

Maciej Raczkowski¹, Filip Michalak²

Rola witaminy D w chorobach przyzębia — przegląd piśmiennictwa

Role of vitamin D in periodontal diseases — review

¹ Katedra Chirurgii Stomatologicznej i Periodontologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu² Katedra i Zakład Chirurgii Stomatologicznej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we WrocławiuDOI: <http://dx.doi.org/10.20883/df.2019.6>

STRESZCZENIE

Powstawanie chorób przyzębia zależy od wielu czynników. Jednym z nich jest witamina D, która wpływa na gospodarkę wapniowo-fosforanową, układ immunologiczny oraz aktywuje liczne geny. Polimorfizm receptora dla tej witaminy może mieć wpływ na rozwój zapalenia przyzębia. Suplementacja witaminy D, zwłaszcza u osób mieszkających w klimacie umiarkowanym, może być jednym z czynników wpływających na utrzymanie zdrowia przyzębia.

Słowa kluczowe: witamina D, choroby przyzębia.

ABSTRACT

The formation of periodontal disease depends on many factors. One of them is vitamin D, which affects the calcium-phosphate metabolism, the immune system and activates numerous genes. The receptor polymorphism for this vitamin can affect the development of periodontitis. Vitamin D supplementation, especially for people living in temperate climates, may be one of the factors that contribute to maintaining periodontal health.

Keywords: vitamin D, periodontal diseases.

Wstęp

Choroby przyzębia należą do chorób jamy ustnej, które mogą prowadzić do poważnych powikłań. Jest to problem nadal często niezauważany przez pacjentów ze względu na to, że nie daje wielu objawów w początkowych etapach choroby. Stan przyzębia jest uwarunkowany wieloma czynnikami zarówno genetycznymi, środowiskowymi a także infekcyjnymi. Jednym z czynników wpływających na prewencję chorób przyzębia jest witamina D. Ma ona wpływ modulujący na wiele genów, zapobiega powstawaniu nowotworów oraz uczestniczy w gospodarce wapniowo-fosforanowej. Coraz częstszym tematem podejmowanym w badaniach jest wielokierunkowy wpływ witaminy D na przyzębie, także w aspekcie zależności między suplementacją witaminą D, a chorobami ogólnoustrojowymi, wiekiem, rasą, zamieszkiwaną szerokością geograficzną, dietą czy płcią. Pacjenci stosujący doustną suplementację witaminy D odznaczają się większym odsetkiem zdrowych zębów i mniejszą utratą przyczepu łącznotkankowego.

Biosynteza i metabolizm witaminy D₃

Witamina D odgrywa rolę w regulacji metabolizmu kości i reakcji immunologicznych. Witaminy D mogą być dostarczane do organizmu ludzkiego wraz z pożywieniem w postaci ergokalcysterolu (wit. D₂), cholekalcysterolu (wit. D₃) lub prekursorów prowitamin. Szybkość biosyntezy witaminy D₃ i D₂ jest wprost proporcjonalna do natężenia promieniowania ultrafioletowego. Kalcysterole wykazują aktywność biologiczną tylko po biokonwersji, zachodzącej wewnątrz organizmu, w odpowiednie hydroksylowe pochodne. Tylko one stymulują wchłanianie jonów wapniowych i fosforanowych z przewodu pokarmowego. W związku z powyższym, kalcysterole określa się mianem prohormonów, ponieważ są prekursorami odpowiednich hormonów. Jedynie w przypadku niewystarczającej ekspozycji na światło słoneczne pełnią rolę witamin i powinny być dostarczone do organizmu wraz z pokarmem. Witamina D w formie witaminy D₃ powstaje w organizmie ludzkim z 7-dehydrocholesterolu w skórze pod wpływem

światła lub jest dostarczana z dietą i podlega dwustopniowej hydroksylacji: w pierwszej fazie w wątrobie powstaje 25-hydroksywitamina D_3 ($25(OH)D_3$) — główny metabolit witaminy D_3 , który następnie ulega hydroksylacji w nerkach do $1\alpha,25$ -dihydroksywitaminy D_3 ($1,25(OH)_2D_3$) — aktywnego biologicznie metabolitu witaminy D_3 (kalcytriol). [1] [2] Dzięki budowie steroidowej, witamina D_3 ma zdolność do swobodnego przenikania przez błony komórkowe oraz oddziaływania z receptorami wewnątrzkomórkowymi w cytozolu i w jądrze. Receptory witaminy D są zlokalizowane głównie w nerkach, jelicie, kościach, a także w innych wyspecjalizowanych komórkach, takich jak komórki układu immunologicznego (w makrofagach, monocytach, aktywowanych limfocytach T i B).

