

Vitamin D i njegov utjecaj na oralno zdravlje

Jurić, Monika

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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:127:653014>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial 4.0 International](#)/[Imenovanje-Nekomercijalno 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-29**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Monika Jurić

**VITAMIN D I NJEGOV UTJECAJ
NA ORALNO ZDRAVLJE**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2020. godina

Rad je ostvaren na Katedri za internu medicinu Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Mentor rada: doc. dr. sc. Marko Nikolić, Katedra za internu medicinu, Stomatološki fakultet
Sveučilišta u Zagrebu

Lektor hrvatskog jezika: Josipa Ruggle, mag. educ. philol. croat

Lektor engleskog jezika: Vlatko Bognar, mag. educ. philol. angl.

Sastav Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. _____

2. _____

3. _____

Datum obrane rada: _____

Rad sadrži: 32 stranice

2 slike

1 CD

Rad je vlastito autorsko djelo koje je u potpunosti samostalno napisano uz naznaku izvora drugih autora i dokumenata korištenih u radu. Osim ako nije drukčije navedeno, sve ilustracije (tablice, slike i dr.) u radu su izvorni doprinos autora diplomskoga 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 nedopuštenoga preuzimanja ilustracija, odnosno propusta u navođenju njihovoga podrijetla.

Zahvala

Iznimno mi je teško u samo nekoliko riječi iskazati zahvalnost koju prvenstveno dugujem Bogu, bez kojega ništa od svega ovoga danas ne bi bilo ostvarivo, zatim svojoj obitelji, a potom i svima onima koji su mi tijekom proteklih šest godina bili neopisivo snažna podrška.

Najveće zahvale najprije želim uputiti svojoj pokojnoj majci za svaku pojedinu riječ ohrabrenja onda kada me plašio novi korak u nepoznato. Mama, hvala ti što nikada nisi prestala vjerovati u mene! Hvala ti što si uvijek pronalazila način kako da spoznam svoju pravu vrijednost onda kada sam bila uvjerenjena kako ona isključivo ovisi o mojemu postignutom rezultatu. Hvala ti na svakome savjetu punom mudrošću, hvala ti na svakoj toploj riječi i na svakome osmijehu kojim si zauvijek uljepšala moj život.

Posebno se želim zahvaliti svojem ocu koji je svojom jedinstvenom karizmom budio u meni osjećaj radosti i mira svaki puta kada sam bila uznemirena zbog izazovnih fakultetskih obaveza. Tata, hvala ti na neizmjerne podršci, kako u lakim, tako i u onim teškim danima i hvala ti na neprestanoj motivaciji koja me postupno vodila prema ostvarenju mojih ciljeva.

Veliko hvala i mojemu mentoru, doc. dr. sc. Marku Nikoliću, koji mi je bio na raspolaganju pri pisanju ovoga diplomskog rada. Zahvaljujem mu na svim stručnim savjetima, a iznad svega zahvaljujem mu na odgovorima koji su stizali u rekordno brzom roku.

Hvala svim dragim profesorima, docentima, specijalizantima i doktorima dentalne medicine na njihovoj želji i spremnosti da nam prenesu svoje znanje koje su stekli vlastitim iskustvom i radom. Hvala vam na nadnaravnoj strpljivosti, odmjerenoj taktičnosti koju posebno cijenim i na sposobnosti da nas učinite doktorima dentalne medicine koji će svojom stručnošću buditi usnule osmijehe na licima mnogih.

Posljednje, no ne i manje vrijedne, zahvale želim uputiti svim svojim dragim prijateljima koji su me vjerno pratili tijekom svih ovih godina i koji su, svatko svojom neponovljivom jedinstvenošću, moje studentske dane učinili daleko bogatijima.

VITAMIN D I NJEGOV UTJECAJ NA ORALNO ZDRAVLJE

Sažetak

Vitamin D sekosteroidni je hormon koji se dijelom sintetizira u stanicama kože djelovanjem ultravioletnih B sunčevih zraka (UVB), a dijelom se unosi prehranom. Kako bi se aktivirao, najprije treba biti podvrgnut procesu hidroksilacije u jetri, a potom ponovno u bubrezima. Time nastaje aktivni oblik vitamina D, 1,25-dihidroksikolekalciferol ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$), odnosno kalcitriol. Ovako se pripremljen vitamin veže za poseban receptor vitamina D (VDR) čime postiže svoj biološki učinak. Vitamin D ponajviše sudjeluje u homeostazi kalcija i fosfata čime igra veliku ulogu u regulaciji muskuloskeletalnoga zdravlja. U posljednje se vrijeme osim koštanim funkcijama važnost pridaje i novootkrivenim funkcijama vitamina D. Pokazalo se kako mnoge stanice koje nisu povezane s homeostazom kalcija, također posjeduju membranske receptore koji su potrebni za aktivaciju vitamina D. Tu ubrajamo T i B limfocite, maligne stanice, stanice kože, placentu gušterače, prostate i debeloga crijeva. Osim toga, potvrđen je doprinos vitamina D u regulaciji kardiovaskularnoga zdravlja, u cijeljenju rana, u prevenciji karcinoma te u kvaliteti imunološkoga odgovora. Mnoštvo literature ukazuje na povezanost između mineralne gustoće kostiju (BMD) čeljusti i pojedinih parametara sistemske osteoporoze čime sugerira da osteoporoza može biti faktor rizika za parodontnu bolest. Brojna epidemiološka istraživanja pokazuju kako su ljudi danas izloženi znatno manjemu ultraljubičastomu zračenju potrebnom za sintezu vitamina D te kako u organizam unose znatno manje kalcija, nego što su to činili ljudi u prošlosti, stoga je deficijencija vitamina D postala gotovo svjetska epidemija koja za sobom povlači višestruke kronične zdravstvene probleme. Također postoje dokazi o povezanosti serumske razine vitamina D s povećanom upalom gingive što ide u prilog važnosti vitamina D u parodontnome zdravlju o čemu će u ovome radu biti nešto više riječi.

Ključne riječi: vitamin D; UVB; hidroksilacija; $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$; VDR; deficijencija vitamina D

VITAMIN D AND ITS IMPACT ON ORAL HEALTH

Summary

Vitamin D is a secosteroid hormone that is partly synthesized in skin cells by the action of ultraviolet B sun rays (UVB), and is partly ingested through diet. In order to be activated, it must first undergo a process of hydroxylation through the liver and then again in the kidneys. This creates the active form of vitamin D, calcitriol, ie. 1,25-dihydroxycholecalciferol (1,25(OH)₂D₃). The activated vitamin binds to a special vitamin D receptor (VDR), and in this way achieves its biological effect. Vitamin D is mostly involved in the calcium and phosphate homeostasis, which plays a major role in the regulation of musculoskeletal health. Recently, in addition to its skeletal functions, importance has been given to the newly discovered functions of vitamin D. It has been shown that many cells that are not associated with calcium homeostasis also possess membrane receptors required for vitamin D activation. These include T and B lymphocytes, malignant cells, skin cells, as well as placenta, pancreas, prostate, and colon cells. In addition, its contribution to the regulation of cardiovascular health has been confirmed, as well as in the quality of the immune response, in wound healing and even in cancer prevention. Its most famous role is certainly to participate in bone remodeling. A large number of existing studies suggests a correlation between jaw bone mineral density (BMD) and individual parameters of systemic osteoporosis, suggesting that osteoporosis may be a risk factor for periodontal disease. Vitamin D deficiency has become an almost global epidemic that entails multiple chronic health problems, including cardiovascular and autoimmune diseases, hypertension, diabetes, and many different types of cancer. There is also evidence of correlation between serum vitamin D levels and increased gingival inflammation which supports the importance of vitamin D in periodontal health which will be discussed in more detail in this publication.

