakon uspostave stabilnosti implantat se može opteretiti. Ukoliko preopteretimo implantat u fazi oseointegracije, dolazi do pomicanja implantata i gubitka veze između implantata i kosti (5). Tkivo će na djelovanje jakih sila odgovoriti stvaranjem vezivnog tkiva te će implantoprotetska terapija biti neuspješna.

2.3.2. Preopterećenost implantata nakon uspostavljanja oseointegracije

Ukoliko preopteretimo implantat kod kojeg je već uspostavljena oseointegracija, tkivo će reagirati resorpcijom kosti (5). Od iznimne je važnosti na vrijeme prepoznati resorpciju koja se, ukoliko je prepoznata na vrijeme, može uspješno liječiti. Jedan od glavnih kriterija uspješne implantacije je srednji gubitak marginalne kosti manji od 0.2 mm godišnje, jednu godinu nakon implantacije (6).

3. VITAMIN D

Vitamin D ili kalciferol nerijetko se naziva i vitamin sunca. Za razliku od prošlih vremena, kada su mnoga djeca bolovala od rahitisa, danas se zna da je upravo vitamin D, tj. antirahitični vitamin zaslužan za sprječavanje i liječenje rahitisa. Netopiv je u vodi, ali se zato otapa u alkoholu, eteru, kloroformu i u biljnim uljima. Pronalazimo ga u ribi (srdele, bakalari, skuša, tuna, losos, haringa), ulju iz jetre bakalara i drugih masnih riba, plodovima mora, goveđoj jetri, gljivama shiitake i žumanjku jajeta.

Općenito, vitamini su tvari koje se ne mogu sintetizirati u organizmu u dovoljnim količinama, pa ih se zato mora unijeti hranom. Te su tvari neophodne za djelovanje fizioloških procesa. No, kako bismo dobili dovoljne količine vitamina D najsigurniji je način izlaganje sunčevoj svjetlosti. Pri optimalnim uvjetima naša koža sintetizira 10 000 – 20 000 IU vitamina D, tj. kolekalciferola u 30 minuta (7). Iako se, još od davnina, kolekalciferol svrstava među vitamine, njegova strukturna i funkcionalna obilježja upućuju da se radi o hormonu.

Premda su uloge vitamina D višestruke, zanimljivo je da se o njemu ne govori mnogo. Budući da je on u potpunosti besplatan, farmaceutska industrija nema koristi od njegove pretjerane propagande. Isto tako, danas kada postoji veliki porast incidencije melanoma, proizvođači krema zarađuju ogromne količine novca. Oni, dakako, ne govore o važnosti vitamina D jer bi to zasigurno smanjilo njihov profit. Upotreba krema za zaštitu od sunca sa zaštitnim faktorom 30 smanjuje sintezu vitamina D za više od 95% (1). Jedna se zanimljivost odnosi na mjesto stanovanja. Oni ljudi koji žive dalje od ekvatora trebaju dulje biti izloženi suncu kako bi dobili dovoljne količine vitamina sunca. Vjeruje se da je stvaranje vitamina D u koži tijekom zimskih mjeseci na mjestima sjeverno od 40. paralele neadekvatno (1). Interesantno je spomenuti kako tamnoplete osobe moraju biti izložene suncu 3 do 5 puta dulje da bi se proizvela jednaka količina vitamina D kao kod osoba svijetle puti (8). Prvenstveno, vitamin D održava homeostazu i konstantnu koncentraciju fosfata i kalcija u plazmi te potiče njihovu apsorpciju iz probavnog trakta. Ukoliko u organizmu nedostaje vitamin D, dodaci prehrani s kalcijem su beskorisni jer ne postoji dovoljna količina vitamina D koja bi potaknula apsorpciju. Nadalje, vrlo je učinkovit u razvoju djeteta te, kao što mu samo ime kaže, sprječava nastanak rahitisa. Ukoliko se nedostatak vitamina D javi u djetinjstvu uzrokovat će rahitis, a u odraslih osteomalaciju (9). Neminovno je spomenuti kako jača kosti i zube, čineći ih zdravijima.

Bitno je naglasiti da tijelo samo regulira proces stvaranja vitamina D iz sunčevih zraka te ga stvara onoliko koliko mu je potrebno. Upravo zbog te činjenice, razumljivo je da je vrlo teško predozirati se vitaminom D. Hipervitaminoze obilježava hiperkalcemija i hiperkalciurija. Akutni učinci koji se javljaju jesu glavobolja, slabost, proljev, povraćanje, poliurija, polidipsija. Nedostatak vitamina D dovest će do nedovoljne resorpcije kalcija i fosfata te zbog hipokalcemije može nastati mišićna slabosti, tetanija. U odraslih se taj poremećaj očituje osteomalacijom, a u djece rahitisom. Istraživanja pokazuju da se u 40 – 50% populacije nalazi nedostatak koncentracija vitamina D u krvi (10). Razni su faktori koji mogu dovesti do nedostatka ili smanjenog stvaranja vitamina D, a to su:

1. nedovoljno unošenje vitamina D hranom, tj. prehrana koja ne sadrži dovoljne količine vitamina D; takva prehrana može biti povezana sa odabirom pojedinca, npr. veganstvo ili je povezana sa alergijom, npr. intolerancija na laktozu
2. poremećaji apsorpcije vitamina D koji se mogu javiti kod bolesti probavnih organa, gušterače, žučnih putova ili nakon nekih kirurških zahvata na probavnim organima
3. nedovoljno izlaganje sunčevim zrakama tijekom dugog perioda
4. poremećaj metabolizma vitamina D kada postoje funkcionalna oštećenja jetre i bubrega (11).

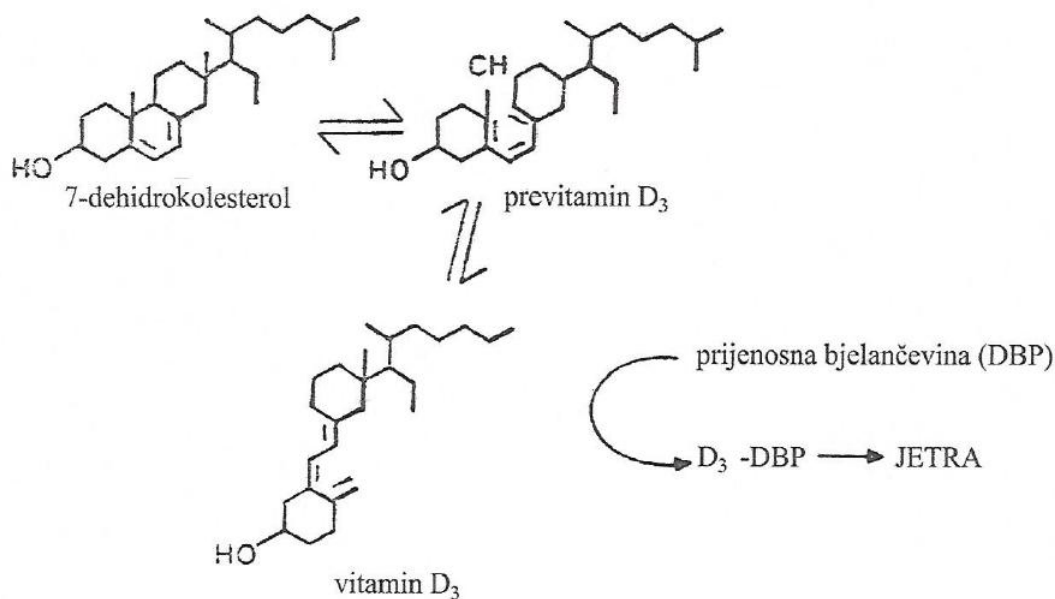
Populacijske skupine kod kojih se može očekivati pojava nedostatka vitamina D su sljedeće: osobe koje nose zaštitnu odjeću, rijetko se izlažu suncu i rabe sredstva za zaštitu od sunca, pretili osobe, one tamne puti, institucionalno smještene osobe, hospitalizirani bolesnici, osobe koje uzimaju lijekove koji utječu na metabolizam vitamina D, trudnice te osobe starije životne dobi. Pretili osobe imaju na raspolaganju manje količine slobodnog vitamina D zbog toga što se vitamin D pohranjuje u masnome tkivu, dok je kod trudnica i dojilja, zbog povećanih potreba povećan i rizik za nastanak hipovitaminoze (8). Osobe starije životne dobi nedovoljno se izlažu suncu, a i sposobnost stvaranja vitamina D u koži im je smanjena te se smatra da osobe od 70 godina i više, imaju samo jednu trećinu sposobnosti da stvore vitamin D od sposobnosti koju imaju 20-godišnje osobe (12). Niske koncentracije vitamina D u krvi očekuju se kod osoba koje boluju od osteoporoze, autoimunih bolesti, endokrinih, neuroloških, zloćudnih, psihijatrijskih bolesti, malapsorpcije različite etiologije, akutnih i kroničnih bolesti bubrega i jetre. U novijim istraživanjima otkriveno je da se s niskim koncentracijama vitamina D povezuje i propadanje kognitivnih funkcija u osoba starije životne dobi, međutim za sada ne postoje dokazi da davanje nadomjesne terapije to može poboljšati (13).

Razlikujemo dva oblika vitamina D, a to su vitamin D₂ i vitamin D₃. U biljnim se izvorima nalazi vitamin D₂, dok se u ljudi i sisavaca stvara vitamin D₃. Ergokalciferol ili vitamin D₂ sintetski je stvoren ultraljubičastim zračenjem sterola ergosterola (14). Kolekalciferol ili vitamin D₃ prirodan je oblik vitamina D i nastaje izlaganjem prekursora 7-dehidrokolesterola ultraljubičastim zrakama. Prekursor se nalazi u koži.