Rola witaminy D w przyzębiu

Kalcytriol pełni rolę immunomodulacyjną na nabyty oraz wrodzony układ odpornościowy człowieka. Zwiększona ilość aktywnych metabolitów witaminy D występująca w układzie krwionośnym generuje wzrost produkcji katelicyny w organizmie, która pełni rolę naturalnego antybiotyku o szerokim zakresie działania. Katelicyna jest wytwarzana dzięki komórkom układu immunologicznego w kontakcie bakterii ze ścianami komórkowymi wraz z udziałem aktywnych form witaminy D. Działanie przeciwpalne aktywnych metabolitów witaminy D_3 polega na hamowaniu powstawania cytokin prozapalnych, przy jednoczesnym zwiększaniu ekspresji cytokin przeciwpalnych. Wytwarzanie cytokin prozapalnych przez komórki znajdujące się w ozębnej jest hamowane przez $25(OH)D_3$, który jest główną formą witaminy D_3 znajdującą się w układzie krwionośnym. Uważa się, że optymalne poziomy $25(OH)D_3$ w surowicy wynoszą około 70–100 nM. $25(OH)D_3$ występuje również w dużej ilości w płynie dziąsłowym. Badania pokazują, że fibroblasty w ozębnej mogą lokalnie przekształcać witaminę D_3 w $25(OH)D_3$, a następnie w $1,25(OH)_2D_3$. Co więcej, na ekspresję enzymu odpowiedzialnego za tę konwersję mają wpływ niektóre mediatory prozapalne [3]. Wiadomo również, że witamina D_3 reguluje różnicowanie osteogenne w komórkach ozębnej, a zatem może wpływać na sąsiednią kość wyrostka zębodołowego [4]. Nie można wykluczyć prawdopodobieństwa, że metabolizm witaminy D_3 może odgrywać znaczącą rolę w utrzymaniu homeostazy tkanek przyzębia, zwłaszcza podczas zapalenia. Z jednej strony zmniejszenie produkcji mediatorów prozapalnych przez witaminę D_3 może zmniejszyć zdolność układu immunologicznego do rozpoznawania i eliminowania patogenów, ale może również stanowić mechanizm ochronny,

zapobiegający nadmiernej, lokalnej odpowiedzi prozapalnej i niszczeniu tkanek. Warto podkreślić, że wpływ witaminy D_3 na stan jamy ustnej nie jest związany tylko z wygaszaniem reakcji zapalnej. Badanie ludzkich komórek nabłonkowych dziąseł pokazuje, że $1,25(OH)_2D_3$ stymuluje odpowiedź immunologiczną. W efekcie może prowadzić do zwiększenia aktywności antybakteryjnej przeciwko periopatogenom. W związku z tym, może wpływać na równowagę pomiędzy niszczeniem bakterii i tkanek w czasie postępu choroby przyzębia. Badania wykazały, że w działaniu zarówno $25(OH)D_3$ jak i $1,25(OH)_2D_3$ pośredniczy VDR (z ang. vitamin D receptor). Wyciszenie tego specjalistycznego receptora białkowego przez specjalny siRNA spowodowało przerwanie efektywności działania obu form witaminy D. Dlatego proces regulowania poziomów ekspresji VDR w komórkach więzadła ozębnej może być ważnym czynnikiem mającym wpływ na właściwości fizjologiczne tkanki przyzębia. Wiadomo, że VDR wykazuje się dużym polimorfizmem. [5] Badania kliniczne dowiodły, że istnieje zależność pomiędzy polimorfizmem VDR a przewlekłym i agresywnym zapaleniem przyzębia [6]. Dlatego nie należy wykluczać, że przedstawiony polimorfizm receptora ma swój udział w regulowaniu odpowiedzi zapalnej przez witaminę D_3 w komórkach więzadła ozębnej i wymaga przeprowadzenia szczegółowych badań [7].