Keywords: vitamin D; UVB; hydroxylation; 1,25(OH)₂D₃; VDR; vitamin D deficiency

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. VITAMIN D	3
2.1. Općenito o vitaminu D	4
2.2. Biološke aktivnosti vitamina D	5
2.2.1. Vitamin D i koštani sustav	5
2.2.2. Vitamin D i imunološki sustav	6
2.3. Razina vitamina D u organizmu	7
3. PARODONTNO ZDRAVLJE I PARODONTITIS	9
3.1. Patogeneza gingivne i parodontne upale	11
3.2. Utjecaj vitamina D na parodontitis	14
4. DEFICIJENCIJA VITAMINA D	17
4.1. Liječenje nedostatka vitamina D	19
4.2. Pripravci vitamina D dostupni na tržištu	21
5. RASPRAVA	23
6. ZAKLJUČAK	25
7. LITERATURA	27
8. ŽIVOTOPIS	31

Popis skraćenica

1,25(OH)₂D₃ – kalcitriol (1,25-dihidroksikolekalciferol)

25(OH)D₃ – kalcidiol (25-hidroksikolekalciferol)

BMD – mineralna gustoća kosti (engl. *bone mineral density*)

CAL – klinički gubitak pričvrstka (engl. *clinical attachment loss*)

D₂ – ergocalciferol

D₃ – kolekalciferol

DBP – bjelančevina koja veže vitamin D (engl. *vitamin D binding protein*)

FGF23 – faktor rasta fibroblasta 23 (engl. *fibroblast growth factor*)

IL-1 – interleukin 1

IL-6 – interleukin 6

IU – međunarodna jedinica za količinu (engl. *International unit*)

OTC – lijekovi koji se mogu dobiti bez liječničkog recepta (engl. *over-the-counter*)

PMN – polimorfonukleari

PTH – paratireoidni hormon

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

TNF- α – faktor tumorske nekroze alfa (engl. *tumor necrosis factor alpha*)

UVB – ultravioletne B sunčeve zrake

VDR – receptor vitamina D (engl. *vitamin D receptor*)

1. UVOD

Vitamini su za život neophodni mikronutrijenti koje nije moguće u potpunosti endogeno sintetizirati, stoga ih je u organizam potrebno unositi prehranom. Obično ih dijelimo prema topljivosti, prema čemu razlikujemo vitamine topljive u vodi i one topljive u mastima. Vitamini topljivi u mastima sudjeluju u mnoštvu fizioloških procesa, kao što su to koagulacija krvi, pregradnja kosti, prenošenje živčanih impulsa, stvaranje slike te pokretanje imunološkoga odgovora (1).

Osim vitamina A, E i K u vitamine topljive u mastima ubrajamo i vitamin D o kojemu će u ovome radu biti nešto više riječi.

Vitamin D jedinstven je po tome što njegova količina u organizmu ne ovisi samo o egzogenome unosu, već se dodatno može sintetizirati u koži koja je izložena djelovanju UVB zraka zbog čega ga se nerijetko naziva i vitaminom sunca (2). Vitamin se D u krvi prenosi posebnom bjelančevinom koja prenosi vitamin D (DBP). Kako bi postigao svoju biološku aktivnost, nakon što dođe do ciljne stanice, vitamin D ponovno se razdvaja od DBP-a, veže se za VDR te konačno postiže svoj biološki učinak. Njegovo poznato djelovanje jest povećanje koncentracije kalcija i fosfata u serumu što pak postiže stimulirajući intestinalnu apsorpciju, bubrežnu reapsorpciju te resorpciju kosti (3). U novije je vrijeme otkriveno kako VDR-e, osim u kostima, bubrežima i crijevima, nalazimo i u mnoštvu drugih stanica prisutnih u imunološkome, reproduktivnome, kardiovaskularnome i endokrinome sustavu, u mišićima, mozgu, koži i jetri. Otkriće o postojanju VDR-a u stanicama imunološkoga sustava sugerira da bi vitamin D, osim što utječe na homeostazu fosfata i kalcija, mogao imati i određena imunoregulacijska svojstva.

Uz to, mnoštvo literature ukazuje na to kako manjak vitamina D i kalcija rezultira gubitkom koštane mase te dodatno pridonosi jačanju upalnih simptoma, koji se između ostaloga javljaju i u parodontnoj bolesti. Prema tome, kalcij i vitamin D prepoznati su kao važni dodaci standardnomu tretmanu za prevenciju i liječenje parodontnih bolesti.

Svrha je ovoga rada prikazati doktorima dentalne medicine važnost vitamina D kao pleotropnoga hormona, posebno u održavanju oralnoga zdravlja te integriteta parodonta s osvrtom na moguće brojne sistemske manifestacije u slučaju njegove deficijencije.

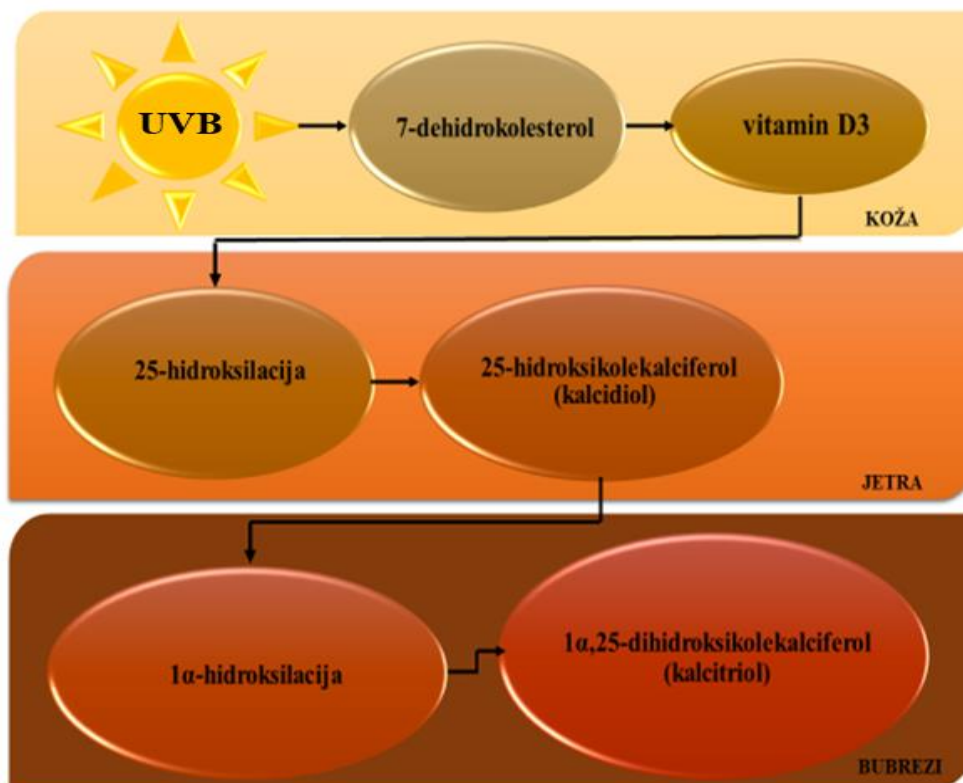
2. VITAMIN D

2.1. Općenito o vitaminu D

Kao što je već spomenuto, veliki se dio vitamina D u organizmu sintetizira u koži djelovanjem UVB-a, dok se ostatak unosi primjerenom prehranom. Općenito razlikujemo dva osnovna oblika vitamina D, a to su ergokalciferol (D_2) i kolekalciferol (D_3). Ergokalciferol nalazimo u biljkama i ribi, siru te žumanjku jajeta, dok se kolekalciferol sintetizira u koži (2).

Vitamin D koji se endogeno sintetizira biološki je inertan, stoga najprije zahtijeva hidroksilaciju u jetri. Do jetre se prenosi zajedno s DBP-om gdje nastaje 25-hidroksikolekalciferol ili kalcidiol ($25(OH)D_3$). Kalcidiol zahtijeva daljnju hidroksilaciju u bubrezima pomoću 1α -hidroksilaze do biološki aktivnoga oblika vitamina D, kalcitriola (4).

Vitamin D još nazivamo i sekosteroidnim hormonom jer se primarno proizvodi u bubrezima, a zatim cirkulira tijelom gdje ima široki spektar djelovanja.



Slika 1. Sinteza vitamina D

Proizvodnja je kalcitriola u bubregu strogo regulirana pomoću dva hormona. Prvo, hipokalcemija inducira sekreciju paratireoidnoga hormona (PTH). PTH šalje naredbu bubregu da smanji izlučivanje kalcija, da inhibira reapsorpciju fosfata te da stimulira hidroksilaciju kalcidiola u kalcitriol. Kalcitriol će tada ubrzati aktivan transport kalcija i fosfata u tankome crijevu te će stimulirati reapsorpciju kalcija u bubregu. K tomu, PTH stimulira i sintezu zrelih osteoklasta koji uzrokuju koštanu resorpciju uklanjajući kalcij i fosfor iz kostiju. Oba procesa u međusobnoj suradnji vraćaju razinu serumskoga kalcija u normalu.

Drugo, kalcitriol potiče lučenje faktora rasta fibroblasta 23 (FGF23) koje vrše osteociti. FGF23 glavni je fosfturni hormon koji inhibira reapsorpciju fosfata u bubregu te smanjuje bubrežnu proizvodnju kalcitriola onda kada je to potrebno.

Najveći se dio ekskrecije vitamina D odvija preko žuči, a tek manji dio preko urina (5).

2.2. Biološke aktivnosti vitamina D

Kalcitriol postiže svoj biološki učinak vežući se za VDR koji je ponajviše prisutan u tkivima u kojima se odvija homeostaza kalcija. Njegov je glavni zadatak povećati koncentraciju kalcija i fosfata u serumu, što pak čini stimuliranjem intestinalne apsorpcije kalcija i fosfata, stimuliranjem bubrežne reapsorpcije te resorpcije kosti (3).