3.1. Metabolizam vitamina D

Još 1965. godine predložen je novi model o načinu djelovanja vitamina D. On se temelji na činjenici da su kemijska struktura i način djelovanja vitamina D istovjetni drugim steroidnim hormonima, kao što su progesteron, estradiol, aldosteron, hidrokortizon (15).

Vitamin D se sintetizira u koži, iz 7-dehidrokolesterola, odnosno iz endogenog kolesterola, pod utjecajem ultraljubičastog zračenja. Produkt ultraljubičaste fotolize je previtamin D₃, a u krvnom je optoku prisutan samo vitamin D₃ koji se veže za prijenosnu bjelančevinu i dolazi u jetru (slika 5). Taj se vitamin metabolizira u 25-hidroksivitamin D₃ (25-OH-D₃) u jetri, a zatim se u bubrezima pretvara u 1,25-dihidroksivitamin D₃ (1,25-(OH)₂-D₃), tj. u aktivni oblik kalcitriol i u 24,25-dihidroksivitamin D₃ (24,25-(OH)₂-D₃).



Slika 5. Biogeneza vitamina D u koži. Preuzeto s dopuštenjem autora: Čedo Bagi.

3.1.1. Biogeneza vitamina D u koži

U najvećem organu ljudskog tijela, koži, nalazi se velika količina 7-dehidrokolesterola, tj. prijelaznog oblika u stvaranju kolesterola. Ultraljubičastom fotolizom nastaje previtamin D₃. On je u ravnoteži s vitaminom D₃, a za uspostavljanje te ravnoteže na tjelesnoj temperaturi potrebno je između 24 i 36 sati (14). Rezultat je 4% previtamina D₃ i 96% vitamina D₃ (14). Jedino je vitamin D₃ prisutan u krvnom optoku zbog toga što se on veže za bjelančevinu nosač i tako dolazi u jetru. Bilo da se radi o vitaminu koji je stvoren u koži ili je apsorbiran iz probavnog sustava, vitamin D₃ će uvijek doći do jetre (16). U prošlosti se nije moglo točno utvrditi koliko je potrebno izlagati se sunčevim zrakama da bi koža stvorila određenu količinu vitamina D. Danas se vjeruje da naša koža, pri optimalnim uvjetima, sintetizira 10 000 – 20 000 IU vitamina D u 30 minuta (7). Vjeruje se da je sposobnost apsorpcije vitamina D u čovjeka slična kao i u štakora, tj. da iznosi 75 – 80% (17). Apsorpcija vitamina D se najvećim dijelom zbiva u tankome crijevu gdje sa žučnim solima vitamin D stvara micelle te putem

limfnih žila, u obliku hilomikrona, dolazi u portalni krvotok. Masno tkivo je glavno mjesto pohrane vitamina D u tijelu (18).

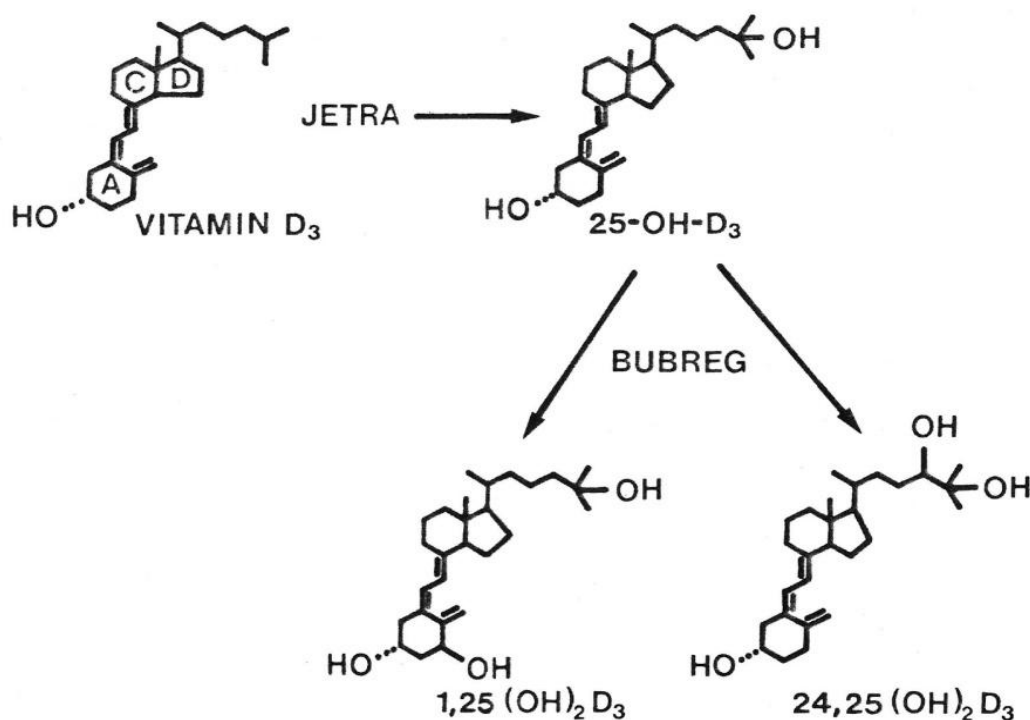
3.1.2. Hidroksilacija vitamina D u jetri

Metabolizam vitamina D prolazi kroz proces 25-hidroksilacije koja se zbiva u većoj mjeri u jetri, ali se događa i u bubrezima i u crijevima (19). U jetri se hidroksilacija odvija u mikrosomima i mitohondrijima. Na endoplazmatskom retikulumu u mikrosomima nalaze se 25-hidroksilaze za čije je djelovanje od neizmjerne važnosti prisutstvo fosfonukleotida, citoplazmatskog činitelja i molekularnog kisika (19). Davanjem vitamina D taj se sustav može suprimirati, a čine ga dvije komponente, flavoproteini i citokrom P-450 (20). U mitohondrijima jetre odvija se druga hidroksilacija, a taj je sustav, kojeg čine tri komponente i koji nije specifičan samo za vitamin D₃ nego hidroksilira i kolesterol, moguće otopiti i rekonstruirati (21). U fiziološkim uvjetima takav sustav nije aktivan. On se aktivira jedino kada je koncentracija vitamina D povećana. U enterohepatičnom krvnom optoku, zajedno sa žučnim solima, resorbira se najviše 25-hidroksivitamina D₃. Iako u puno manjoj količini, nakuplja se i u bubregu, kostima, crijevu i mišićima. Prije nabrojana tkiva sadrže bjelančevine s izrazito velikom lakoćom prihvaćanja za 25-OH-D₃ (19). U fiziološkim uvjetima 25-hidroksivitamin D₃ nema direktan utjecaj niti na jedan ciljni organ te prije djelovanja zahtijeva dodatnu aktivaciju (22).

3.1.3. Hidroksilacija 25-hidroksivitamina D₃ u bubregu

Glavni metabolit vitamina D u krvi je 25-OH-D₃, a njegova koncentracija iznosi 15 – 30 ng/ml, zatim metabolit 24,25-(OH)₂-D₃ s koncentracijom 1 – 3 ng/ml i metabolit 1,25-(OH)₂-D₃ čija je koncentracija 30 – 40 pg/ml (15). Bubrezi stvaraju biološki aktivne forme vitamina D₃, a to su metaboliti 24,25-(OH)₂-D₃ i 1,25-(OH)₂-D₃ (slika 6). Nakon metaboličke pretvorbe vitamina D₃ u 25-OH-D₃ pomoću enzima iz mikrosoma i mitohondrija jetre, taj cirkulirajući oblik seko-steroida supstrat je za bubrežnu 25-OH-D₃-1-hidroksilazu, tj. za 25-OH-D₃-24-hidroksilazu (19). U stanicama proksimalnih zavijenih kanalića, a možda i u stanicama glomerula, nalazi se enzim 1-hidroksilaza koji ima tri sastavna dijela, a oni zajednički djeluju kao monooksigenaza. Za razliku od hepatektomije koja 25-hidroksilaciju reducira za 80 do 90%, nefrektomija u potpunosti eliminira produkciju 1,25-(OH)₂-D₃ (23). U crijevu, bubregu,

kosti, a možda i u hrskavici nalaze se enzimi 24-hidroksilaze (24). Aktivacija tih enzima događa se kada u organizmu postoji dovoljno kalcija, uz dodatak D vitamina te nastaju dva oblika 24,25-(OH)₂-D₃, a to su 24S,25-(OH)₂-D₃ i 24R,25-(OH)₂-D₃. Metabolit 1,25-(OH)₂-D₃ djeluje na enzim 24-hidroksilazu aktivacijom, dok paratiroidni hormon djeluje supresijom (25). Metabolit 24,25-dihidroksivitamin D₃ koji je otkriven 1972. godine, po značenju je drugi metabolit vitamina D u čovjeka (26). Metabolit 24,25-dihidroksivitamin D₃ dalje će se aktivirati u bubregu, hidroksilacijom, u 1,24,25-trihidroksikalciferol.



Slika 6. Metabolizam vitamina D₃. Preuzeto s dopuštenjem autora: Čedo Bagi.

3.2. Djelovanje vitamina D

Djelovanje vitamina D očituje se u mnogim organima, kao što su kosti, crijeva, bubrezi, imunološki sustav, paratiroidne žlijezde (27). U crijevima će vitamin D djelovati tako što će pojačavati apsorpciju kalcija i fosfata, dok će u bubrezima uzrokovati reapsorpciju u kanalici. On isto tako potiče antitumorsku i imunološku aktivnost te sprječava lučenje paratiroidnog hormona (PTH). U kostima, vitamin D djeluje na osteoblaste tako da ih potiče na sintezu većih količina alkalne fosfataze i osteokalcina. Godine 1972. identificiran je

metabolit 1,25-(OH)₂-D₃ (28). Dokazano je da se taj metabolit nalazi u stanicama crijevnih kripti gdje omogućuje prijenos kalcija te u jezgrama sluznice crijevnih resica (19). Za razliku od metabolita 1,25-(OH)₂-D₃, metabolit 25-(OH)-D₃ ima 1000 do 5000 puta manju sposobnost vezivanja za proteinske nosače te je iz tog razloga aktivnost metabolita 1,25-(OH)₂-D₃ toliko puta jača (14).