Witamina D a choroby przyzębia

Choroby przyzębia uwarunkowane są wielogenowo, a wit. D równocześnie może modulować działanie wielu genów, stąd badania nad kombinacjami genów kontrolowanych przez wit. D wpływającymi na progresję, częstość występowania i skuteczność leczenia chorób przyzębia [8]. Receptor wit. D należy do czynników regulujących transkrypcję zaraz obok receptorów steroidowych czy receptorów hormonów tarczycy [9]. Gen VDR znajduje się na długim ramieniu chromosomu 12, a dokładniej w miejscu 12q31.1. Opisano, jak dotąd, kilkadziesiąt polimorfizmów tego genu wpływającego m.in. na choroby alergiczne, autoimmunologiczne czy hormonalne, a także na stan zdrowia jamy ustnej, w tym prawdopodobieństwo zachorowania na choroby przyzębia. Zmiany w przyzębiu najczęściej wiążą się z polimorfizmem VDR TaqI. W badaniach wykazano związek tego polimorfizmu z utratą kości wyrostka zębodołowego i zwiększoną podatnością na choroby przyzębia. Jest to szczególnie widoczne u osób rasy kaukaskiej, japońskiej i chińskiej, u których wykryto obecność genotypu TT oraz obecność allelu T, zwiększających ryzyko rozwoju przewlekłego zapalenia przyzębia [10–12]. Obserwacje potwierdzone zostały także w grupie włoskich

pacjentów, u których genotyp TT współwystępował z przewlekłym oraz agresywnym zapaleniem przyzębia [6]. Genotyp TT towarzyszy również zmniejszonemu poziomowi wit. D₃ w surowicy oraz zmniejszonej gęstości kości u kobiet po menopauzie predysponowanych do wystąpienia osteoporozy [13, 14]. Zmniejszone stężenie wit. D spowodowane może być także mniejszą ekspozycją na słońce lub niedoborem tej witaminy w diecie. Niedobór wpływa na zwiększenie poziomu CRP [15], większą zachorowalność na choroby sercowo-naczyniowe [16], autoimmunologiczne, w tym choroby zapalne jelit czy stwardnienie rozsiane [17]. Polimorfizm VDR TaqI nie jest jedynym wpływającym na zdrowie w przyzębiu. W piśmiennictwie opisywany jest również polimorfizm VDR ApaI. Inagaki i wsp. wykazali, że pacjenci z genotypem AA mają większe szanse na szybszą progresję utraty kości wyrostka zębodołowego oraz samych zębów w porównaniu z osobami o genotypie Aa oraz aa [18]. Naito i wsp. wykazali współistnienie genotypu AA z narażeniem na wystąpienie zaawansowanej postaci zapalenia przyzębia [19].

Periodontopatie często towarzyszą schorzeniom ogólnoustrojowym, podlegając tym samym wzajemnej interakcji. Zapalenie przyzębia może być jednym z czynników ryzyka przewlekłej choroby nerek. Fakt ten nie został do końca wyjaśniony, ale badania na grupie wyselekcjonowanych pacjentów wykazały, że poziom wit. D odgrywa istotną rolę w kontroli stanu jamy ustnej u osób z chorobą nerek. Grupa osób chorujących na przewlekłą chorobę nerek i zapalenie przyzębia miała niższe średnie stężenie wit. D w porównaniu do grupy osób z przewlekłą chorobą nerek nie cierpiących na zapalenie przyzębia [20]. Wit. D szczególną rolę odgrywa w okresie ciąży. Badania na grupie 117 kobiet w ciąży z zapaleniem przyzębia wykazały, że mają one niższe średnie stężenie wit. D w surowicy w porównaniu do grupy kontrolnej, którą stanowiły kobiety ciężarne bez problemów periodontologicznych. U chorych ciężarnych wyraźnie większa liczba kobiet miała stężenie wit. D w surowicy poniżej 30 ng/ml [21]. Wit. D oprócz działania prewencyjnego może także przyczynić się do polepszenia i przyspieszenia leczenia periodontologicznego. W przeprowadzonym na dwóch grupach osób badaniu z zastosowaniem scalingu, root planingu i/lub kiretażu po wcześniejszym zbadaniu wskaźników periodontologicznych: GI, OHI, PPD, CAL oraz gęstości kości (BD), i po suplementacji wapniem 500 mg i wit. D 250 IU dziennie w jednej z grup przez 3 miesiące stwierdzono znaczącą poprawę GI oraz OHI u osób przyjmujących suplementy. Drugim ważnym spostrzeżeniem była większa poprawa gęstości kości w tej samej grupie [22].