2.2.1. Vitamin D i koštani sustav

Koštana se masa postupno povećava tijekom djetinjstva i adolescencije sve dok ne postigne genetski uvjetovan vrhunac u ranoj odrasloj dobi. Nakon toga kostur postupno gubi svoju masu. Ovisno o razdoblju života u kojemu se nalazimo, čak i ako je razina kalcija u serumu dovoljna, postoji granična vrijednost kalcija iznad koje dodatni unos ovoga suplementa dodatno ne pospješuje njegovu funkciju. Te su granične vrijednosti točke zasićenja koje osiguravaju maksimalnu dostupnost kalcija za pregradnju kosti (6).

Ukoliko je unos kalcija ispod tih vrijednosti, u krv se doprema kalcij iz kostiju. To se pak događa kako bi se održala homeostaza kalcija u tijelu koja je neophodna za održavanje životno važnih

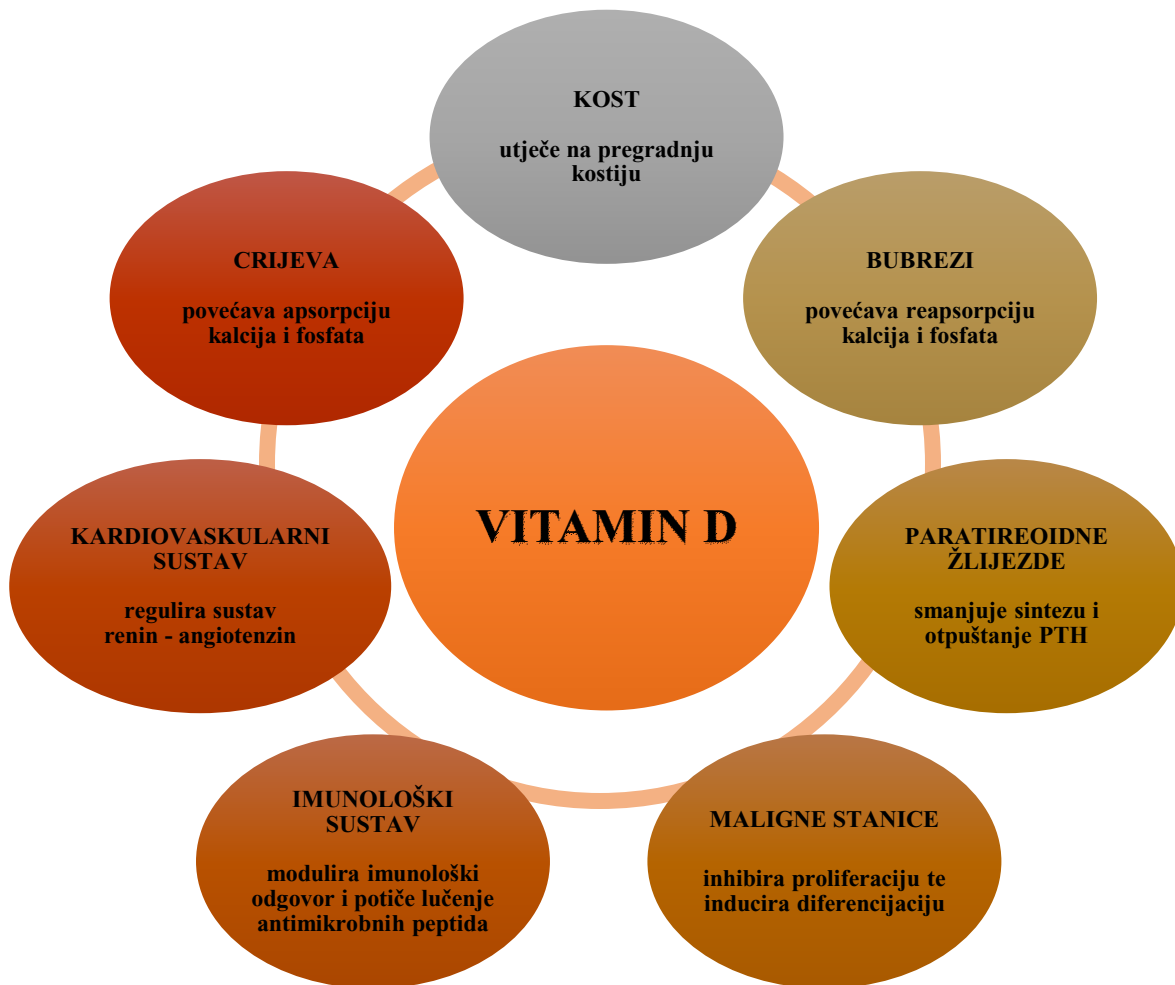
procesa, poput zgrušavanja krvi, mišićne kontrakcije te podraživanja živaca. Razina kalcija u izvanstaničnoj tekućini strogo je kontrolirana unutar uskoga raspona potrebnoga za normalnu fiziološku funkciju, a iznosi 8.8 – 10.8 mg/dL (7). Za to su zaslužna dva kalcitropna hormona, PTH i vitamin D koji posebno utječu na crijeva, bubrege te, dakako, na kosti. Niska razina kalcija u bubrezima potiče sintezu kalcitriola koji se potom prenosi u tanko crijevo i kosti. Vitamin D ondje intereagira s VDR-ima te povećava apsorpciju kalcija u crijevima i potiče pregradnju kosti čime se u plazmu oslobađaju potrebni kalcijevi ioni.

Tijekom posljednjih je dvadeset godina otkriveno kako receptori vitamina D nisu prisutni samo u kostima, bubrezima i crijevima, već ih nalazimo i u imunološkome sustavu (T i B stanice, makrofagi i monociti), u reproduktivnome sustavu (stanice maternice, testisa, jajnika, prostate, placentе i dojki), u endokrinome sustavu (stanice gušterače, hipofize, štitnjače, i nadbubrežne žlijezde), u mišićima, u mozgu, koži i jetri. To otkriće vitaminu D pripisuje puno širi spekter djelovanja od onoga vezanoga za homeostazu kalcija (5).

2.2.2. Vitamin D i imunološki sustav

Otkriće VDR-a u stanicama imunološkoga sustava govori o mogućemu utjecaju vitamina D na obrambene procese koji se odvijaju u organizmu. Kalcitriol stimulira nespecifičan imunološki odgovor koji se bori protiv različitih infektivnih bolesti. Molekule vitamina D vežu se za VDR-e u monocitima, makrofagima, neutrofilima i dendritičnim stanicama čime se potiče otpuštanje antimikrobnih peptida. Ovakva je regulacija imunološkoga sustava važan obrambeni mehanizam za stanice dišnoga, probavnoga i spolnoga sustava, kao i za stanice kože, očiju, ali i usne šupljine (8).

Dokazano je kako kalcitriol može inducirati diferencijaciju te inhibirati proliferaciju, kako normalnih, tako i malignih stanica. Štoviše, nedostatak se vitamina D povezuje s povećanim rizikom od različitih bolesti, kao što su to primjerice, karcinomi, brojne kardiovaskularne, metaboličke i autoimune bolesti. Osim što se koristi u liječenju koštanih poremećaja, ove novootkrivene funkcije vitamina D₃ ukazuju na njegovu mogućnost upotrebe kao imunomodulatora za liječenje autoimunih bolesti, za sprečavanje odbacivanja transplantata te kao inhibitora stanične proliferacije ili diferencijacije, koje su osobito prisutne u malignih bolesti (5).



Slika 2. Biološke aktivnosti vitamina D

2.3. Razina vitamina D u organizmu

Nekoliko je velikih epidemioloških studija pokazalo obrnuto proporcionalnu povezanost izlaganja sunčevoj svjetlosti, što je glavni izvor vitamina D ili peroralnoga unosa vitamina D, i rizika od kolorektalnoga karcinoma, karcinoma dojke i raka prostate. Međutim, činjenica da ljudi u sunčanoj južnoj Europi imaju niži status vitamina D od onih u sjevernoj Europi, ukazuje na to kako izloženost suncu i prehrana nisu tako dobri pokazatelji statusa vitamina D (9).

Štoviše, sadržaj je vitamina D u hrani, kao i izlaganje sunčevomu svjetlu, vrlo promjenjivo te se razlikuje od pojedinca do pojedinca. Stoga je za proučavanje odnosa između vitamina D i učestalosti navedenih bolesti najpraktičnije pratiti razinu serumskoga kalcidiola. Nedavna su istraživanja tako potvrdila povezanost niskoga serumskoga kalcidiola i povećanoga rizika kolorektalnoga karcinoma (10).

Iako je biološka aktivnost kalцитriola od 500 do 1 000 puta veća od aktivnosti kalcidiola, status se vitamina D u organizmu procjenjuje prema koncentraciji kalcidiola. On je pogodniji laboratorijski pokazatelj zbog relativno dugoga vremena poluživota u plazmi koji traje dva do tri tjedna, dok poluvijek života kalцитriola iznosi samo oko četiri sata.