3.2.1. Djelovanje 1,25-hidroksivitamina D₃ na kost

Odrastao čovjek ima 500 do 600 grama fosfora i oko 1200 grama kalcija (14). Približno 90% vrijednosti fosfatnih i kalcijevih iona nalazimo u obliku kristala hidroksiapatita u kosti, dok u staničnim dijelovima i izvanstaničnim tekućinama nalazimo ostatak (14). Koštano tkivo je golem spremnik kalcija i fosfora te se u koštanom sutavu tijekom cijeloga života odvijaju procesi remodelacije. Metabolička je funkcija kostura važna za kalcij, fosfor i druge ionske sastojke tjelesnih izvanstaničnih tekućina, dok je mehanička i potporna funkcija kostura povezana s motorikom i zaštitom organizma. U kostima su pronađeni receptori za metabolit 1,25-(OH)₂-D₃ u osteoblastima, osteocitima, nisu nađeni u osteoklastima te nije siguran njihov nalaz u hondroblastima (19). Reisz ističe da u stanjima kada u organizmu postoji manjak kalcija i fosfora zbog neprikladne prehrane, metabolit 1,25-(OH)₂-D₃ djeluje tako što povećava apsorpciju kalcija u crijevnim resicama, a višak odlaže u tkiva u kojima je kalcij potreban, pa tako i u kost (19).

3.3. Fiziološko značenje vitamina D

Primarna uloga vitamina D je održavanje homeostaze i konstantne koncentracije fosfata i kalcija u plazmi. On potiče resorpciju kalcija i fosfata iz probavnog trakta. Ukoliko je intestinalna apsorpcija nedovoljna, vitamin D dovodi do smanjenog izlučivanja kalcija i fosfata putem bubrega i do njihove povećane mobilizacije iz kostiju. Visoka koncentracija kalcija inhibira lučenje paratiroidnog hormona, a niska ga stimulira (29).

Jedno od bitnih značenja vitamina D je svakako modelacija i remodelacija kosti, a pomanjkanje tog vitamina izazvat će manjkavost u enhondralnoj kalcifikaciji i mineralizaciji kosti (30). Dobro je poznato da se pomanjkanje vitamina D u odraslih očituje kao osteomalacija, a u djece se javlja rahitis. U osteomalaciji je proces koštane remodelacije

prekinut i produljeno je vrijeme koje je potrebno za remodelaciju. Prirodno vrijeme potrebno za remodelaciju je četiri mjeseca, a uz manjak vitamina D to vrijeme iznosi dvije godine (30).

3.4. Preporučene koncentracije vitamina D u krvi

Koncentracija 25-hidroksivitamina D (25-OH D) koristi se za određivanje statusa vitamina D. Poluvijek 25-OH D u krvotoku je 2 tjedna (1). U tablici 1. navedene su preporučene koncentracije 25-OH D u krvi za dijagnozu nedostatka i poželjnih vrijednosti vitamina D. Koncentracija niža od 75 nmol/L ukazuje na manjak ili insuficijenciju, tj. hipovitaminozu vitamina D, dok koncentracije niže od 50 nmol/L upućuju na nedostatak ili deficit vitamina D (1). Općenito, koncentracije 25-hidroksivitamina D od 75 do 150 nmol/L su poželjne u populaciji, dok one niže od 50 nmol/L nisu dovoljne za zdravlje muskuloskeletnog sustava (31). Kada je koncentracija vitamina D u krvi iznad 75 nmol/L postiže se maksimalna intestinalna apsorpcija kalcija (32). Kod koncentracije 25-OH D niže od 77 nmol/L luči se pojačano paratiroidni hormon, a pojačano je lučenje pokazatelj insuficijencije vitamina D (33). Hipervitaminoza, tj. suvišak vitamina D nastaje kada je koncentracija 25-OH D viša od 250 nmol/L i uz hiperkalcemiju, a kod koncentracije 25-OH D veće od 375 nmol/L, primjećuju se toksični učinci (34). Postoje preporuke koje ukazuju na to da je poželjna koncentracija u osoba starije životne dobi veća od 75 nmol/L kako bi se smanjio rizik od padova i prijeloma, a te se preporuke temelje na smjernicama the National Osteoporosis Foundation, the American Geriatric Society, the Endocrine Society i the International Osteoporosis Foundation (8).

Tablica 1. Preporučene koncentracije 25-OH D u krvi za dijagnozu nedostatka i poželjnih vrijednosti vitamina D. Preuzeto s dopuštenjem autora: Darija Vranešić Bender.

Preporučene koncentracije 25-OH D u krvi za dijagnozu nedostatka i poželjnih vrijednosti vitamina D		
25-OH D (nmol/L)	25-OH D (ng/mL)	Tumačenje
< 30 nmol/L	< 10 ng/mL	Teški nedostatak vitamina D
< 50 nmol/L	< 20 ng/mL	Nedostatak, tj. deficit vitamina D
< 75 nmol/L	< 30 ng/mL	Manjak, tj. insuficijencija vitamina D
≥ 75 nmol/L	≥ 30 ng/mL	Aдекватna razina vitamina D
100 – 125 nmol/L	40 – 50 ng/mL	Potencijalno povoljni učinci kod malignih bolesti
> 250 nmol/L	> 100 ng/mL	Suvišak vitamina D
> 375 nmol/L	> 150 ng/mL	Intoksikacija

Kod pretvaranja ng/mL u nmol/L množimo sa 2.495. Intoksikaciju koja nastupa kada je koncentracija veća od 375 nmol/L te suvišak vitamina D koji se javlja kada je koncentracija 25-OH D u krvi veća od 250nmol/L, potrebno je pratiti individualno mjerenjem koncentracije fosfata, kalcija, PTH i 25-OH D.

3.5. Indikacije za određivanje koncentracije 25-hidroksivitamina D u krvi

Prema smjernicama Royal College of Pathologists of Australasia i Hollicku i suradnicima, preporuka je da se mjerenje 25-OH D vrši samo kod onih osoba u kojih su prisutni rizični čimbenici (8). Zdravim ljudima bez rizičnih čimbenika nije potrebno mjeriti koncentracije 25-OH D u krvi. Tri mjeseca nakon što se započne s liječenjem pripravcima vitamina D ponovno se određuje koncentracija 25-OH D u krvi. Kontrolno mjerenje važno je kod osoba koje su uz vitamin D i na terapiji bisfosfonatima, kod osoba s rizikom od prijeloma kuka te pri liječenju

visokim dozama vitamina D. Istraživanja pokazuju da su koncentracije 25-hidroksivitamina D niže u zimskim mjesecima, od studenog do ožujka, a više u ljetnim mjesecima, od travnja do listopada (35). Upravo zbog toga preporuka je da se osobe koje spadaju u rizičnu skupinu za nastanak hipovitaminoze D, podvrgnu mjerenju koncentracije 25-OH D. U tablici 2. navedene su indikacije za mjerenje koncentracije 25-OH D u krvi.

Tablica 2. Čimbenici rizika od razvoja nedostatka vitamina D u odraslih. Indikacije za određivanje koncentracije 25-OH D u krvi. Preuzeto s dopuštenjem autora: Darija Vranešić Bender.

Čimbenici rizika od razvoja nedostatka vitamina D u odraslih	
1.	Znakovi, simptomi i/ili planirana terapija rahitisa, osteoporoze ili osteomalacije
2.	Povišena aktivnost alkalne fosfataze uz normalne vrijednosti krvnih pokazatelja funkcije jetre
3.	Malapsorpcija, npr. cistična fibroza, upalna bolest crijeva, sindrom kratkog crijeva, barijatrijski zahvat, radijacijski enteritis, neliječena celijakija
4.	Hiperparatiroidizam, hipokalcemija ili hiperkalcemija, hipofosfatemija
5.	Učestala uporaba zaštitnih sredstava za sunce
6.	Tamna put ili dugotrajno izbjegavanje/nemogućnost izlaganja sunčevu svjetlu
7.	Bolesnici s kroničnim bubrežnim bolestima, klirens kreatinina manji od 65 ml/min i bolesnici s bubrežnim presatkom
8.	Primjena lijekova koji utječu na sniženje koncentracije 25-OH D u krvi, npr. glukokortikoidi, antimikotici i antiepileptici
9.	Trudnoća i dojenje
10.	Zatajenje jetrene funkcije
11.	Pretilost (indeks tjelesne mase > 30)
12.	Neke vrste limfoma
13.	Starija životna dob, više od 50 godina, osobito s anamnestičkim podatkom padova i prijeloma
14.	Granulomatozne bolesti: tuberkuloza, sarkoidoza, kokcidioza, berilioza, histoplazmoza

