

Επίδραση της βιταμίνης D στην οστεοενσωμάτωση των οδοντικών εμφυτευμάτων

Βιβλιογραφική Ανασκόπηση

Ν. ΓΙΑΒΡΟΥΤΑ¹, Π. ΚΑΡΑΚΩΣΤΑΣ², Ε. ΣΤΕΦΑΝΙΔΟΥ³, Λ. ΖΟΥΛΟΥΜΗΣ⁴

Effect of vitamin D in osseointegration of dental implants

N. GIAVROUTA¹, P. KARAKOSTAS², E. STEFANIDOU³, L. ZOULOUMIS⁴

1. Χειρουργός Οδοντίατρος
2. Μεταπτυχιακός φοιτητής, Εργαστήριο Προληπτικής Οδοντιατρικής, Περιοδοντολογίας και Βιολογίας Εμφυτευμάτων
3. Ειδικευθείσα στη Νοσοκομειακή Οδοντιατρική, Εργαστήριο Στοματικής και Γναθοπροσωπικής Χειρουργικής
4. Καθηγητής & Διευθυντής, Εργαστήριο Στοματικής και Γναθοπροσωπικής Χειρουργικής
Τμήμα Οδοντιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Α.Π.Θ..

5. DDS.

6. DDS, Postgraduate student, Department of Preventive dentistry, Periodontology and Implant Biology,

7. DDS, MSc, Department of Oral and Maxillofacial Surgery,

8. DDS, MD, PHD, Professor and Head, Department of Oral and Maxillofacial Surgery,

School of Dentistry, Faculty of Health Sciences, Aristotle University of Thessaloniki, Greece.

Περίληψη

Ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες επιτυχίας ενός οδοντικού εμφυτεύματος είναι η οστεοενσωμάτωσή του. Ποικίλοι είναι οι παράγοντες που επηρεάζουν την οστεοενσωμάτωση των οδοντικών εμφυτευμάτων, συμπεριλαμβανομένων των χειρουργικών τεχνικών, της ποιότητας και επάρκειας του οστού, παραγόντων που σχετίζονται με τον ξενιστή, αλλά και διατροφικών παραμέτρων. Η βιταμίνη D είναι ένας από τους σημαντικούς διατροφικούς παράγοντες. Η συγκεκριμένη βιταμίνη ρυθμίζει το μεταβολισμό του ασβεστίου και του φωσφόρου, προάγει την ανάπτυξη και συμμετέχει στην εναλάτωση των οστών, ώστε να διατηρείται η ομοιοστασία τους. Έχει δειχθεί ότι υψηλά επίπεδα βιταμίνης D στον ορό του αίματος μειώνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης περιοδοντικής νόσου και επηρεάζουν την επιτυχία των εμφυτευμάτων. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η σε βάθος μελέτη της βιβλιογραφίας προκειμένου να διερευνηθεί πιθανή ή μη, υποκείμενη σύνδεση τους.

Λέξεις κλειδιά

βιταμίνη D οστεοενσωμάτωση επιτυχία εμφυτευμάτων

Summary

The process of osteointegration constitutes one of the most important factors responsible for the success of implant treatment. A great number of factors that affect the osteointegration of dental implants has been reported, including surgical techniques, bone quality and quantity, host-related factors and nutritional parameters. Vitamin D seems to be one of them. Vitamin D regulates the metabolism of calcium and phosphorus, promotes growth and bone mineralization of oral cavity and rest of the body, in order to maintain their homeostasis. High serum vitamin D levels, according to studies, reduce the risk of developing periodontal disease and thus, affect implant success. The present review aims to review the literature thoroughly in order to examine their possible interaction.