Suplementacja witaminy D a choroby przyzębia

W organizmie ludzkim 80% witaminy D dostarczane jest dzięki ekspozycji na promienie słoneczne i tylko 15% dostarczane jest z dietą. Jej poziom zależy od rasy i grupy etnicznej. W USA większość mieszkańców cierpi na niedobory wit. D [9]. Suplementacja na poziomie 1000 IU przez okres 3–4 miesięcy podnosi poziom wit. D we krwi o 10 ng/ml. U osób otyłych, u których trudniej jest utrzymać wysokie stężenia wit. D, zazwyczaj konieczna jest suplementacja w wyższych dawkach. U osób często przebywających na słońcu poziom wit. D w osoczu wynosi 40–70 ng/ml [23]. W przypadku suplementacji trzeba określić poziom początkowy wit. D oraz efekt do którego dążymy. Badania dowodzą, że suplementacja wit. D na poziomie 2000–7000 IU (jednostek międzynarodowych) dziennie pozwala utrzymać wysoki poziom 40–70 ng/ml. Osoby z wyższymi stężeniami wit. D mają 2 razy mniejsze prawdopodobieństwo zachorowania na choroby przyzębia. Niedobór nie tylko wpływa na stan dziąseł, ale także na ozębną, a tym samym na utrzymanie zębów w zębodołach [24, 25]. Badania na grupie starszych osób cierpiących na umiarkowane i silne zapalenie przyzębia, gdzie średnia wieku wynosiła 62 lata dowiodły, że ilość przyjmowanej wit. D pozostaje w bezpośredniej relacji z nasileniem objawów. Zwiększenie dawkowania dziennego o każde 100 IU wit. D odzwierciedla się w wynikach badań. Pacjenci przyjmujący 800 IU/dobę wit. D mieli mniejsze narażenie (0,67) na rozwój zapalenia przyzębia w stosunku do tych przyjmujących poniżej 400 IU/dobę. Podobnie w przypadku utraty kości wyrostka zębodołowego, grupa przyjmująca dawki wit. D powyżej 800 IU/dobę miała dwukrotnie mniejsze narażenie (0,54) na zaawansowany proces utraty kości [26].

Podsumowanie

Na podstawie analizowanego piśmiennictwa można stwierdzić, że witamina D nie tylko wpływa na gospodarkę wapniowo-fosforanową, ale również na układ odpornościowy, a właściwe dla niej receptory znajdują się w wielu tkankach, także w przyzębiu. Wszystkie te czynniki sprawiają, że odgrywa ona istotną rolę w chorobach przyzębia, zarówno w ich progresji, leczeniu, jak i zapobieganiu.

Oświadczenia

Oświadczenie dotyczące konfliktu interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów w autorstwie oraz publikacji pracy.

Źródła finansowania

Autorzy deklarują brak źródeł finansowania.