3.6. Interakcije, kontraindikacije i nuspojave primjene vitamina D

Zna se da vitamin D može interferirati s pojedinim vrstama lijekova. Primjena dodataka vitamina D može smanjiti djelovanje antiaritmika, npr. blokatora kalcijevih kanala i antikoagulanata. Isto tako, treba se paziti prilikom primjene vitamina D zajedno s antihiperглиkemicima i antihipertenzivima jer vitamin D utječe na razinu glukoze u krvi i vrijednosti krvnog tlaka. Ukoliko se kombinira vitamin D sa sukralfatima i antacidima, tj. s preparatima koji sadržavaju aluminij i magnezij postoji mogućnost nastanka toksičnog učinka zbog pretjeranog nakupljanja tih minerala. Statini i tiazidni diuretici jesu lijekovi koji mogu povisiti razinu vitamina D, a kad se kombiniraju s dodacima kalcija i vitaminom D mogu uzrokovati hiperkalcemiju u osoba s hiperparatiroidizmom, u starijoj populaciji te u osoba s bubrežnom disfunkcijom (36). No, najnovija istraživanja nisu uspjela dokazati povezanost između primjene statina i koncentracije vitamina D (37). Antikonvulzivi, pripravci na bazi mineralnih ulja te sekvestrati žučnih kiselina mogu sniziti koncentraciju vitamina D (38). Za sada ne postoji nijedan lijek kojeg je kontraindicirano primjenjivati istodobno s pripravkom vitamina D. Primjena vitamina D₃ ne preporučuje se kod bolesnika s teškim zatajenjem jetre, kod bolesnika sa zatajenjem bubrega, zatim kod teških oblika malapsorpcije, u bolesnika s prirođenim metaboličkim bolestima, u bolesnika nakon barijatrijske kirurgije, kod dugotrajne primjene glukokortikoida te kod osoba starije životne dobi s renalnom insuficijencijom. U tim se stanjima, umjesto vitamina D₃ čija je primjena nedjelotvorna, primjenjuje kalcitriol, tj. aktivni oblik vitamina D ili analozi vitamina D. Ukoliko postoji pretjerani peroralni unos vitamina D može doći do suviška vitamina D. Prve posljedice intoksikacije koje se pojavljuju jesu hiperkalcemija i hiperkalcemija. Nakon unosa od 50 000 do 100 000 IU na dan tijekom najmanje mjesec dana može doći do hipervitaminoze D (39). Intoksikacija nastaje kada su razine 25-OH D u krvi veće od 375 nmol/L. Razlikujemo akutnu i kroničnu intoksikaciju. Akutna će se manifestirati kao klinička slika hiperkalcemije, odnosno kao konfuzija, polidipsija, mučnina, poliurija, mišićna slabost i povraćanje, dok se kronična manifestira kao demineralizacija kosti i nefrokalcinoza.

3.7. Mjerenje 25-hidroksivitamina D

Kada se govori o metodama mjerenja 25-OH D, zlatni standard predstavlja tekućinska kromatografija tandemski masena spektrometrija ili na engleskome liquid chromatography tandem mass spectrometry (40). Komercijalne metode temelje se na načelu metoda s ligandima. Kod takve metode reakcijska smjesa sadržava protutijelo na dio molekule 25-hidroksivitamina D. Važno je da su metode koje koristimo u mjerenju koncentracije 25-OH D usklađene prema Programu standardizacije vitamina D. Bez obzira na standardizaciju metoda, i dalje se pojavljuje razlika u rezultatima između laboratorija, metoda i proizvođača. Kako bi se izbjegle razlike u rezultatima preporuka je da se mjerenja provode u istom laboratoriju.

3.8. Preventivna primjena vitamina D

Suvremene preporuke američkog Instituta za medicinu preporučuju unos od:

1. 400 IJ vitamina D na dan kod djece do 1 godine starosti
2. 600 IJ vitamina D na dan za osobe u dobi od 1 do 70 godina
3. 800 IJ vitamina D na dan za starije od 70 godina (9).

U tablici 3. prikazane su preporuke za preventivnu primjenu vitamina D u općoj populaciji i u bolesnika s rizikom od nedostatka vitamina D. Nažalost, danas se procjenjuje da više od milijarde ljudi diljem svijeta ima niske koncentracije vitamina D (8). Zanimljivo je da je neizlaganje suncu najčešći razlog nedostatka vitamina D (41).

Tablica 3. Preporuke za preventivnu primjenu vitamina D. Preuzeto s dopuštenjem autora:
Darija Vranešić Bender.

	Prilagođene preporuke Institute of Medicine za opću populaciju		Prilagođene preporuke Endocrine Practice Guidelines Committee za bolesnike s rizikom od nedostatka vitamina D	
Dobna skupina	Preporučeni dnevni unos	Dopuštena gornja granica unosa	Preporučeni dnevni unos	Dopuštena gornja granica unosa
Muškarci i žene, > 18 god.	600 IJ	4000 IJ	1500 – 2000 IJ	4000 IJ
Muškarci i žene, > 70 god.	800 IJ	4000 IJ	1500 – 2000 IJ	4000 IJ
Trudnoća i laktacija	600 IJ	4000 IJ	1500 – 2000 IJ	4000 IJ
Pretilost	-	-	2 – 3 puta više od preporuka za pojedinu životnu dob	4000 IJ

3.9. Liječenje vitaminom D

Nedostatak vitamina D uspješno se liječi pripravcima vitamina D. Može se izračunati da će se za svakih 100 IJ vitamina D₃ koncentracija 25-OH D u krvi povisiti za 1.75 – 2.5 nmol/L (42). Primjena vitamina D je sigurna i nema potrebe za brigu o mogućoj intoksikaciji. Istraživanja su pokazala da doza od 50 000 IJ na dan koja se upotrebljava nekoliko mjeseci može dovesti do intoksikacije (43).

U liječenju mnogih upalnih bolesti koriste se glukokortikoidi. Oni su poznati po svojim imunosupresivnim i protuupalnim svojstvima. Jedna od najvažnijih nuspojava njihove primjene je osteoporoza izazvana glukokortikoidima (44). Glukokortikoidi inhibiraju

proliferaciju, replikaciju, diferencijaciju i povećavaju apoptozu osteoblasta i osteocita i smanjuju stvaranje kosti (45). Svim se pacijentima koji započinju s terapijom glukokortikoidima koja će trajati dulje od tri mjeseca preporučuje dodatan unos vitamina D i kalcija. Savjetuje se unos 800 – 1000 IJ vitamina D na dan te 1200 – 1500 mg kalcija na dan (1). Bisfosfonati smanjuju rizik vertebralnih fraktura u pacijenata liječenih glukokortikoidima (44).

3.10. Dijabetes i vitamin D

Razlikujemo dva tipa šećerne bolesti. Tip 1 šećerne bolesti još se naziva i šećerna bolest ovisna o inzulinu te se kod ljudi koji boluju od te bolesti inzulin uopće ne stvara ili ga se stvara jako malo. Drugi tip bolesti je šećerna bolest neovisna o inzulinu kod koje gušterača proizvodi inzulin, ali tijelo stvara otpornost na njegove učinke. Rizični čimbenik za razvoj dijabetesa tipa 2 jest pretilost. Prema nekim istraživanjima incidencija dijabetesa smanjuje se kada u ranom djetinjstvu postoji nadoknada vitamina D (46). Za primjer se može uzeti dojenčad iz Finske koja je primala najmanje 2000 IJ na dan tijekom prve godine života i kojoj je rizik od razvoja dijabetesa tipa 1 smanjen za 78% tijekom sljedećih trideset godina života (47). Kao što se nedostatak vitamina D povezuje s višom incidencijom dijabetesa tipa 1, isto se misli i za dijabetes tipa 2. Rezultati studije The Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) govore kako je pri višim koncentracijama vitamina D u krvi rizik od nastanka dijabetesa tipa 2 niži (48). Prema rezultatima istraživanja Women's Health Initiative, unos od 400 IJ na dan prenizak je jer navedena doza tijekom sedam godina nije pokazala zaštitni učinak na incidenciju dijabetesa tipa 2 (49). Nadalje, u jednoj je studiji dokazano da je unos od 4000 IJ na dan tijekom šest mjeseci prikladan da bi se smanjila inzulinska rezistencija te je utvrđeno da je optimalna koncentracija vitamina D za smanjenje inzulinske rezistencije između 80 i 119 nmol/L (50).

3.11. Osteoporoza i vitamin D

Osteoporoza je bolest koju karakterizira smanjena gustoća kosti (51). Takve kosti postaju slabe i podložne su prijelomima. Razlikujemo nekoliko tipova osteoporoze. Postmenopauzalnoj osteoporozi uzrok je manjak estrogena, a taj hormon pomaže u regulaciji ugradnje kalcija u kosti kod žena. Senilna se osteoporoza javlja kod starijih osoba, dok se

sekundarna javlja kao posljedica drugih bolesti i lijekova. Uzroci sekundarne osteoporoze mogu biti kronična bolest bubrega ili neke endokrine bolesti te lijekovi, kao npr. kortikosteroidi, barbiturati ili antiepileptici. Idiopatska juvenilna osteoporoza je izuzetno rijetka, a kao što i samo ime govori nepoznatog je uzroka. U terapiji osteoporoze danas se koriste bisfosfonati. To su lijekovi koji se u medicini upotrebljavaju od 60-ih godina 20. stoljeća (52). Osim u terapiji osteoporoze ti se lijekovi koriste i u terapiji Pagetove bolesti, hiperkalcemije te koštanog metastaziranja solidnih tumora. Za žene u postmenopauzi s osteoporozom dnevni unos kalcija trebao bi biti 800 – 1200 mg te 800 – 2000 IU vitamina D (53). Bilo bi idealno kada bi se polovica potrebe za kalcijem osigurala hranom jer se zna da su pravilna prehrana, tjelesna aktivnost te uz kalcij i unos vitamina D ključni u zaštiti od gubitka koštane mase. Vitamin D od izuzetne je važnosti u prevenciji i liječenju osteoporoze. On je bitan za apsorpciju kalcija iz crijeva, a ta je apsorpcija bitna da bi se u djetinjstvu izgradile čvrste kosti te radi očuvanja zdravlja i čvrstoće kostiju u kasnijoj životnoj dobi. Veliko istraživanje NHANES III je pokazalo pozitivnu povezanost koncentracije 25-OH D u krvi i mineralne gustoće koštane mase. U normalnim će okolnostima primjena svakih 100 IU vitamina D₃ povisiti koncentraciju u krvi za 1,75 – 2,5 nmol/L do vrijednosti 25-OH D na 100 nmol/L u krvi (54).