Prosječna razina vitamina D u ljudi iznosi oko 50 nmol/L. Govoreći o poremećaju metabolizma vitamina D razlikujemo dva osnovna stanja – hipovitaminozu i hipervitaminozu. Koncentracija niža od 37.5 nmol/L ukazuje na deficijenciju vitamina D, dok koncentracija iznad 200 nmol/L označava hipervitaminozu (11).

Hipervitaminoza D iznimno je rijetko stanje koje nastaje isključivo zbog prekomjernoga peroralnoga unosa suplemenata vitamina D, a ne zbog pretjeranoga izlaganja sunčevoj svjetlosti. Glavni simptomi hipervitaminoze su mučnina, povraćanje, poliurija, polidipsija i pospanost.

Nespecifični simptomi poput gubitka apetita, proljeva, nesаницe i mišićne slabosti mogu upućivati na blagu deficijenciju vitamina D. Deficijencija je vitamina D mnogo opasnije stanje koje može biti povezano s rahitisom, osteomalacijom, karcinomom, hiperparatireoidizmom, šećernom bolesti, kardiovaskularnim bolestima, pa čak i s parodontitisom (6).

3. PARODONTNO ZDRAVLJE I PARODONTITIS

Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), zdravlje se može opisati kao odsutnost bilo kakve bolesti ili slabosti te kao stanje potpunoga fizičkog, mentalnog i socijalnog blagostanja. Iz toga proizlazi da se parodontno zdravlje može definirati kao odsutnost prepoznatljive upalne bolesti, što omogućava pojedincu da svakodnevno normalno funkcionira.

Pod kliničkim parodontnim zdravljem podrazumijevamo neoštećeni parodont, odnosno stanje bez gubitka kliničkoga pričvrstka ili gubitka kosti, ali i stabilno parodontno stanje u pacijenta s preboljenim parodontitisom te reducirani parodont u pacijenta bez parodontitisa. Potonji slučaj obično nalazimo kod pacijenata s nekim oblikom gingivne recesije ili nakon kirurškoga zahvata produljenja kliničke krune zuba. Kliničko zdravlje gingive i parodonta također određuje odsutnost krvarenja pri sondiranju, odsutnost eritema, edema te ostalih simptoma koje pacijent može zamijetiti. Primjerenim se liječenjem gingivitisa i parodontitisa može ponovno postići kliničko zdravlje gingive. Važno je napomenuti kako liječeni pacijenti s kontroliranim, stabilnim parodontitisom ostaju pod povećanim rizikom od rekurentnoga parodontitisa, stoga se moraju redovito kontrolirati.

Kliničko parodontno zdravlje podrazumijeva fiziološki imunološki nadzor koji uključuje prisutnost bioloških i upalnih biljega kompatibilnih s homeostazom. Parodontitis je vrlo česta kronična upalna bolest koja se danas može uspješno kontrolirati. Zahvaljujući tome zubi se mogu održati za cijeli život (12).

Stanje se gingive, odnosno odsutnost i prisutnost upale, može jednostavno, objektivno i precizno definirati i ocijeniti pomoću indeksa krvarenja pri sondiranju (BOP). BOP se procjenjuje kao udio mjesta krvarenja pri sondiranju.

Za netaknuti parodont te za reducirani, ali stabilni parodont, gingivno zdravlje definirano je kao prisutnost manje od 10% krvarećih mjesta pri sondiranju, uz dubinu sondiranja do 3 mm. Parodontna se stabilnost postiže kontrolom lokalnih i sustavnih čimbenika rizika, što rezultira s manje od 10% mjesta s dubinama sondiranja od 4 mm ili više koja krvare te izostankom progresivnoga gubitka i uništenja parodontnih tkiva (13).

3.1. Patogeneza gingivne i parodontne upale

Parodontne su bolesti upalne bolesti koje su najčešće uzrokovane plakom te različitim patogenima koji ga naseljavaju. Uglavnom je riječ o kroničnim upalama gingive i parodonta. Karakteristične su po neobičnoj anatomskoj strukturi zuba kod kojih je jedan dio zuba izložen vanjskoj okolini, dok se drugi dio nalazi unutar vezivnih tkiva.

Na očišćenim se zubima tijekom samo nekoliko minuta stvara ovojnica od proteina i glikoproteina iz sline koju nazivamo pelikulom. S obzirom na okolinu u kojoj se nalaze, na zubnim je površinama nemoguće spriječiti stvaranje bilo kakva biofilma. Unatoč tomu, u uvjetima s malo plaka i sa slabo virulentnom miješanom florom, moguće je održavati gingivu i parodont zdravima. Glavni je uvjet za to primjeren obrambeni sustav domaćina.

Općenito razlikujemo dvije vrste imunološkoga odgovora. To su nespecifična ili prirođena te specifična, odnosno stečena imunost. Prvu liniju obrambenoga sustava čine stanice nespecifične imunosti u koje ubrajamo fagocite, polimorfonukleare (PMN), prirodno ubilačke stanice i različite izvršne molekule, poput C-reaktivnoga proteina, dok drugu liniju obrambenoga sustava čini specifična imunost, odnosno limfociti T i B, različite stanice koje predočavaju antigen, poput makrofaga te imunoglobulina. Ovisno o tome kojom brzinom patogeni naseljavaju područje parodonta te ovisno o njihovome napredovanju u dubinu tkiva, pokrenut će se gore navedeni obrambeni mehanizmi.

Ukoliko bakterijska flora poprimi parodontopatogene osobine, najprije dolazi do aktivacije nespecifičnoga imunološkoga odgovora koji podrazumijeva fagocitozu, odnosno proždiranje patogena, što pak dovodi razvoja akutne upale. Nakon toga postupno se razvija precizniji specifični imunološki odgovor koji, osim što predstavlja obrambeni mehanizam, može imati i destruktivan učinak na parodontna tkiva.

Primarni su etiološki faktor za razvoj parodontitisa patogeni mikroorganizmi subgingivalnoga filma, a među ostale faktore ubrajamo genetiku pacijenta, odnosno genetski određenu specifičnu i nespecifičnu imunološku obranu, navike pojedinca (uživanje cigareta i alkohola, učestala konzumacija šećera, slabo održavanje oralne higijene) te psihički napor i stres koji uvelike utječu na imunološki status pojedinca (14).

Patogenezu gingivitisa i parodontitisa možemo podijeliti u četiri stadija. To su reakcija zdravoga parodonta na plak, inicijalna akutna, lokalna upalna reakcija, progresija upale te kronična imunološka reakcija u kojoj dolazi do gubitka pričvrstka. Kako bi parodontni patogen uzrokovao bolest, najprije treba kolonizirati subgingivno područje, potom treba moći proizvoditi agense koji direktno oštećuju domaćina ili koji dovode do autodestrukcije tkiva. Iz toga se može zaključiti kako parodontne bolesti započinju kao upala gingivnoga tkiva, a većina ih je povezana s plakom kojega naseljavaju patogeni.

Bakterije plaka stvaraju svoje metabolite u inicijalnoj reakciji na plak. Metaboliti pak potiču spojni epitel na izlučivanje medijatora upale. Polimorfonukleari su prve obrambene stanice s kojima se patogeni susreću u sulkusu.

Tijekom prva 24 sata mogu se prepoznati značajnije promjene u mikrovaskularnome pleksusu ispod spojnoga epitela. Pri tome dolazi do proširenja arteriola, kapilara i venula u dentogingivnome pleksusu te do povećanja njihove propusnosti. Zahvaljujući tomu se u tkivu i sulkusu razrjeđuju štetne tvari koje dolaze iz mikroorganizama. Plazmatski proteini, koji odlaze iz mikrocirkulacije, sadržavaju obrambene bjelančevine poput antitijela, komplemenata i inhibitora proteaza. Uz navedeno, oslobađaju se i athezijske molekule koje pospešuju spajanje polimorfonukleara s postkapilarnim venulama te pomažu obrambenim stanicama da izađu iz krvnih žila.

U četiri je dana stanični odgovor dobro razvijen i dodatno potpomognut kemotaksičnim tvarima bakterija iz plaka, domaćina i sekreta. Rana se gingivna lezija razvija sedam dana nakon akumulacije plaka, a u njoj dominiraju infiltrirani limfociti i PMN-i. Postupno dolazi do degeneracije fibroblasta čime se omogućuje veća infiltracija leukocitima. Upalno se stanje nastavlja razvijati daljnjom akumulacijom plaka. Povećava se eksudacija tekućine i migracija leukocita u gingivalnu pukotinu. Ova je faza lezije klinički vidljiva, a nazivamo je uspostavljenom lezijom u kojoj prevladavaju plazmociti. Dentogingivalni epitel proliferira, a spojni epitel više nije pričvršćen za površinu zuba. Epitel džepa postaje propusniji za prolazak tvari u vezivno tkivo i iz njega te mjestimično može egzulcerirati. Kao reakcija na plak, epitel se spušta prema apikalno. Infiltrat se upalnih stanica širi u vezivna tkiva i tada leziju nazivamo uznapredovalom.