Keywords

vitamin D osteointegration implant success

Εισαγωγή

Η διαδικασία σχηματισμού ενός ισχυρού, λειτουργικού και σταθερού δεσμού μεταξύ της οστικής επιφάνειας και της επιφάνειας του εμφυτεύματος, ονομάζεται οστεοενσωμάτωση¹. Κατά τη διαδικασία αυτή, σκοπός είναι το εμφύτευμα να γίνει αποδεκτό από τον ξενιστή και να ενεργοποιηθούν οι μηχανισμοί δημιουργίας νέου οστού γύρω από την επιφάνειά του, δημιουργώντας έναν ισχυρό δεσμό². Η διαδικασία χαρακτηρίζεται από τρία ξεχωριστά στάδια κατά την επούλωση: την οστεοδιέγερση, τον εκ νέου σχηματισμό οστού και την αναδιαμόρφωση του οστού³. Η επαρκής αναδιαμόρφωση του οστού αποτελεί κύρια παράμετρο για μακροχρόνια διατήρηση του θεραπευτικού αποτελέσματος, χωρίς επιπλοκές⁴. Κατά τη συνεχή αναδιαμόρφωση, σχηματίζεται νέο οστό μεταξύ του ιστού δέκτη και του εμφυτεύματος, αντικαθιστώντας το παλιό οστό, το οποίο απορροφάται από τους οστεοκλάστες⁵.

Βιταμίνη D

Η βιταμίνη D είναι μια οργανική ουσία που ανήκει στην κατηγορία τόσο των ορμονών⁶ όσο και των υδατοδιαλυτών βιταμινών⁷. Οι δύο κύριες μορφές της είναι η εργοκαλσιφερόλη (βιταμίνη D₂) και η χοληκαλσιφερόλη (βιταμίνη D₃), που σχηματίζονται από τις αντίστοιχες προ-βιταμίνες τους, εργοστερόλη και 7-δεϋδροχοληστερόλη (7-dehydrocholesterol, 7-DHC)⁸. Η βιταμίνη D₂ μπορεί να ληφθεί σε μικρότερο βαθμό με τη διατροφή και σε μεγαλύτερες ποσότητες από εμπλουτισμένα τρόφιμα και συμπληρώματα⁸. Η βιταμίνη D₃ προέρχεται από τη χοληστερόλη και στον άνθρωπο παράγεται με την έκθεση σε υπεριώδη-B ακτινοβολία (Ultraviolet Radiation –B,UV-B)⁹. Μετά την παραγωγή της βιταμίνης D στο δέρμα ή την πρόσληψή της από την τροφή, μετατρέπεται στο ήπαρ σε 25-υδροξυβιταμίνη D [25-hydroxyvitamin D, 25(OH)D] και στους νεφρούς σε 1,25-διυδροξυ-βιταμίνη D ή καλσιτριόλη [1,25-dihydroxyvitamin D, 1,25 [OH]2 D], τη δραστική μορφή της βιταμίνης D¹⁰. Ύστερα από τη μετατροπή της βιταμίνης D στη δραστική μορφή της, η τελευταία απελευθερώνεται στην κυκλοφορία του αίματος¹⁰. Όσον αφορά τη 25-υδροξυβιταμίνη D, επίπεδα στον ορό του

αίματος μικρότερα των 10 ng /ml υποδηλώνουν σοβαρή ανεπάρκεια, ενώ επίπεδα 10-24 ng /ml αντιπροσωπεύουν ανεπάρκεια, και τέλος τιμές 25-80 ng /ml θεωρούνται φυσιολογικές¹⁰ (Πίνακας Ι). Σε περιπτώσεις χαμηλών επιπέδων βιταμίνης D στον ορό του αίματος, το λεπτό έντερο απορροφά περίπου το 10% -15% του ασβεστίου^{11,12}. Ωστόσο, όταν αποκαθίσταται η επάρκεια της, η απορρόφηση του ασβεστίου, από το έντερο, αυξάνεται περίπου στο 30% -40%¹². Ως εκ τούτου, τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D μπορεί να οδηγήσουν σε ανεπαρκή απορρόφηση ασβεστίου και αυτό έχει κλινικές επιπτώσεις όχι μόνο στην υγεία των οστών αλλά και στις περισσότερες μεταβολικές λειτουργίες¹². Στον αντίποδα, η υπερβολική χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D δύναται να προκαλέσει τοξικότητα¹³. Η υπερασβεσταιμία είναι υπεύθυνη για την εμφάνιση των περισσότερων από τα συμπτώματα της τοξικότητας της βιταμίνης D¹³. Στα συνηθέστερα συμπτώματα συγκαταλέγονται οι γαστρεντερικές διαταραχές, οι συνεχείς πονοκέφαλοι, ο ακανόνιστος καρδιακός παλμός, η απώλεια όρεξης, ο πόνος και στους μύες και στις αρθρώσεις, γεγονός που καθιστά αδήριτη ανάγκη την αποφυγή της υπερδοσολογίας¹³.