3.12. Hipertenzija i vitamin D

Hipertenziju možemo podijeliti na blagu, umjerenu i tešku (55). Sistolički tlak kod blage hipertenzije iznosi 140 – 159 mmHg ili dijastolički iznosi 90 – 99 mmHg. Umjerena je hipertenzija karakterizirana sistoličkim tlakom koji je 160 – 179 mmHg ili dijastoličkim 100 – 109 mmHg. Teška se opisuje sistoličkim tlakom većim od 180 mmHg ili dijastolički većim od 110 mmHg. Optimalan krvni tlak iznosi 120/80 mmHg. Na mnogim je komponentama kardiovaskularnog sustava zapaženo djelovanje vitamina D. Vitamin D regulira arterijski tlak i renin-angiotenzin-aldosteronski sustav. Nadomjesna primjena vitamina D snižava sistolički krvni tlak za 2 – 6 mmHg (1). Antihipertenzivni učinci vitamina D posebno su izraženi u osoba s nedostatkom vitamina D i povišenim krvnim tlakom (56). Prema nekoliko istraživanja, razina vitamina D značajno je niža u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom u usporedbi s kontrolnom skupinom (1). U akutni koronarni sindrom ubrajaju se nestabilna angina pectoris, infarkt miokarda sa ST elevacijom i infarkt miokarda bez ST elevacije. Iako je sigurno da poveznica između kardiovaskularnih bolesti i vitamina D postoji, za sada nisu

dostupne smjernice koje bi ukazivale na potrebne doze vitamina D kod kardioloških bolesnika. Isto vrijedi i za hipertenziju. Suglasje o terapijskoj primjeni vitamina D kod osoba koje boluju od hipertenzije ne postoji, ali se ipak sve više zagovara njegova primjena kod arterijske hipertenzije (57).

4. UTJECAJ VITAMIN D NA OSEOINTEGRACIJU DENTALNIH IMPLANTATA

Do sada su provedena brojna istraživanja koja objašnjavaju poveznicu i utjecaj vitamina D na oseointegraciju dentalnih implantata. Spominju se nadomjesci vitamina D uneseni per os ili topikalno apliciran vitamin D na površinu implantata. Kada se govori o djelovanju vitamina D u kostima važno je reći kako taj vitamin promiče stvaranje kosti na način da potiče osteoblaste na stvaranje veće količine alkalne fosfataze i osteokalcina, a manje kolagena (27). Osteokalcin je koštana bjelanjčevina čija sinteza ovisi o vitaminu K. Nadalje, vitamin D potiče pretvorbu mononuklearnih stanica u makrofage te se oni spajaju s osteoklastima i povećavaju mobilizaciju kalcija.

4.1. Uspješnost primjene vitamina D₃ na oseointegraciju implantata

Dvorak i suradnici napravili su istraživanje in vivo na 50 štakora. Sveukupno je ugrađeno 100 implantata čije su dimenzije 1 x 3 mm (58). Broj jedan odnosi se na promjer, dok trojka predstavlja dužinu implantata. Kost u koju su ugrađeni implantati je tibia. Prvu grupu činilo je 16 štakora te je kod njih bila izražena manjkavost vitamina D₃, u grupi dva nalazilo se 17 štakora sa viškom vitamina D₃, a treća je grupa sa 17 štakora predstavljala kontrolnu skupinu. Follow-up period, odnosno period praćenja bio je nakon četiri tjedna. Jasno se može zaključiti da je to relativno kratak period i da bi rezultati bili bolji i uvjerljiviji da je taj period bio nakon najmanje 12 mjeseci. Novo stvaranje kosti, na engleskome new bone formation, bilo je značajno veće kod grupe broj dva nego kod prve i treće grupe.

Zhou i suradnici proveli su in vivo istraživanje na 20 štakora kojima je ugrađeno 40 titanskih implantata u tibie. Dimenzije implantata iznosile su 1.8 x 3.5 mm (59). Grupa jedan koja je obuhvaćala 10 štakora bila je kontrolna skupina, dok je grupi dva koja je također obuhvaćala 10 štakora dodan vitamin D₃ i trigliceridi srednjeg lanca. Period praćenja bio je nakon 8 tjedana te su rezultati pokazali kako su omjer bone volume/tissue volume (BV/TV), odnosno volumen kosti/volumen tkiva i bone to implant contact (BIC), tj. kontakt kosti i implantata bili značajno veći kod grupe broj dva. Zhou i suradnici te Dvorak i suradnici u svojim istraživanjima dolaze do zaključka da je značajno bolji volumen kosti i bolja oseointegracija titanskih implantata dobivena kod onih štakora kojima je dan vitamin D₃.

Liu i suradnici koristili su u svome in vivo istraživanju 30 miševa kojima su postavili 60 titanskih implantata, 1 x 4 mm, u femur (60). Svaka se grupa sastojala od 10 miševa. Prva je

kontrolna, u drugoj su oni s kroničnom bolesti bubrega, dok je treća grupa također s oboljelima od kronične bolesti bubrega i s nadomjestkom vitamina D₃, točnije 100 ng/kg tjelesne težine. Praćenje je uslijedilo nakon dva tjedna te je u istraživanju zaključeno da je omjer BV/TV i BIC veći u trećoj grupi nego u ostalim grupama.

Još jedno in vivo istraživanje napravili su Wu i suradnici. Broj implantata koje su oni koristili nije objavljen, ali se zna da su dimenzije bile 1 x 10 mm (61). U istraživanju je sudjelovalo 30 štakora, a implantati su postavljeni u femur. Razlikovalo se pet grupa, a svaka se sastojala od 6 štakora. Prva je kontrolna, u drugoj su grupi štakori koji boluju od dijabetesa, dok je treća obuhvaćala one koji boluju od dijabetesa, ali su liječeni inzulinom. U grupi četiri su oni koji boluju od dijabetesa, a tretirani su vitaminom D₃, dok petu predstavljaju oboljeli od dijabetesa, ali liječeni inzulinom i tretirani vitaminom D₃. Praćenje je uslijedilo nakon 12 tjedana kada je ustanovljeno da je omjer BV/TV veći u grupi tri nego u grupama jedan i dva. Isto tako taj je omjer bio veći u grupi broj pet nego u drugim grupama.

Bitno je spomenuti kako su sva gore navedena istraživanja učinjena u životinja te kako i dalje ostaje upitno može li vitamin D₃ poboljšati oseointegraciju implantata kod osoba čija oralna higijena nije zadovoljavajuća, kod pušača ili kod onih starijih od 65 godina (62).

Još je jedno istraživanje koje je potvrdilo kako nedostatak vitamina D rezultira slabijom oseointegracijom. U istraživanju su korišteni cilindrični titanski implantati čiji je promjer bio 1 mm, a dužina 2 mm (63). Razlikovale su se dvije skupine implantata s obzirom na tretiranost površine. Površina jedne skupine implantata jetkana je kiselinom, dok je druga skupina modificirana pa su tako uz jetkanu površinu dodatno nanesene čestice hidroksiapatita. Implantati su postavljeni u dvije grupe štakora. Jednu su grupu činili štakori koji su u periodu od četiri tjedna bili na modificiranoj dijeti i nisu bili izloženi sunčevom svjetlu, dok su kontrolnu skupinu činili oni koji su bili izloženi suncu te su imali uravnoteženu prehranu. Prije nego su životnje žrtvovane izmjerena im je koncentracija vitamina D u krvi. Logično, one koje nisu primale adekvatne količine vitamina D, bilo hranom ili suncem, imale su smanjene koncentracije tog vitamina. Značajan gubitak oseointegracije dogodio se kod obje skupine implantata postavljenih u femur onih štakora kojima je izmjerena nedovoljna količina vitamina D u krvi.

4.2. Topikalna primjena vitamina D₃ na površinu implantata

Kada se govori o topikalnoj primjeni vitamina D₃, zanimljivo je spomenuti istraživanje Choa i suradnika. U tom su istraživanju korišteni titanski implantati, a njihove su dimenzije 3.75 x 7 mm (64). Sveukupno je korišteno 48 titanskih implantata. Mjesto postavljanja implantata bila je tibia, a sudjelovalo je 12 zečeva. Grupe su se sastojale od 6 zečeva. Prva je kontrolna, dok je druga ona u koju su ugrađeni implantati na kojima se topikalno aplicirao vitamin D₃. Praćenje je uslijedilo nakon 4 i nakon 12 tjedana. Rezultat je značajno veći BIC u grupi dva nego u prvoj grupi.

Satué i suradnici proveli su istraživanje s titanskim implantatima koji su topikalno prekriveni 7-dehidrokolestrolom (7-DHC), tj. prekursorom vitamina D (65). Iz ovog in vitro istraživanja izveden je zaključak da su implantati koji su bili prekriveni 7-DHC-om pokazali pozitivne učinke na proliferaciju i diferencijaciju osteoblasta, za razliku od onih koji nisu bili prekriveni 7-DHC-om.

Međutim, rezultati istraživanja Naitoa i suradnika, nisu pokazali razliku u BIC-u i stvaranju nove kosti oko implantata koji su topikalno tretirani vitaminom D₃ i kontrolne skupine, odnosno netretiranih implantata (66). U ovom in vivo istraživanju sudjelovalo je 12 zečeva te je korišteno 28 titanskih implantata, dimenzija 3.75 x 7 mm koji su ugrađeni u tibie. Nepostojanje razlike u oseointegraciji između tretiranih i netretiranih implantata objašnjava se činjenicom da su i tretirani i netretirani imali hrapavu površinu, a znamo da su istraživanja pokazala da veći stupanj oseointegracije ostvaruju implantati sa hrapavijom površinom (5).