Klinički se znakovi gingivitisa javljaju deset do dvadeset dana nakon nakupljanja plaka, a najznačajniji su znakovi crvenilo i oticanje gingive te povećana sklonost krvarenju iz mekoga tkiva pri sondiranju. Navedeni su simptomi reverzibilni ukoliko se bude provodila dobra higijena usne šupljine uključujući stručno odstranjivanje zubnoga plaka i kamenca.

Gingivitis može postojati godinama, a da ne prijeđe u parodontitis, a odlučujući su kriteriji za to: prisutnost patogena u plaku, sposobnost umnažanja i toksični potencijal patogena te imunološki odgovor pojedinca na infekciju (14,15).

Klinički gubitak vezivnoga pričvrstka (CAL), resorpcija kostiju te proliferacija i djelomična ulceracija spojnoga epitela, temeljne su histološke razlike po kojima odvajamo parodontitis od gingivitisa (16).

Klinički se parodontitis dijagnosticira ukoliko je interdentalni CAL pronađen na ≥ 2 nesusjedna zuba ili ako na ≥ 2 zuba postoji bukalni ili oralni CAL ≥ 3 mm. Gubitak pričvrstka ne mora uvijek biti uzrokovan parodontitisom. Takav gubitak može nastati iz više razloga: zbog gingivne recesije traumatskoga podrijetla, zbog zubnoga karijesa koji se proteže u cervikalni dio zuba, zbog endodontske lezije koja se drenira kroz marginalni parodont ili pak zbog vertikalne frakture korijena (16). Zbog navedenoga treba biti oprezan pri postavljanju konačne dijagnoze.

Ukoliko postoji defekt u građi PMN-a ili ukoliko patogeni mikroorganizmi izbjegnu prvu crtu periferne obrane i nastane se subgingivno, nastaje lokalizirani parodontitis. Nakon što je probijen taj leukocitni zid, mora se aktivirati druga obrambena linija, odnosno makrofagi i T limfociti. Tada upala postupno prelazi u kroničnu. Parodontitis obično ne napreduje ravnomjerno. Gubitak je pričvrstka obično ograničen na jedan zub ili na samo jednu plohu zuba. U akutnoj se fazi u džepu umnažaju gram-negativne, anaerobne i pokretne bakterije. Postupno dolazi do invazije patogena u tkivo na što tkivo reagira stvaranjem gnojnih apscesa ili mikronekroza. Oštećenjem kolagena dolazi do gubitka pričvrstka, a potom i do resorpcije kosti. Pojačana obrana domaćina može suzbiti bakterijsku invaziju te dovesti do stagnacije u kojoj se tkivo može regenerirati.

Upalni i imunosni procesi koji se odvijaju u gingivnim tkivima, djeluju kao zaštita protiv lokalnoga napada mikroorganizama. U pojedinim slučajevima takve reakcije mogu oštetiti susjedne stanice i strukture vezivnoga tkiva, a katkada i alveolarnu kost, te time prouzrokovati dodatnu štetu domaćinu (14,15).

Parodontitis se, dakle, može smatrati abnormalnim upalnim odgovorom na parodontnu floru, u kojemu se tvrda i meka tkiva zuba uništavaju autodegenerativnim mehanizmima. Tijekom ovoga procesa zbog invazije bakterija, monociti izlučuju stanične protein-citokine koji uzrokuju limfocitnu infiltraciju, resorpciju kostiju te razgradnju izvanstaničnoga matriksa. Budući da zahvaća čak 50% starije populacije, parodontitis predstavlja javnozdravstveni problem.

3.2. Utjecaj vitamina D na parodontitis

Osim što sudjeluje u održavanju homeostaze različitih bioloških sustava, uključujući neuromuskularni, koštani, kožni i kardiovaskularni sustav, vitamin D ima sposobnost suzbijanja tumorskoga rasta te protuupalna i antibakterijska svojstva.

Biološki aktivan oblik vitamina D i njegovi receptori također igraju veliku ulogu u održavanju oralnoga imuniteta te integriteta parodonta. Studije pokazuju kako nedostatak vitamina D može biti povezan s povećanim rizikom od kroničnoga parodontitisa. Suplementacija samo vitaminom D ili vitaminom D i kalcijem može pomoći u održavanju parodontalnoga zdravlja, tako što će povećati mineralnu gustoću čeljusti i inhibirati upalnu resorpciju alveolarne kosti. Osim toga, potvrđeno je uspješnije liječenje kroničnoga parodontitisa u pacijenata s primjerenom količinom vitamina D, nego u onih koji su deficijentni. Međutim, valja naglasiti kako dovoljna razina vitamina D ipak ne štiti više od progresije kroničnoga parodontitisa.

Važnost se vitamina D u parodontologiji također zasniva na njegovu sudjelovanju u sintezi bjelančevina koje su potrebne za stvaranje fizičke barijere čime se otežava prijenos patogena dublje u tkiva. K tomu, vitamin D sudjeluje i u sintezi antimikrobnih proteina, poput β -defenzina i katelicidina, koje vrše epitelne i imunološke stanice, kao i u nespecifičnome imunološkom odgovoru (8).

Osim što sudjeluje u nespecifičnome odgovoru, utječući na B-limfocite i T-limfocite, vitamin D sudjeluje i u specifičnome imunološkome odgovoru. Limfociti emitiraju imunoglobuline i kemokine koji uništavaju patogene. Navedeni imunološki proces djeluje destruktivno i na parodontno tkivo čime se dodatno pogoršava tijekom parodontne bolesti. Vitamin D suprimira proliferaciju T-limfocita, sekreciju imunoglobulina i transformaciju B-limfocita u plazma stanice, što pak inhibira neželjeni proces te štiti organizam od prekomjernoga specifičnoga

imunološkog odgovora. Navedene učinke vitamin D postiže smanjenjem izlučivanja pojedinih citokina (17). Općenito citokini reguliraju upalni odgovor domaćina prenošenjem signala između stanica. Citokini, poput IL-1, IL-6 i TNF- α , snažni su osteoklastogeni signalni agensi koji su zaslužni za resorpciju alveolarne kosti. Ti se citokini oslobađaju u patogenezi parodontne bolesti tijekom bakterijske invazije te izazivaju infiltraciju limfocita, resorpciju kosti i razgradnju izvanstaničnoga matriksa. Dakle, vitamin D zaslužan je za suzbijanje njihovoga razarajućeg djelovanja čime aktivno sudjeluje u očuvanju integriteta parodonta.

Istraživanja su pokazala kako je tijekom kroničnoga parodontitisa smanjena aktivnost 25-hidroksilaze. To pak snizuje koncentraciju kalcidiola, čime se smanjuje utjecaj vitamina D na regresiju parodontne upale. U slučaju se akutnoga parodontitisa njegova razina znatno povećava. Tako je koncentracija kalcidiola u parodontnim džepovima veća za 300 puta od koncentracije u plazmi. Zahvaljujući tome, povećava se sposobnost njegova protuupalnoga djelovanja u akutnoj parodontnoj bolesti (8).

Također je dokazano kako stanice parodontnoga ligamenta i fibroblasti dentalne pulpe jednako tako proizvode 25-hidroksilazu tijekom upalnoga procesa (17).

Navedeni enzim potom stimulira proizvodnju kalcidiola. Njegova se pretvorba u biološki djelotvorni kalcitriol odvija aktivacijom 1 α -hidroksilaze što se pak događa kada patogeni dodirnu receptore stanične membrane. Kalcitriol se potom veže za VDR-e u imunološkim i epitelnim stanicama te sudjeluje u epitelnim obrambenim mehanizmima (3).

Kalcitriol, k tomu, aktivira sintezu proteina koji su potrebni u desmosomima epitelnih stanica. Spojni je epitel labavo povezan sa zubom, što omogućuje lakši prodor patogena i zubnoga plaka koji su odgovorni za početnu upalu parodontnoga tkiva. Ukoliko se upala ne liječi, proces će napredovati relativno brzo, što pak može dovesti do gubitka pričvrstka, a potom i do gubitka zuba.

Mandibularna je kost, točnije njezin alveolarni nastavak, uz gingivu, cement zuba i parodontni ligament, jedno od četiriju tkiva koja tvore parodont. Iz toga su razloga osteoporoza i parodontna bolest usko povezane. U slučaju se osteoporoze BMD smanjuje na svim kostima, uključujući tako i čeljusnu kost, gdje se odvija resorpcija alveolarnoga grebena čijim se napredovanjem sve više povećava vjerojatnost od gubitka zuba (18).