Βιταμίνη D και οστεοενσωμάτωση

Η βιταμίνη D συμμετέχει στην εναλάτωση του οστού, ελέγχει το ανοσοποιητικό σύστημα¹⁴, ρυθμίζει τη δραστηριότητα των οστεοβλαστών και διευκολύνει την απορρόφηση ασβεστίου και φωσφόρου από τον οργανισμό¹⁵. Τα χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης έχουν συσχετιστεί με αύξηση της επίπτωσης και της θνησιμότητας που οφείλεται σε χρόνιες παθήσεις όπως καρδιαγγειακές παθήσεις (Cardiovascular Diseases, CVD), διαβήτη, παχυσαρκία και δυσλιπιδαιμία^{16,17}. Κατά την περίοδο της οστεοενσωμάτωσης, η βιταμίνη D δύναται να επηρεάσει την επιτυχία της διαδικασίας μέσω της επίδρασής της στο ανοσοποιητικό σύστημα¹⁸. Σύμφωνα με ορισμένες επιδημιολογικές μελέτες, η καλσιτριόλη είναι ικανή να επηρεάσει τόσο την εγγενή όσο και την επίκτητη ανοσία¹⁸. Επιπλέον, επάγει την λειτουργία των μακροφάγων, ενισχύει τη χημειοταξία και τη φαγοκυττάρωση, οδηγώντας στην παραγωγή κυτοκινών και άλλων ανοσορρυθμι-

Πίνακας Ι. Η βιταμίνη D βάσει των επιπέδων 25(OH)D στο αίμα

Κατάσταση Βιταμίνης D	Επίπεδα 25(OH)D σε νανογραμμάρια ανά χιλιόλιτρο (ng/ml)
Ελλιπής	< 10 ng/ml
Ανεπαρκής	10-29 ng/ml
Επαρκής	>30 ng/ml
Δυνητικά επιβλαβής	>150 ng/ml

στικών πεπτιδίων¹⁸. Η συσχέτιση της ανεπάρκειας της βιταμίνης D με μειωμένη αντιμικροβιακή δράση των κυττάρων και αυξημένο κίνδυνο βακτηριακών λοιμώξεων αναφέρεται από σημαντικό αριθμό μελετών και υποδεικνύει την αξία της επάρκειάς σε κλινικό επίπεδο τόσο κατά την επούλωση όσο και κατά την οστεοενσωμάτωση των εμφυτευμάτων¹⁹.

Η συμμετοχή της βιταμίνης D στο μεταβολισμό του οστού επηρεάζει άμεσα την οστεοενσωμάτωση, η οποία εξαρτάται από τον σωστό μεταβολισμό του ασβεστίου και του φωσφόρου²⁰. Η βιταμίνη D ρυθμίζει επίσης την γονιδιακή έκφραση της οστεοκαλσίνης, της οστεοποντίνης, της καλβινδίνης και της 24-υδροξυλάσης, αυξάνοντας τον σχηματισμό εξωκυττάριου πρωτεϊνικού υποστρώματος από οστεοβλάστες και διεγείρει τη δραστηριότητα των οστεοκλαστών^{21,22}.