4.3. Utjecaj nedostatka vitamina D na imedijatno postavljene dentalne implantate

Imedijatna implantacija je postupak ugradnje dentalnog implantata neposredno nakon ekstrakcije zuba. Izuzetno je bitno da se ekstrakcija zuba provede atraumatski te da se očuvaju zidovi alveole i učini kohleacija kako bi se eliminirao sav patološki sadržaj. Na jednom je slučaju objašnjeno što se događa kada se pacijentu s nedostatkom vitamina D imedijatno postavi implantat. Pacijent je vojnik koji je doživio traumu glave zbog detonacije improvizirane eksplozivne naprave (67). Zadobio je brojne ozljede, kao što su slomljena rebra, klavikula, femur, radijus, medijalni maleolus, pneumotoraks te zbog toga provodi 12 mjeseci u centru za rehabilitaciju. Zbog traume glave ozljeđen je i prvi desni mandibularni premolar. Dijagnosticirana je vertikalna fraktura tog zuba te je zub ekstrahiran. Imedijatno je

postavljen implantat. Nakon pet mjeseci odignut je rezanj kako bi se prikazao implantat. U međuvremenu je pacijentu postavljena dijagnoza teškog nedostatka vitamina D te su mu prepisani oralni nadomjesci vitamina D. Kada je implantat prikazan, oko njega nije postojalo upalno tkivo, ali je on bio mobilan te je izvađen. Na izvađenom implantatu bilo je vidljivo minimalno odlaganje kosti i nepotpuna oseointegracija (slika 7). Bitno je istaknuti da pacijent nije bio uživatelj alkohola, bio je nepušač te je bio motiviran za održavanje dobre oralne higijene. Sve ga te karakteristike, osim zadobivenih ozljeda, čine idealnim kandidatom za postavu implantata. Na kraju, lako se zaključuje kako je izuzetno bitno uzeti u obzir koncentraciju vitamina D onih pacijenata koji su dugo vremena proveli u bolnici ili na rehabilitaciji, a istima je planirana ugradnja implantata.



Slika 7. Izvađeni implantat s nepotpunom oseointegracijom. Preuzeto s dopuštenjem autora:

Graeme Bryce

5. KOLESTEROL I OSEOINTEGRACIJA IMPLANTATA

Višak lipoproteina male gustoće odgovoran je za slabiju oseointegraciju dentalnih implantata te za sporiji metabolizam kosti. Kolesterol se ne može prenositi krvlju jer je topiv samo u mastima, a znamo da se krv većim dijelom sastoji od vode. Upravo iz tog razloga postoje lipoproteini koji su prenosioci kolesterola i drugih masnoća u krvi. Najvažnije vrste lipoproteina su lipoproteini male gustoće (LDL) i lipoproteini velike gustoće (HDL). LDL odlažu kolesterol u tkiva i organe, dok HDL prenose prekomjeran kolesterol iz tkiva u jetru. Rezultat povišenih lipoproteina male gustoće jest smanjenje metabolizma kosti i povećan udio masnoće u kosti. Kako je već rečeno, rezultat će biti sporiji rast kosti i slabija oseointegracija. Još je 1985. godine Per-Ingvar Brånemark rekao: „When I see a yellow bone, I cancel the transplant!” (68). Danas shvaćamo da je želio upozoriti na kolesterol, tj. na lipoprotein male gustoće koji je zajedno s vitaminom D zanemareni biološki faktor rizika u implantologiji. Uzimanje vitamina D u obliku dodatka prehrani smanjuje razinu lipoproteina male gustoće (69). Uz kolesterol, važno je spomenuti i trigliceride. Oni su spojevi glicerola i masnih kiselina. Za razliku od kolesterola koji je masnoća životinjskog porijekla, trigliceridi se pojavljuju u mastima biljnog porijekla. Postoje razlike u optimalnim, odnosno ciljnim vrijednostima kolesterola i triglicerida zdravih osoba i onih koje boluju od dijabetesa ili koronarne bolesti. U tablici 4 navedene su optimalne vrijednosti kolesterola i triglicerida u zdravih osoba i onih oboljelih od dijabetesa ili koronarne bolesti srca. Iz tablice je moguće iščitati kako su ciljne vrijednosti HDL kolesterola i triglicerida jednake i za zdrave i za oboljele, dok se vrijednosti ukupnog kolesterola i lošega, tj. LDL kolesterola razlikuju. Istraživanja su pokazala kako je rizik za infarkt miokarda proporcionalan razini ukupnog kolesterola, triglicerida i LDL kolesterola, a obrnuto proporcionalan razini HDL kolesterola (70). Povišene razine triglicerida i kolesterola uzrokuju promjene u koštanom tkivu (68). U štakora oboljelih od hiperlipidemije Krieger pronalazi povećan broj osteoklasta, inhibiranu aktivnost osteoblasta te smanjenu koštanu pregradnju (71). Luegmayer i suradnici tvrde kako povišena razina kolesterola može dovesti do neravnoteže u procesu koštanje pregradnje te do smanjenja koštane mase zbog povećane aktivnosti i diferencijacije osteoklasta (72). Povećane razine oksidirajućih lipoproteina male gustoće potiču gubitak alveolarne kosti (73). Hiperlipidemija uzrokuje smanjenje gustoće kosti in vivo zbog inhibicije diferencijacije osteoblasta uzrokovane bioaktivnim lipidima (74). Hirasawa i suradnici zaključuju kako visoke razine lipoproteina male gustoće uzrokuju smrt osteoblasta (75).

Tablica 4. Optimalne vrijednosti ukupnog kolesterola, LDL kolesterola, HDL kolesterola i triglicerida u krvi zdravih i onih oboljelih od šećerne bolesti ili koronarne bolesti srca.

Preuzeto s dopuštenjem autora: Jure Mirat.

	Optimalna vrijednost u krvi zdravih osoba	Optimalna vrijednost u krvi oboljelih od dijabetesa ili koronarne bolesti srca
Ukupni kolesterol	≤ 5.0 mmol/L	≤ 4.5 mmol/L
LDL kolesterol	≤ 3.0 mmol/L	≤ 2.5 mmol/L
HDL kolesterol	Žene: ≥ 1.2 mmol/L	Žene: ≥ 1.2 mmol/L
	Muškarci: ≥ 1.0 mmol/L	Muškarci: ≥ 1.0 mmol/L
Trigliceridi	≤ 1.7 mmol/L	≤ 1.7 mmol/L

6. MELATONIN I OSEOINTEGRACIJA IMPLANTATA

Melatonin, odnosno N-acetil-5-metoksitriptamin je hormon kojeg izlučuje glandula pinealis. Epifiza ili glandula pinealis mala je endokrina žlijezda veličine zrna graška. Interesantno je da ju francuski filozof Rene Descartes opisuje kao sjedište duše. Tijekom dana su koncentracije melatonina vrlo niske, a njegov je vrhunac lučenja noću. To je hormon koji upravlja cirkadijalnim ritmom, točnije regulira ritam spavanja i budnosti. Nerijetko se naziva i hormon spavanja. Djeluje kao jak antioksidans. Melatonin stimulira proliferaciju kolagenih vlakana tipa 1 i direktno djeluje na osteoklaste inhibirajući resorpciju kosti te posljedično pospješuje stvaranje kosti (76). Razina melatonina u organizmu može biti niska pa je u tom slučaju potrebna nadoknada melatonina uzimanjem dodatka prehrani.

Rezultati jednog istraživanja pokazali su kako topikalna primjena 5% melatonina ili 10% vitamina D pospješuje stvaranje kosti oko imedijatno postavljenih implantata (76). Istraživanje je provedeno na šest pasa kojima su ekstrahirani distalni korijenovi mandibularnih prekutnjaka te je svakom psu imedijatno postavljeno šest implantata. Dimenzije implantata bile su 3.75 x 10 mm. Razlikovale su se tri grupe. Prvu grupu činili su implantati na koje je topikalno apliciran 5% melatonin, u drugoj je grupi apliciran 10% vitamin D, a treća je bila kontrolna grupa. Nakon 12 tjedana svi su implantati bili klinički stabilni i histološki oseointegrirani. Digitalne snimke napravljene su odmah nakon postave implantata i nakon 12 tjedana. Prilikom analize slika koje su snimljene nakon 12 tjedana od implantacije uočeno je da svih 36 implantata pokazuje jednoličnu oseointegraciju. Histološka je analiza pokazala dobro cijeljenje kosti bez znakova upale. Linearna mjerenja pokazala su kako je grupa implantata tretirana melatoninom pokazala manji gubitak lingvalne stijenke alveole u usporedbi sa kontrolnom skupinom i onom tretiranom vitaminom D. Isto tako, zapaženo je kako je grupa implantata tretirana melatoninom pokazala manje vrijednosti lingvalne periimplantatane mukoze u usporedbi sa kontrolnom skupinom i onom tretiranom vitaminom D. Periimplantatna mukoza predstavlja udaljenost od vrha periimplantatne mukoze do prve točke kontakta kosti i implantata. Implantati koji su tretirani s melatoninom pokazali su veće vrijednosti kontakta između kosti i implantata te veće stvaranje nove kosti nego što je pokazala kontrolna grupa.

Implantati koji su tretirani s vitaminom D pokazali su veće vrijednosti kontakta između kosti i implantata u usporedbi s kontrolnom skupinom te veće formiranje kosti u usporedbi s kontrolnom skupinom i onom tretiranom melatoninom. Također je ustanovljeno da su

pokazali manje vrijednosti gubitka bukalne stijenke alveole u usporedbi s kontrolnom skupinom i onom tretiranom melatoninom. Iz svega se može zaključiti kako i melatonin i vitamin D imaju pozitivan učinak na oseintegraciju imedijatno postavljenih implantata. Topikalna primjena melatonina i vitamina D pospješila je formiranje kosti oko implantata te je smanjila gubitak alveolarne kosti nakon 12 tjedana oseintegracije (76).