Al Habashneh i sur. utvrdili su kako žene s nižim koštanim BMD-om pokazuju teži oblik kroničnoga parodontitisa. Dijagnosticirana im je povećana resorpcija alveolarnoga nastavka, nego u žena s normalnom gustoćom kosti. Ovim je istraživanjem otkriveno kako su žene koje su uzimale vitamin D znato rjeđe patile od kroničnoga parodontitisa, za razliku od onih koje ga nisu uzimale (19).

U ljudi se s niskim sistemskim BMD-om može primijetiti sistemski porast citokina koji utječu na resorpciju kostiju u čitavome kosturu pa tako i na mandibularnoj kosti. Kao što je prethodno spomenuto, infekcija parodonta uzrokuje lokalni porast citokina što potiče aktivnost osteoklasta, a time i resorpciju kostiju (20).

Istraživanja su pokazala kako se resorptivna aktivnost osteoklasta može suzbiti primjerenom suplementacijom vitamina D. Tako su primjerice Wactawski-Wende i sur. dokazali kako se vitamin D₃, zahvaljujući svojoj sposobnosti povećanja BMD-a i smanjenja resorpcije, može koristiti kao suplement u profilaksi i liječenju parodontopatija u postmenopauzalnoj dobi žena (19).

Novije studije pokazuju kako plazmatska koncentracija vitamina D, kako bi utjecao na parodontna tkiva, treba iznositi između 90 i 100 nmol/L (6). Niže razine vitamina D obično nisu dovoljno djelotvorne.

Bashutski i sur. objavili su rezultate dugotrajne kliničke studije u kojoj je proučavan utjecaj vitamina D na ishod parodontnih operacija. Istraživači su utvrdili kako ispitanici s manjkom vitamina D u krvnoj plazmi pokazuju manje učinkovite rezultate nakon parodontne operacije, stoga istraživači savjetuju da se radi poboljšanja postoperativnih rezultata, najprije ispita razina vitamina D u krvi pacijenta te u slučaju deficijencije, preporučuju uzimanje suplementne terapije (21).

4. DEFICIJENCIJA VITAMINA D

Brojna epidemiološka istraživanja pokazuju kako smo izloženi znatno manjemu ultraljubičastom zračenju potrebnom za sintezu vitamina D te kako u organizam unosimo znatno manje kalcija nego što su to činili naši preci. Deficijencija je vitamina D postala gotovo svjetska epidemija koja doprinosi brojnim kroničnim zdravstvenim problemima. Kao što je već spomenuto, vitamin D je hormon kojega prvotno povezujemo sa zdravljem kostiju. Prema tome, nije teško zaključiti kako nedostatak vitamina D može dovesti do rahitisa u djece te do osteomalacije i osteoporoze u odraslih. Iz toga je razloga tridesetih godina prošloga stoljeća uvedeno obogaćivanje mlijeka vitaminom D. Međutim, subklinički je nedostatak vitamina D i dalje široko rasprostranjen u razvijenim zemljama svijeta, a zahvaća 30 do čak 50% populacije, svih dobnih skupina, uključujući i zdrave odrasle osobe. Također, danas je poznato kako je vitamin D, osim što sudjeluje u homeostazi kalcija, važan za optimalno funkcioniranje mnogih organa i tkiva u cijelome tijelu. Novija istraživanja pokazuju kako nedostatak vitamina D može utjecati ne samo na nisku mineralnu gustoću kostiju, osteoporozu i osteopeniju, nego i na razvoj karcinoma, kardiovaskularnih bolesti, dijabetesa, depresije, različitih autoimunih bolesti, poput dijabetesa tipa 1, multiple skleroze te upalnih bolesti crijeva i parodontitisa (22–24).

Postoje brojni čimbenici koji povećavaju rizik od deficijencije vitamina D, a to su smanjen unos ili apsorpcija, smanjena izloženost suncu, smanjena endogena sinteza zbog defekta enzima nužnih za hidroksilaciju, povećan katabolizam jetre te rasa i dob.

Više se od 50% vitamina D apsorbira kroz kožu sunčevom svjetlošću, dok ostatak dolazi iz prehrane. Prema tome, izlaganje je sunčevoj svjetlosti neophodno za postizanje dovoljne razine vitamina D (25).

Međutim, također je poznato kako prekomjerna izloženost suncu povećava rizik od raka kože. Kako bi se izbjeglo štetno djelovanje sunca, preporuča se nošenje zaštitne odjeće te korištenje krema za sunčanje s visokim zaštitnim faktorom onda kada osoba boravi na otvorenome. U tim je okolnostima bez suplementacije poprilično teško postići dovoljnu razinu vitamina D.

Starije su odrasle osobe često manje izložene sunčevoj svjetlosti, imaju smanjeni kapacitet za sintezu biološki aktivnih metabolita vitamina D i smanjenu sposobnost apsorpcije vitamina D iz crijeva te obično pate od pojedinih kroničnih bolesti, stoga predstavljaju najčešću skupinu ljudi koja pati od manjka vitamina D.

Količina vitamina D u organizmu također ovisi i o rasi. Budući da melanin umanjuje prodiranje UVB kroz kožu čime smanjuje fotoprodukciju vitamina D, češći nedostatak vitamina D opažen je u crnaca. Taj nam podatak dodatno ukazuje na nešto ozbiljniji tijek kroničnoga parodontitisa u crnoj nego u bijeloj rasi (26).

Određeni sindromi malapsorpcije poput celijakije, sindroma kratkoga crijeva, upalne bolesti crijeva, kronične insuficijencije gušterače i cistične fibroze, također mogu dovesti do smanjene razine vitamina D. Niži je unos vitamina D oralno više zastupljen u starijoj populaciji (27).

Pojedinci s kroničnom bolešću jetre, poput ciroze, mogu imati defektnu 25-hidroksilaciju što dovodi do nedostatka aktivnoga vitamina D. Greška se u $1\alpha,25$ -hidroksilaciji može vidjeti kod hiperparatireoidizma, zatajenja bubrega ili pak pri nedostatku 1α -hidroksilaze.

Pojedini antiepileptici, kortikosteroidni lijekovi, antihipertenzivi, antifungici i antibiotici, poput fenobarbitala, karbamazepina, deksametazona, nifedipina, klotrimazola i rifampicina induciraju hepatske enzime p450 koji aktiviraju razgradnju vitamina D, što također dovodi do hipovitaminoze (28).

Većina je bolesnika s nedostatkom vitamina D bez simptoma. Međutim, čak i blagi kronični nedostatak vitamina D može dovesti do kronične hipokalcemije i hiperparatireoidizma, što pak može doprinijeti riziku od osteoporoze i učestalih prijeloma, posebno u starijoj populaciji. Pacijenti s dugotrajnim i ozbiljnim nedostatkom vitamina D mogu osjetiti simptome povezane sa sekundarnim hiperparatireoidizmom, uključujući bolove u kostima, artralgijsku, mijalgiju, fascikulacije mišića, umor, i slabost. Kod djece se mogu javiti razdražljivost, letargija, zastojski razvoj, promjene oblika kostiju te također učestali prijelomi (25).

4.1. Liječenje nedostatka vitamina D

Razinu je vitamina D potrebno provjeriti u visoko rizičnih pojedinaca. Adekvatnost se ili nedostatak vitamina D procjenjuje mjerenjem serumskoga kalcidiola. Optimalne su serumske razine kalcidiola još uvijek tema brojnih rasprava jer postoje značajne razlike u metabolizmu minerala među različitim rasama. Afroamerikanci, na primjer, imaju veću gustoću kostiju i prema tome mali rizik od prijeloma u usporedbi s drugim rasama. Međunarodno društvo za

kliničku denzitometriju i međunarodna zaklada za osteoporozu preporučuju minimalnu razinu kalcidiola u serumu od 75 nmol/L (29).

Još uvijek nema dovoljno podataka o maksimalno sigurnoj razini kalcidiola u serumu, međutim, pri visokim razinama iznad 250 nmol/L postoji potencijalni rizik od toksičnosti zbog sekundarne hiperkalcemije.

U bolesnika je, kojima je dijagnosticiran nedostatak vitamina D, važno procijeniti sekundarni hiperparatireoidizam te provjeriti razinu paratireoidnoga hormona i kalcija u serumu.

Izlaganjem se kože suncu dobiva od 50% do čak 90 % potrebnoga vitamina D, dok se ostatak unosi prehranom. Dakle, najpotentniji je izvor vitamina D sunčeva svjetlost što iznosi oko 3 000 internacionalnih jedinica (IU) vitamina D₃ dnevno. Ta se količina vitamina D može dobiti izlaganjem ruku i nogu suncu od pet do deset minuta dnevno ili pak uzimanjem peroralnih dodataka u obliku kapsula od 50 000 IU svaka dva tjedna.