Piśmiennictwo

- [1] Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. Vol. 78, *Physiological Reviews*. 1998. p. 1193–231.
- [2] Bikle DD. Vitamin D metabolism and function in the skin. *Mol Cell Endocrinol* [Internet]. 2011 Dec;347(1–2):80–9.
- [3] Liu K, Meng H, Hou J. Characterization of the Autocrine/Paracrine Function of Vitamin D in Human Gingival Fibroblasts and Periodontal Ligament Cells. Weber CR, editor. *PLoS One* [Internet]. 2012 Jun 25;7(6):e39878.
- [4] Tang X, Meng H. Osteogenic induction and 1,25-dihydroxyvitamin D₃ oppositely regulate the proliferation and expression of RANKL and the vitamin D receptor of human periodontal ligament cells. *Arch Oral Biol* [Internet]. 2009 Jul;54(7):625–33.
- [5] Uitterlinden AG, Fang Y, van Meurs JBJ, Pols HAP, van Leeuwen JPTM. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene* [Internet]. 2004 Sep;338(2):143–56.
- [6] Martelli FS, Mengoni A, Martelli M, Rosati C, Fanti E. VDR TaqI polymorphism is associated with chronic periodontitis in Italian population. *Arch Oral Biol* [Internet]. 2011 Dec;56(12):1494–8.
- [7] Andrukhov O, Andrukhova O, Hulan U, Tang Y, Bantleon H-P, Rausch-Fan X. Both 25-Hydroxyvitamin-D₃ and 1,25-Dihydroxyvitamin-D₃ Reduces Inflammatory Response in Human Periodontal Ligament Cells. Makishima M, editor. *PLoS One* [Internet]. 2014 Feb 28;9(2):e90301.
- [8] Tachi Y, Shimpuku H, Nosaka Y, Kawamura T, Shinohara M, Ueda M, et al. Vitamin D receptor gene polymorphism is associated with chronic periodontitis. *Life Sci* [Internet]. 2003 Nov;73(26):3313–21.
- [9] Martelli FS, Martelli M, Rosati C, Fanti E. Vitamin D: relevance in dental practice. *Clin Cases Miner Bone Metab* [Internet]. 2014 Jan;11(1):15–9.
- [10] Tachi Y, Shimpuku H, Nosaka Y, Kawamura T, Shinohara M, Ueda M, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphism with periodontal diseases in Japanese and Chinese. *Nucleic Acids Symp Ser* [Internet]. 2001 Nov 1;1(1):111–2.
- [11] Nibali L, Parkar M, D'Aiuto F, Suvan JE, Brett PM, Griffiths GS, et al. Vitamin D receptor polymorphism (–1056 Taq-I) interacts with smoking for the presence and progression of periodontitis. *J Clin Periodontol* [Internet]. 2008 Jul;35(7):561–7.
- [12] Wang X, Zhang TL, Chen D. Lack of association between the vitamin D receptor polymorphism rs2228570 and chronic periodontitis in a Han Chinese population. *Genet Mol Res* [Internet]. 2015;14(4):12299–305.
- [13] Morrison NA, Qi JC, Tokita A, Kelly PJ, Crofts L, Nguyen T V, et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* [Internet]. 1994 Jan;367(6460):284–7.
- [14] Seremak-Mrozikiewicz A, Drews K, Mrozikiewicz PM, Bartkowiak-Wieczorek J, Marcinkowska M, Wawrzyniak A, et al. Correlation of vitamin D receptor gene (VDR) polymorphism with osteoporotic changes in Polish postmenopausal women. *Neuro Endocrinol Lett* [Internet]. 2009;30(4):540–6.
- [15] Timms PM. Circulating MMP9, vitamin D and variation in the TIMP-1 response with VDR genotype: mechanisms for inflammatory damage in chronic disorders? *QJM* [Internet]. 2002 Dec 1;95(12):787–96.
- [16] Kendrick J, Targher G, Smits G, Chonchol M. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis* [Internet]. 2009 Jul;205(1):255–60.
- [17] Cantorna MT, Mahon BD. Mounting Evidence for Vitamin D as an Environmental Factor Affecting Autoimmune Disease Prevalence. *Exp Biol Med* [Internet]. 2004 Dec 29;229(11):1136–42.
- [18] Inagaki K, Krall EA, Fleet JC, Garcia RI. Vitamin D Receptor Alleles, Periodontal Disease Progression, and Tooth Loss in the VA Dental Longitudinal Study. *J Periodontol* [Internet]. 2003 Feb;74(2):161–7.
- [19] Naito M, Miyaki K, Naito T, Zhang L, Hoshi K, Hara A, et al. Association between vitamin D receptor gene haplotypes and chronic periodontitis among Japanese men. *Int J Med Sci* [Internet]. 2007;216–22.
- [20] Bastos J do A, Andrade LCF de, Ferreira AP, Barroso E de A, Daibert P de C, Barreto PL de S, et al. Serum levels of vitamin D and chronic periodontitis in patients with chronic kidney disease. *J Bras Nefrol* [Internet]. 2013;35(1):20–6.
- [21] Boggess KA, Espinola JA, Moss K, Beck J, Offenbacher S, Camargo Jr. CA. Vitamin D Status and Periodontal Disease Among Pregnant Women. *J Periodontol* [Internet]. 2011 Feb;82(2):195–200.
- [22] Perayil J, Menon KS, Kurup S, Thomas AE, Fenol A, Vyloppillil R, et al. Influence of Vitamin D & Calcium Supplementation in the Management of Periodontitis. *J Clin Diagn Res* [Internet]. 2015 Jun;9(6):ZC35–8.
- [23] Cannell JJ, Hollis BW. Use of vitamin D in clinical practice. *Altern Med Rev* [Internet]. 2008 Mar;13(1):6–20.
- [24] Jimenez M, Giovannucci E, Krall Kaye E, Joshipura KJ, Dietrich T. Predicted vitamin D status and incidence of tooth loss and periodontitis. *Public Health Nutr* [Internet]. 2014 Apr;17(4):844–52.
- [25] Anand N, Chandrasekaran SC, Rajput NS. Vitamin D and periodontal health: Current concepts. *J Indian Soc Periodontol* [Internet]. 2013 May;17(3):302–8.
- [26] Alshouibi EN, Kaye EK, Cabral HJ, Leone CW, Garcia RI. Vitamin D and periodontal health in older men. *J Dent Res* [Internet]. 2013 Aug;92(8):689–93.

Zaakceptowano do edycji: 2019-05-12
Zaakceptowano do publikacji: 2019-06-30

Adres do korespondencji:

Maciej Raczkowski
Katedra Chirurgii Stomatologicznej i Periodontologii,
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu
ul. Bukowska 70, 60-812 Poznań
tel.: +48618547097
e-mail: maciej.raczkowski@op.pl