7. RASPRAVA

Prije nego se stomatolog odluči na implantoprotetsku terapiju, bitno je razmotriti opće i lokalne faktore koji mogu uzrokovati odbacivanje dentalnog implantata (77). Opći faktori jesu neliječena šećerna bolest, osteoporozna, radioterapija, kemoterapija, pušenje, malnutricija i pretjerana konzumacija alkohola. Još je jedan faktor izuzetno bitan, a to je nedostatak vitamina D u krvi. Pod lokalne se faktore ubrajaju mjesto postave implantata, a to je maksila koja je mekša i u kojoj je potrebno duže vremena da dođe do oseointegracije, zatim tip 4 kosti u kojem prevladava spongioza, augmentacija kosti, loša oralna higijena, loša kirurška tehnika te neefikasno hlađenje tijekom rada s kirurškim svrdlom.

U dentalnoj je implantologiji koncentracija vitamina D u krvi potpuno zanemarena. Slučaj sa vojnikom koji je zadobio teške ozljede te je zbog istih hospitaliziran ukazuje na ulogu vitamina D. On je nepušač koji ne konzumira alkohol, a uz sve to je i motiviran za održavanje dobre oralne higijene. Može se zaključiti kako se govori o idealnom kandidatu za postavu dentalnog implantata. Jedino što ga ne čini toliko idealnim su njegove fizičke ozljede. Nakon 5 mjeseci od ugradnje implantata isti je uklonjen radi klimavosti (67). Pacijent je prije implantacije proveo 12 mjeseci u bolnici što daje moguće objašnjenje za njegove niske koncentracije vitamina D u krvi. Teško je tvrditi da je nedostatak vitamina D u ovom slučaju jedini uzrok neuspjeha, ali zasigurno ima bitan utjecaj na neuspjeh ugradnje implantata.

Mnoga se istraživanja provode na životinjama, kao što su štakori, zečevi i psi. Iz tih se istraživanja ne može zaključiti bi li vitamin D pospješio oseointegraciju kod osoba koje su pušači ili kod onih sa lošom oralnom higijenom.

Vitamin D nije vitamin. On je zapravo hormon kojeg većina ljudi nije u stanju sintetizirati bilo zbog života u predjelima s malo sunca bilo zbog načina odijevanja pa ga mora uzimati i hranom (29).

8. ZAKLJUČAK

Iz svih gore navedenih istraživanja lako se zaključuje da vitamin D ima bitan utjecaj na oseointegraciju dentalnih implantata. Ne samo da je važan vitamin D, nego se spominju i drugi čimbenici kao što su kolesterol i melatonin. Postupak mjerenja koncentracije 25-hidroksivitamina D mora se provesti kod svih onih pacijenata kod kojih postoje rizični čimbenici od razvoja nedostatka tog vitamina. Već je rečeno da u svijetu velik broj ljudi ima nedostatak vitamina D. Taj se problem izuzetno lako riješava nadomjesnom primjenom tog vitamina. Isto tako preporučuje se duže izlaganje suncu. U današnjem je svijetu teško biti umjeren. S jedne strane koriste se kreme s visokim zaštitnim faktorima kako bi se smanjila mogućnost nastanka raka kože, a s druge strane te nam kreme smanjuju sintezu vitamina D. Ponekad je teško ispravno odlučiti. Mediji bombardiraju natpisima o porastu incidencije melanoma, ali malo govore o nedostatku vitamina D. Visoke koncentracije kolesterola najčešće se spominju kao rizični faktori u oboljenju od kardiovaskularnih bolesti, ali rijetko kada kao lipoprotein male gustoće čije visoke koncentracije predstavljaju faktor rizika u implantologiji. Na kraju, bitno je istaknuti kako se u većini slučajeva odgovor nalazi u prirodi. Isto vrijedi i za slučaj s nedostatkom vitamina D čiji odgovor leži u sunčevim zrakama. Ne kaže se uzalud za vitamin D da je besplatno ljekovito sredstvo.

9. LITERATURA

1. Vranešić Bender D, Giljević Z, Kušec V, Laktašić Žerjavić N, Bošnjak Pašić M, Vrdoljak E, et al. Smjernice za prevenciju, prepoznavanje i liječenje nedostatka vitamina D u odraslih. *Liječ Vijesn.* 2016;138:121-32.
2. Pasarić S. 15 činjenica koje niste znali o vitaminu D [Internet]. Virovitica: Alternativa za Vas; 2011 [cited 2016 Oct 9]. Available from: <http://alternativa-za-vas.com/index.php/clanak/article/vitamin-d>.
3. Miše I, Arko V, Keros P, Knežević G, Kobler P, Rudež V. *Oralna kirurgija*. 3.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 1991. 443 p.
4. Knežević G, Jerolimov V, Jorgić-Srdjak K, Kobler P, Varga S, Živko-Babić J. *Osnove dentalne implantologije*. Zagreb: Školska knjiga; 2002. 95 p.
5. Granić M, Katanec D. Praćenje cijeljenja dentalnih implantata. Sonda [Internet]. 2007 [cited 2016 Oct 9];8(14-15):[about 3 p.]. Available from: <http://sonda.sfzg.hr/wp-content/uploads/2015/04/Grani%C4%87-M.-et-al.-Praćenje-cijeljenja-dentalnih-implantata.pdf>.
6. Paliska J, Božić D, Aurer A. Ishod imedijatno postavljenih implantata. *Sonda*. 2011;12(22):27-34.
7. Internetska nutricionistička enciklopedija [Internet]. Zagreb: Internetska nutricionistička enciklopedija; 2015 [cited 2016 Oct 4]. Available from: <http://definicijahrane.hr/definicija/hranjive-tvari/vitamini/vitamin-d/>.
8. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1911-30.
9. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington DC: National Academy Press; 2010.
10. Forrest KY, Stuhldreher WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutr Res.* 2011;31(1):48-54.
11. Internetska nutricionistička enciklopedija [Internet]. Zagreb: Internetska nutricionistička enciklopedija; 2015 [cited 2016 Oct 4]. Available from: <http://definicijahrane.hr/definicija/hranjive-tvari/vitamini/vitamin-d/nedostatak-u-organizmu/>.
12. Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. Age, vitamin D, and solar ultraviolet. *Lancet.* 1989;2:1104-5.

13. Miller JW, Harvey DJ, Beckett LA i sur. Vitamin D Status and Rates of Cognitive Decline in a Multiethnic Cohort of Older Adults. *JAMA Neurol.* 2015;72(11):1295-303.
14. Bagi Č. Utjecaj metabolita vitamina D na stvaranje induciranog endohondralnog koštanog matriksa u štakora [dissertation]. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu;1984. 138 p.
15. Norman AW. Bone and the vitamin D endocrine system: bone physiology. Springfield: Thomas CH; 1980.
16. Schachter D, Finkelstein JD, Kowarski S. Metabolism of vitamin D: preparation of radioactive vitamin D and its intestinal absorption in the rat. *J Clin Invest.* 1964;43:787.
17. Norman AW, DeLuca HF. The preparation of H³-vitamin D₂ and D₃ and their localization in the rat. *Biochem.* 1963;2:1160.
18. Quarterman J. The distribution of vitamin D between the blood and the liver in the pig, and observations on the pathology of vitamin D toxicity. *Brit J Nutr.* 1964;18:65.
19. DeLuca HF. Metabolism and mechanism of action of vitamin D: bone and mineral research. *Excerpta Medica.* 1983;1:7.
20. Madhok TC, DeLuca HF. Characteristics of rat liver microsomal enzyme system converting cholecalciferol into 25-hydroxycholecalciferol: evidence for the participation of cytochrome P-450. *Biochem J.* 1979;184:499.
21. Björkhem I, Holmberg I, Oftebro H, Pedersen JI. Properties of a reconstituted vitamin D₃ 25-hydroxylase from rat liver mitochondria. *J Biol Chem.* 1980;253:5244.
22. DeLuca HF. The vitamin D system in the regulation of calcium and phosphorus metabolism. *Nutr Rev.* 1979;37:161.
23. Shepard RM, Horst RL, Hamstra AJ, DeLuca HF. Determination of vitamin D and its metabolites in plasma from normal and anephric man. *Biochem J.* 1979;182:55.
24. Turner RT, Puzas JE, Forte MD, Lester GE, Gray TK, Howard GA, Baylink DJ. In vitro synthesis of 1α,25-dihydroxycholecalciferol and 24,25-dihydroxycholecalciferol by isolated calvarial cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1980;77:5720.
25. Tanaka Y, DeLuca HF, Ghazarian JG, Hargis GK, Williams GA. Effect of vitamin D and its metabolites on serum parathyroid hormone levels in the rat. *Mineral Electrolyte Metab.* 1979;2:29.
26. Norman AW, Henry HL. Vitamin D to 1,25-dihydroxycholecalciferol: evaluation to a steroid hormone. *Trends Biochem Sci.* 1979;4:14.