Hildebolt je istraživao povezanost između dnevnoga unosa dodataka vitamina D i povećanja koncentracije kalcidiola u krvnoj plazmi. Utvrdio je kako dodatno konzumiranje 200 IU vitamina D dnevno povećava koncentraciju plazmatskoga kalcidiola za 10 nmol/L, dok ju konzumiranje 1 000 – 2 000 IU povećava za čak 47 nmol/L (6).

Dodaci se vitamina D i kalcija najčešće koriste u liječenju sistemskoga smanjenja mineralne gustoće kosti. Oni svojom aktivnošću sudjeluju u regulaciji koncentracije kalcija i fosfora u krvi. Niski unos vitamina D i kalcija tijekom dužega perioda dovodi do negativne ravnoteže kalcija, poremećene mineralizacije kostiju te na kraju do gubitka koštane strukture. Manjak vitamina D uzrokuje rahitis u djece i osteoporozu u odraslih te prema tome i povećan rizik od frakture kostiju. Optimalna je preporučena koncentracija kalcidiola u krvnoj plazmi za koštano tkivo iznad 80 nmol/L, za parodontno tkivo otprilike 90 do 100 nmol/L, dok su niže koncentracije povezane s progresijom parodontne bolesti i gubitkom zuba (8).

Preporučena je dnevna doza vitamina D za osobe mlađe od 70 godina 600 - 800 IU, a za starije od 70 godina 800 – 1 000 IU. Unos vitamina D koji je manji od 400 IU dnevno može uzrokovati smanjenje koncentracije kalcija u krvnoj plazmi, povećanje lučenja paratireoidnih hormona, poremećaj pregradnje koštanoga tkiva, što može dovesti i do sekundarnoga hiperparatireoidizma (30).

Tijekom liječenja nedostatka vitamina D dnevna se doza može povećati na 2 000 IU, bez praćenja koncentracije plazmatskoga kalcidiola. Ako pak dnevna doza vitamina D dosegne 40 000 IU, u zdravih se osoba može pojaviti hipervitaminoza vitamina D. Ukoliko se ova količina vitamina D uzima na dnevnoj bazi u dužemu vremenskom periodu, narušava se metabolizam kalcija, dolazi do hiperfunkcije paratiroidne žlijezde te se stvaraju uvjeti za razvoj nefrolitijaze (21).

Alshouibi i sur. proučavali su poveznicu između količine vitamina D i stanja parodonta kod 562 muškarca starije životne dobi. Rezultati su istraživanja pokazali kako su ispitanici koji su primili više od 800 IU vitamina D dnevno imali manji rizik od težega oblika kroničnoga parodontitisa (rezultati su se odnosili na dubinu sondiranja, razinu pričvrstka te gubitak alveolarne kosti), dok su oni koji su primili manje od 400 IU vitamina D patili od znatne resorpcije alveolarne kosti (31).

Hiremath i sur. proveli su randomizirano kliničko istraživanje kako bi dokazali protuupalan učinak vitamina D na gingivu i odredili potrebnu dozu vitamina D kako bi se postigao ovaj učinak. Rezultati su pokazali kako je doza od 500 do 2 000 IU vitamina D sigurna i učinkovita u liječenju upale gingive. Nakon tri mjeseca pokazali su se značajni rezultati. Rezultati su zabilježeni mjesec dana nakon što su ispitanici uzimali dozu od minimalno 2 000 IU vitamina D. Konzumacija većih doza dovela je do promjene koncentracije kalcidiola u krvnoj plazmi. Dok se vitamin D nije konzumirao, koncentracija se povećala za 0,87 nmol/L. Za vrijeme konzumacije doze od 500 IU vitamina D, koncentracija se kalcidiola povećala za 32,03 nmol/L. Tijekom potrošnje doze od 1 000 IU, koncentracija se povećala za 42,12 nmol/L, dok je tijekom konzumacije 2 000 IU koncentracija povećana za 74,22 nmol/L (8).

4.2. Pripravci vitamina D dostupni na tržištu

Što se tiče dostupnosti vitamina D iz hrane, potvrđeno je kako masna riba ima najveći sadržaj vitamina D₃ koji se kreće od 100 do 1 000 IU. Drugi izvori, poput mlijeka ili soka od naranče obogaćeni vitaminom D sadrže do 100 IU po obroku.

Općenito vrijedi da se za svakih 100 IU unesenih vitamina D dnevno, razina kalcidiola povećava za oko 2.5 nmol/L. Dodaci vitamina D₂ i D₃ koji se daju bez recepta, tzv. OTC pripravci, obično

sadrže 400 – 5 000 IU po kapsuli. Oralna će suplementacija vitaminom D₂ ili D₃ u početku jednako povećati razinu vitamina D, iako se čini kako porast razine kalcediola u serumu traje nešto dulje nakon bolusne doze vitamina D₃ nego D₂.

Količina je vitamina D potrebna za liječenje deficijentnoga stanja individualna, a uvelike ovisi o stupnju nedostatka i temeljnim čimbenicima rizika koji su doveli do hipovitaminoze.

Inicijalna se suplementacija vitamina D₃ preporuča uzimanjem 6 000 IU dnevno ili 50 000 IU tjedno tijekom osam tjedana. Kada razina kalcediola u serumu prijeđe 75 nmol/L, preporučuje se dnevna doza održavanja od 1 000 do 2 000 IU.

Pri teškoj deficijenciji u visokorizičnih odraslih osoba kao početna doza preporuča se uzimanje 10 000 IU vitamina D₃ dnevno. U tu skupinu obično ubrajamo tamnopute osobe, poput Afroamerikanca i Latinoamerikanca, pretile osobe, osobe koje konzumiraju određene lijekove te osobe koje pate od sindroma malapsorpcije. Kada razina kalcediola u serumu prijeđe 75 nmol/L preporučuje se doza održavanja od 3 000 do 6 000 IU dnevno.

Djeca kojima nedostaje vitamin D trebaju uzimati 2 000 IU vitamina D₃ dnevno ili 50 000 IU vitamina D₃ jednom tjedno tijekom šest tjedana. Jednom kada razina kalcediola u serumu prijeđe 75 nmol/L, preporučuje se održavanje razine vitamina D uzimanjem 1 000 IU dnevno.

Prema Američkoj akademiji za pedijatriju, dojenčad i djeca koja unose manje od 1 L mlijeka obogaćenoga vitaminom D trebaju unositi dodatnih 400 IU vitamina D dnevno (32).

Najvažnija je uloga vitamina D svakako kontrola homeostaze kalcija i fosfata. Svojim djelovanjem vitamin D potiče apsorpciju kalcija i fosfata u crijevima te reapsorpciju kalcija u bubrezima čime neizravno smanjuje lučenje PTH-a koji je inače zaslužan za odvijanje resorptivnih procesa u kostima. Resorpcija je alveolarne kosti jedan od glavnih simptoma koji se javlja prilikom napredovanja parodontne bolesti. Uzimajući u obzir njegov mehanizam djelovanja, pretpostavlja se kako vitamin D može imati određenu ulogu u regresiji parodontne bolesti. U skladu s navedenim, brojne studije također potvrđuju kako nedostatak vitamina D, a time i smanjena gustoća kostiju, mogu biti povezani s povećanim rizikom od kroničnoga parodontitisa. K tomu istraživanja pokazuju kako vitamin D sudjeluje i u sintezi proteina koji stvaraju mukoznu membranu čime nastaje fizička barijera koja onemogućava napredovanje patogena prema apikalno. Dodatno, vitamin D utječe na sintezu antimikrobnih proteina u parodontu, potom suprimira proliferaciju T-limfocita, sekreciju imunoglobulina i transformaciju B-limfocita u plazma stanice, što pak inhibira neželjeni destruktivni proces te štiti organizam od prekomjernoga specifičnog imunološkog odgovora. Zahvaljujući navedenim sposobnostima, možemo reći kako vitamin D aktivno sudjeluje u održavanju oralnoga imuniteta te integriteta parodonta. Mnoštvo literature dodatno implicira kako terapija vitaminom D itekako može pomoći u održavanju parodontnoga zdravlja tako što će povećati mineralnu gustoću čeljusnih kostiju i što će inhibirati upalnu resorpciju alveolarne kosti. Kako bi se postigli navedeni učinci, plazmatska koncentracija kalcidiola treba iznositi između 90 i 100 nmol/L.