Οι διαδικασίες αναδιαμόρφωσης του οστού κρίνονται ιδιαίτερα δυναμικές κατά την περίοδο της οστεοενσωμάτωσης, προβάλλοντας μεγαλύτερη την ανάγκη επίτευξης ορθής συγκέντρωσης των μεταβολιτών της βιταμίνης D₃ στον ορό του αίματος²³. Η προστατευτική επίδραση της βιταμίνης D στην πυκνότητα και τη μικρο-αρχιτεκτονική του οστού γύρω από το εμφύτευμα επισημαίνεται, χωρίς ωστόσο να μπορεί να προσδιοριστεί αν αυτή οφείλεται στην αναστολή της οστικής απορρόφησης ή στην ενεργοποίηση των οστεοβλαστών προς τον σχηματισμό επι-

πλέον οστίτη ιστού²⁴. Μετά τη χειρουργική τοποθέτηση, επιτυγχάνεται η αρχική σταθερότητα του εμφυτεύματος, ενώ η αναδιαμόρφωση του οστίτη ιστού, η οποία λαμβάνει χώρα τους επόμενους μήνες, οδηγεί στην ενσωμάτωση του εμφυτεύματος με το οστό²³. Κατά τη διάρκεια της οστεοενσωμάτωσης, η επίδραση της καλσιτριόλης στον μεταβολισμό του ασβεστίου και του φωσφόρου, καθώς και στη διαδικασία ενεργοποίησης και διαφοροποίησης των οστεοβλαστών και των οστεοκλαστών, θεωρείται σημαντική²³. Έχει δειχθεί ότι οι οστεοκλάστες δεν διαθέτουν υποδοχείς για τη βιταμίνη D και σχηματίζονται ως αποτέλεσμα της σύντηξης περίπου 5 έως 10 προδρόμων κυττάρων που επηρεάζονται από τη βιταμίνη D²³. Οι οστεοβλάστες διαθέτουν τον ανάλογο υποδοχέα και η διαδικασία διαμόρφωσης του οστού επιτυγχάνεται μέσω οστεοκλαστών που έρχονται σε επαφή με οστεοβλάστες μέσω υποδοχέων²³.

Υλικά και Μέθοδοι

Προκειμένου να πραγματοποιηθεί η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση μελετήθηκε ενδελεχώς η διεθνής βιβλιογραφία στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων Pub Med, Skopus, Copernicus, Google Scholar με τους ακόλουθους όρους: vitamin D, osteointegration, implant success. Στα πλαίσια της παραπάνω αναζήτησης συγκαταλέχθηκαν άρθρα δημοσιευμένα στην αγγλική και ελληνική γλώσσα και όλα αφορούσαν κλινικές μελέτες. Τέλος, δεν υπήρξε κάποιος περιορισμός όσον αφορά το έτος δημοσίευσης των άρθρων.

Αποτελέσματα

Μετά την εκτενή ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας προέκυψαν 6 κλινικές μελέτες σε ανθρώπους που σχετίζονται με το αντικείμενο της ανασκόπησης. Πέντε εξ αυτών των μελετών αποτελούν τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες RCT και 1 κλινικό περιστατικό. Στην πλειοψηφία των μελετών το εύρος του δείγματος είναι μικρό, ενώ σε 2 μόνο μελέτες το δείγμα ξεπερνά τους 800 ασθενείς. Δύο μελέτες εξέταζαν την πρώιμη απώλεια εμφυτεύματος, 1 μελέτη εστίασε στην εξέταση του λόγου OPG/RANKL, 1 μελέτη μέτρησε τις κλασικές περι-οδοντικές παραμέτρους, 1 το ύψος του φατνιακού οστού ακτινογραφικά και 1 την ποσότητα της βιταμίνης D, με κοινό παρονομαστή όλων την χορήγηση βιταμίνης D. Από το σύνολο των 6 εργασιών, 2 είναι οι εργασίες που πρόσκαιται θετικά για την επίδραση της βιταμίνης D στην οστεοενσωμάτωση. Τα στοιχεία των παραπάνω μελετών παρουσιάζονται στον Πίνακα II.