27. MSD Priručnik dijagnostike i terapije [Internet]. Split: MSD Priručnik dijagnostike i terapije; 2014 [cited 2016 Oct 10]. Available from: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/poremecaji-prehrane/manjak-vitamina-ovisnost-o-njima-i-toksicnost/vitamin-d>.
28. Hollick MF, Kleiner-Bossaler A, Schnoes HK, Kasten PM, Boyle IT, DeLuca HF. 1,24,25-trihydroxyvitamin D₃: a metabolite of vitamin D₃ effective on intestine. *J Biol Chem*. 1973;248:6691.
29. Kunec-Vajić E, Bulat M, Gjuriš V. Farmakologija za medicinare. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1989. 429 p.
30. Frost HM. Bone dynamics in osteoporosis and osteomalacia. Springfield: Henry Ford Hospital Surgical Monograph Series; 1966.
31. Šepetavc M. Vitamin D [Internet]. Zagreb: inPharma; 2016 [cited 2016 Nov 13]. Available from: <http://www.inpharma.hr/index.php/news/1386/20/Vitamin-D>.
32. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303:1815.
33. Gallagher JC, Sai A, Templin T 2nd, Smith L. Dose response to vitamin D supplementation in postmenopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012;156:425.
34. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357:266-81.
35. Laktasic-Zerjavic N, Korsic M, Crncevic-Orlic Z, Kovac Z, Polasek O, Soldo-Juresa D. Vitamin D status, dependence on age, and seasonal variations in the concentration of vitamin D in Croatian postmenopausal women initially screened for osteoporosis. *Clin Rheumatol*. 2010;29(8):861-7.
36. Robien K, Oppeneer SJ, Kelly JA, Hailton-Reeves JM. Drug-vitamin D interactions: a systematic review of the literature. *Nutr Clin Pract*. 2013;28(2):194-208.
37. Sahebkar A, Serban C, Ursoniu S, et al. Impact of statin therapy on plasma vitamin D levels: A systematic review and meta-analysis. *Curr Pharmaceut Design*. 2016;115(3):520.
38. Medscape [Internet]. New York: Medscape; 2016 [cited 2016 Oct 12]. Available from: <http://reference.medscape.com/drug/drisdol-calciferol-vitamind-344417#3>.
39. Araki T, Holick MF, Alfonso BD, et al. Vitamin D intoxication with severe hypercalcemia due to manufacturing and labeling errors of two dietary supplements made in the United States. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(12):3630-8.
40. Black LJ, Anderson D, Clarke MW, Ponsonby A-L, Lucas RM, Ausimmune Investigator Group. Analytical Bias in the Measurement of Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations

Impairs Assessment of Vitamin D Status in Clinical and Research Settings. PLoS ONE. 2015;10(8):e0135478.

41. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, et al. Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. J Intern Med. 2000;247:260-8.

42. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic and consequences for nonskeletal health: mechanisms of action. Mol Aspects Med. 2008;29:361-8.

43. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. J Clin Invest. 2006;116:2062-72.

44. Fraser LA, Adachi JD. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Treatment Update and Review. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2009;1(2):71-85.

45. Ćurković B. Osteoporoza uzrokovana glukokortikoidima. Arh Hig Rada Toksikol. 2007;58:19-24.

46. Dong JY, Zhang WG, Chen JJ, Zhang ZL, Han SF, Qin LQ. Vitamin D intake and risk of type 1 diabetes: a meta-analysis of observational studies. Nutrients. 2013;5:3551-62.

47. Hypponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. Lancet. 2001;358:1500-3.

48. Looker AC, Dawson-Hughes B, Calvo MS, Gunter EW, Sahyoun NR. Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III. Bone. 2002;30:771-7.

49. De Boer IH, Tinker LF, Connelly S i sur. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the women's health initiative. Diabet Care. 2008;31:701-7.

50. Hurst PR, Stonehouse W, Coad J. Vitamin D reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient - a randomized, placebo-controlled trial. Br J Nutr. 2010;103:549-55.

51. MSD Priručnik dijagnostike i terapije [Internet]. Split: MSD Priručnik dijagnostike i terapije; 2014 [cited 2016 Oct 10]. Available from: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-za-pacijente/bolesti-kostiju-zglobova-i-misica/osteoporoza>.

52. Miloš M, Brakus I. Bisfosfonati u dentalnoj medicini. Neuron [Internet]. 2012 [cited Oct 2016 11];7:[about 3 p.]. Available from: [http://neuron.mefst.hr/docs/katedre/dentalna_medicipdf](http://neuron.mefst.hr/docs/katedre/dentalna_medicina//bisfosfonati%20u%20dent.medicipdf).

53. Smjernice za dijagnostiku, prevenciju i liječenje osteoporoze (temeljene na EBM-u) 2014. Medix. 2014;113/114(20):36-41.

54. Gallagher JC, Sai A, Templin T 2nd, Smith L. Dose response to vitamin D supplementation in postmenopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2012;156(6):425-37.
55. Par M, Španović N, Filipović-Zore I. Rizični pacijenti (prvi dio). Sonda [Internet]. 2009 [cited 2016 Oct 12];10(18):[about 5 p.]. Available from: <http://sonda.sfzg.hr/wp-content/uploads/2015/04/Par-M.-et-al.-Rizi%C4%8Dni-pacijenti-prvi-dio.pdf>.
56. Pilz S, Tomaschitz A, Ritz E, Pieber TR. Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review. *Nat Rev Cardiol.* 2009;6(10):621-30.
57. Pilz S, Tomaschitz A. Role of vitamin D in arterial hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010;8(11):1599-608.
58. Dvorak G, Fugl A, Watzek G, et al. Impact of dietary vitamin D on osseointegration in the ovariectomized rat. *Clin Oral Implants Res.* 2012;23:1308-13.
59. Zhou C, Li Y, Wang X, et al. 1,25Dihydroxy vitamin D(3) improves titanium implant osseointegration in osteoporotic rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012;114:S174-8.
60. Liu W, Zhang S, Zhao D, et al. Vitamin D supplementation enhances the fixation of titanium implants in chronic kidney disease mice. *PloS One.* 2014;9:e95689.
61. Wu YY, Yu T, Yang XY, et al. Vitamin D3 and insulin combined treatment promotes titanium implant osseointegration in diabetes mellitus rats. *Bone.* 2013;52:1-8.
62. Javed F, Malmstrom H, Kellesarian SV, Al-Kheraif AA, Vohra F, Romanos GE. Efficacy of Vitamin D3 Supplementation on Osseointegration of Implants. *Implant Dent.* 2016;25:281-7.
63. Kelly J, Lin A, Wang CJ, Park S, Nishimura I. Vitamin D and Bone Physiology: Demonstration of vitamin D Deficiency in an Implant Osseointegration Rat Model. *J of Prosth.* 2009;18:473-8.
64. Cho YJ, Heo SJ, Koak JY, et al. Promotion of osseointegration of anodized titanium implants with a 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 submicron particle coating. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2011;26:1225-32.
65. Satue M, Petzold C, Cordoba A, et al. UV photoactivation of 7-dehydrocholesterol on titanium implants enhances osteoblast differentiation and decreases Rankl gene expression. *Acta Biomater.* 2013;9:5759-70.
66. Naito Y, Jimbo R, Bryington MS, et al. The influence of 1 α ,25-dihydroxyvitamin d3 coating on implant osseointegration in the rabbit tibia. *J Oral Maxillofac Res.* 2014;5:e3.

67. Bryce G, MacBeth N. Vitamin D deficiency as a suspected causative factor in the failure of an immediately placed dental implant: a case report. *J Roy Nav Med Serv.* 2014;100.3:328-32.
68. Choukroun J, Khoury G, Khoury F, Russe P, Testori T, Komiyama Y, et al. Two Neglected Biologic Risk Factors in Bone Grafting and Implantology: High Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Low Serum Vitamin D. *J of Oral Implant.* 2014;1:110-4.
69. Major GC, Alarie F, Doré J, Phouttama S, Tremblay A. Supplementation with calcium + vitamin D enhances the beneficial effect of weight loss on plasma lipid and lipoprotein concentrations. *Am J Clin Nutr.* 2007;85:54-9.
70. Vincelj J. Povišene masnoće u krvi [Internet]. Koprivnica: Zdravo budi; 2015 [cited 2016 Oct 12]. Available from: <https://www.zdravobudi.hr/clanak/77/povisene-masnoce-u-krvi>.
71. Krieger M. The best of cholesterol, the worst of cholesterols: a tale of two receptors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95:4077-80.
72. Luegmayer E, Glantschnig H, Wesolowski GA, et al. Osteoclast formation, survival and morphology are highly dependent on exogenous cholesterol/lipoproteins. *Cell Death Differ.* 2004;11(suppl 1):S108-18.
73. Tomofuji T, Ekuni D, Azuma T, et al. Involvement of toll-like receptor 2 and 4 in association between dyslipidemia and osteoclast differentiation in apolipoprotein E deficient rat periodontium. *Lipids Health Dis.* 2013;12(1):1.
74. Brodeur MR, Brissette L, Falstraull L, Luangrath V, Moreau R. Scavenger receptor of class B expressed by osteoblastic cells are implicated in the uptake of cholesteryl ester and estradiol from LDL and HDL3. *J Bone Miner Res.* 2008;23:326-37.
75. Hirasawa H, Tanaka S, Sakai A, et al. ApoE gene deficiency enhances the reduction of bone formation induced by a high-fat diet through the stimulation of p53-mediated apoptosis in osteoblastic cells. *Bone Miner Res.* 2007;22:1020-30.
76. Salomó-Coll O, Val de Maté-Sánchez JE, Ramírez-Fernandez MP, Hernández-Alfaro F, Gargallo-Albiol J, Calvo-Guirado JL. Osseoinductive elements around immediate implants for better osseointegration: a pilot study in foxhound dogs. *Clin Oral Implants Res.* 2016;00:1-9.
77. Van Steenberghe D, Jacobs R, Desnyder M, et al. The relative impact of local and endogenous patient-related factors on implant failure up to the abutment stage. *Clin Oral Implants Res.* 2002;13(6):617-22.

10. ŽIVOTOPIS

Anja Petković rođena je u Puli, 20. rujna 1991. godine. Nakon završene osnovne škole upisuje Opću gimnaziju u Puli. U trećem razredu srednje škole odlazi na razmjenu u Sjedinjene Američke Države gdje pohađa Bedford High School u trajanju od jedne školske godine. Nakon povratka iz Amerike i polaganja razlikovnih ispita, srednju školu završava 2010. godine te upisuje Stomatološki fakultet u Zagrebu. Tijekom studija, godine 2013. dobitnica je stipendije Talijanskoga Instituta za Kulturu, te odlazi u Firenzu u školu stranih jezika gdje usavršava svoje znanje talijanskoga jezika. Zajedno sa kolegicama Ivonom Oreč i Ivanom Pavlović, 2015. godine objavljuje članak u Medixu pod nazivom Hitna stanja u stomatološkoj ordinaciji. Studij završava 2016. godine.