6. ZAKLJUČAK

Vitamin D molekula je koja uz homeostazu kalcija vrši brojne druge za život neophodne funkcije, poput zgrušavanja krvi, mišićne kontrakcije, podraživanja živaca, pokretanja imunološkoga odgovora, stoga ga s pravom možemo nazvati pleotropnim hormonom. S obzirom na to da su ljudi danas izloženi znatno manjoj količini ultraljubičastoga zračenja, koje je prijeko potrebno za sintezu vitamina D te s obzirom na to da unosimo znatno manje kalcija nego što to činili naši preci, deficijencija je vitamina D postala gotovo svjetska epidemija. S obzirom na njegovo višestruko djelovanje, deficijencija vitamina D može utjecati na široku lepezu patoloških stanja, uključujući kardiovaskularne bolesti, različite karcinome, dijabetes, artritis, autoimune bolesti pa čak i na parodontitis. Brojna istraživanja ukazuju na to kako manjak vitamina D i kalcija rezultira gubitkom koštane mase te kako dodatno pridonosi jačanju upalnih simptoma, koji se, između ostaloga, javljaju i u parodontnoj bolesti. Sukladno tomu, studije pokazuju da suplementacija vitaminom D pomaže u održavanju parodontnoga zdravlja povećanjem mineralne gustoće čeljusnih kostiju te inhibicijom upalne resorpcije alveolarne kosti. Stoga je vitamin D prepoznat kao važan dodatak standardnomu tretmanu za prevenciju i liječenje parodontitisa. Istraživanja pokazuju kako plazmatska koncentracija vitamina D, da bi vitamin utjecao na parodontna tkiva, treba iznositi između 90 i 100 nmol/L. Kako bi se u potpunosti razjasnila uloga vitamina D u parodontnoj bolesti te kako bi se zahvaljujući njegovim protuupalnim svojstvima i izravnom učinku na metabolizam kostiju moglo pospješiti njezino liječenje, potrebno je provesti daljnja, dobro kontrolirana istraživanja.

7. LITERATURA

1. Hathcock JN. Vitamins and minerals: efficacy and safety. *Am J Clin Nutr.* 1997;66(2):427-437.
2. Nair R, Maseeh A. Vitamin D: The sunshine vitamin. *J Pharmacol Pharmacother.* 2012;3(2):118–26.
3. Schwalfenberg GK. A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency. *Mol Nutr Food Res.* 2011;55(1):96–108.
4. Guyton AC, Hall JE. *Medicinska fiziologija – udžbenik*. 11. hrv.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
5. Verstuyf A, Carmeliet G, Bouillon R, Mathieu C. Vitamin D: A pleiotropic hormone. 2010;78(2):140–5.
6. Hildebolt CF. Effect of Vitamin D and Calcium on Periodontitis. *J Periodontol.* 2005;76(9):1576–87.
7. Sadiq NM, Naganathan S, Badireddy M. Hypercalcemia. *StatPearls.* 2020.
8. Jagelavičienė E, Vaitkevičienė I, Šilingaitė D, Šinkūnaitė E, Daugėlaitė G. The relationship between vitamin D and periodontal pathology. *Med.* 2018;54(3):1–8.
9. Van der Wielen RP, Löwik MR, Van den Berg H. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet.* 1995;346(8969):207-210.
10. Yin L, Grandi N, Raum E, Haug U, Arndt V, Brenner H. Meta-analysis: Longitudinal studies of serum vitamin D and colorectal cancer risk. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30(2):113–25.
11. Lee WTK, Jiang J. The resurgence of the importance of vitamin D in bone health. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2008;17(SUPPL. 1):138–42.
12. Lang NP, Bartold PM. Periodontal health. *J Periodontol.* 2018;89(May):S9–16.
13. Chapple ILC, Mealey BL, Dyke TE Van, Bartold PM. Parodontno zdravlje i gingivne bolesti i stanja na netaknutom i reduciranom parodontu : Izvješće o konsenzusu Radne skupine 1 Svjetske radionice na temu Klasifikacije parodontnih i periimplantatnih bolesti i stanja 2017. godine. 2017;1–18.
14. Lindhe J, Karring T, Lang NP. *Klinička parodontologija i dentalna implantologija*, 1. hrv. izd. Zagreb, Globus, 2004.
15. Wolf HF, Rateitschak KH, Rateitschak-Plüss EM, Hassell TM *Parodontologija:*

- Stomatološki atlas. 3.hrv.izd. Zagreb: Naklada Slap; 2009.
16. Papapanou PN, Feres M, Giannobile W V, Kao RT, Kocher T, Machtei E. Parodontitis : Izvješće o konsenzusu Radne skupine 2 Svjetske radionice za klasifikaciju parodontnih i periimplantatnih bolesti i stanja 2017 . godine. 2017;1–15.
 17. Liu K, Meng H, Hou J. Activity of 25-Hydroxylase in Human Gingival Fibroblasts and Periodontal Ligament Cells. PLoS One. 2012;7(12):3–10.
 18. Van Der Velden U, Kuzmanova D, Chapple ILC. Micronutritional approaches to periodontal therapy. J Clin Periodontol. 2011;38(SUPPL. 11):142–58.
 19. Al Habashneh R, Alchalabi H, Khader YS, Hazza'a AM, Odat Z, Johnson GK. Association Between Periodontal Disease and Osteoporosis in Postmenopausal Women in Jordan. J Periodontol. 2010;81(11):1613–21.
 20. Jabbar S, Drury J, Fordham J, Datta HK, Francis RM, Tuck SP. Plasma vitamin D and cytokines in periodontal disease and postmenopausal osteoporosis. J Periodontal Res. 2011;46(1):97–104.
 21. Bashutski JD, Eber RM, Kinney JS, Benavides E, Maitra S, Braun TM, et al. The impact of vitamin D status on periodontal surgery outcomes. J Dent Res. 2011;90(8):1007–12.
 22. Anand N, Chandrasekaran SC, Rajput NS. Vitamin D and periodontal health: Current concepts. J Indian Soc Periodontol. 2013;17(3):302-308.
 23. Cantorna MT. Vitamin D and multiple sclerosis: An update. Nutr Rev. 2008;66(SUPPL_2):135–8.
 24. Mathieu C, Gysemans C, Giuliatti A, Bouillon R. Vitamin D and diabetes. Diabetologia. 2005;48(7):1247–57.
 25. Naeem Z. Vitamin d deficiency- an ignored epidemic. Int J Health Sci (Qassim). 2010 Jan;4(1):V-VI.
 26. Grant WB, Boucher BJ. Are hill's criteria for causality satisfied for vitamin D and periodontal disease? Dermatoendocrinol. 2010;2(1):30–6.
 27. Czernichow S, Fan T, Nocea G, Sen SS. Calcium and vitamin D intake by postmenopausal women with osteoporosis in France. Curr Med Res Opin. 2010;26(7):1667–74.
 28. Gröber U, Kisters K. Influence of drugs on vitamin D and calcium metabolism. Dermatoendocrinol. 2012;4(2):158–66.
 29. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GEH. IOF

- position statement: Vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int.* 2010;21(7):1151–4.
30. Glade MJ. Vitamin D: Health panacea or false prophet? *Nutrition.* 2013;29(1):37–41.
 31. Alshouibi EN, Kaye EK, Cabral HJ, Leone CW, Garcia RI. Vitamin D and periodontal health in older men. *J Dent Res.* 2013;92(8):689–93.
 32. Sizar O., Khare S., Goyal A., et al. Vitamin D Deficiency. [Updated 2020 Jul 21]. *StatPearls.* 2020.

8. ŽIVOTOPIS

Monika Jurić rođena je 11. rujna 1995. godine u Đakovu. Nakon završene osnovne škole upisuje opću gimnaziju u Slavonskom Brodu, a potom 2014. godine upisuje Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom fakultetskog obrazovanja članica je prvog pjevačkog zbora Stomatološkog fakulteta Z(u)bor. Sudjelovanjem u Z(u)boru 2018. godine nagrađena je Rektorovom nagradom za društveno koristan rad u akademskoj i široj zajednici. Više godina za redom sudjeluje na Dentaklu, posebnom događaju studenata dentalne medicine u Zagrebu. Dobrovoljnim sudjelovanjem potpomaže obilježavanje Svjetskog dana oralnog zdravlja 2018. godine. Na trećoj, četvrtoj i petoj godini studija sudjeluje u Geronto i Zubić vila projektu. Za vrijeme studentskih dana, volontira na Zavodu za dječju i preventivnu dentalnu medicinu te na Zavodu za oralnu kirurgiju. Također prisustvuje na trećem, četvrtom i petom Međunarodnom kongresu Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu koji su se održali 2017., 2018. i 2019. godine. Tijekom svog fakultetskog obrazovanja bila je aktivna članica Studentske sekcije za restaurativnu dentalnu medicinu i endodonciju. Akademске godine 2019/2020. sudjeluje u organizaciji Simpozija studenata dentalne medicine (SSDM) kao voditeljica radionice pod nazivom „Strojna endodoncija, kemijska obrada korijenskih kanala i punjenje biokeramičkim materijalom“. Posljednje dvije godine studija radi kao asistentica u dvjema privatnim ordinacijama.