Πίνακας II. Χαρακτηριστικά συγκριτικών μελετών για την επίδραση της Βιταμίνης D στην οστεοενσωμάτωση των οδοντικών εμφυτευμάτων

Συγγραφέας	Χαρακτηριστικά δείγματος	Κλινικές και εργαστηριακές παράμετροι	Αποτελέσματα
Garg και συν. 2020	32 ασθενείς, ομάδα I: λήψη συμπληρωμάτων D3, ομάδα II: μη λήψη συμπληρωμάτων D3	Μελετήθηκε το ύψος του φατνιακού οστού σε 1 εβδομάδα, 3 μήνες, 6 μήνες	Σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων ($P < 0,01, 0,05$) στο διάστημα 3 μηνών με ↑ τιμές για την ομάδα I σε σύγκριση με την ομάδα II
Boas και συν. 2019	10 ασθενείς μέτρηση 25(OH) D, ομάδα D ανεπαρκής με 21-29 ng/ml, ομάδα ελέγχου επαρκής 30-100 ng/ml	Μελέτη OPG/RANKL κατά την τοποθέτηση εμφυτεύματος & αποκάλυψη	Επαρκής οστεοενσωμάτωση και στις δυο ομάδες
Piccolotto και συν. 2019	33 ασθενείς, ομάδα ελέγχου (n=19), ομάδα BD (n=14) όπου χορηγήθηκε 50000 IU BD ανά εβδομάδα για 8 εβδομάδες μετά το 1 έτος τοποθέτησης	Μετρήθηκε το ΒΘ, το ΕΚΒ, ο ΔΑ, ο ΔΠ, η ΑΦ, η ΒD	Διαφορές στο ΒΘ ($p = 0,0247$) και την ΑΦ ($p < 0,0001$), όχι στατιστικά σημαντικές διαφορές μετά τη χορήγηση βιταμίνης D
Mangano και συν. 2018	Σε 855 ασθενείς τοποθετήθηκαν 1740 εμφυτεύματα	Η ΠΑΕ σχετίζεται με ↓ επίπεδα ΒD	35 ΠΑΕ, 3 ΠΑΕ(11,1%) σε 27 ασθενείς με επίπεδα ΒD στον ορό < 10 ng / mL, 20 ΠΑΕ (4,4%) σε 448 ασθενείς με επίπεδα 10-30 ng / mL και 12 ΠΑΕ (2,9%) σε 410 ασθενείς με επίπεδα > 30 ng / mL, μη στατιστικά σημαντική διαφορά στις 3 ομάδες ($P = 0,105$)
Mangano και συν. 2016	Σε 822 ασθενείς τοποθετήθηκαν 1625 εμφυτεύματα	Η ΠΑΕ σχετίζεται με ↓ επίπεδα ΒD	27 ΠΑΕ, 9 ΠΑΕ (2,2%) σε ασθενείς με ΒD στον ορό > 30 ng / mL, 16 ΠΑΕ (3,9%) σε ασθενείς με 10-30 ng / mL και 2 πρώιμες αποτυχίες (9,0%) σε ασθενείς με επίπεδα < 10 ng / ml, μη στατιστικά σημαντική διαφορά στις 3 ομάδες ($P = 0,15$)
Fretwurst και συν. 2016	Σε 2 ασθενείς τοποθετήθηκαν εμφυτεύματα που αφαιρέθηκαν 15 ημέρες αργότερα	Μελετήθηκαν τα επίπεδα ΒD	↓ επίπεδα ΒD < 20 ng/ml και στους 2 ασθενείς

*ΒΘ: βάθος θυλάκου, ΕΚΒ: εύρος κερατινοποιημένου βλεννογόνου, ΔΑ: δείκτης αιμορραγίας, ΔΠ: δείκτης πλάκας, ΑΦ: απόσταση εμφυτεύματος από φατνιακή ακρολοφία, ΒD: βιταμίνη D, ΠΑΕ: πρώιμη απώλεια εμφυτεύματος

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σύμφωνα με τα ευρήματα των κλινικών μελετών υπάρχει συσχέτιση της οστεοενσωμάτωσης και της βιταμίνης D.

Οι Garg και συν. πραγματοποίησαν μια μελέτη με 32 ασθενείς²⁵. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες με βάση το επίπεδο βιταμίνης D <30 ng / ml (Ομάδα I: ασθενείς που έλαβαν συμπληρώματα βιταμίνης D3, συγκεκριμένα χοληκαλσιφερόλη 1g 60.000 IU / μήνα) ή <30 ng / ml (Ομάδα II: όχι λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D3)²⁵. Όλα τα εμφυτεύματα εμφάνισαν κλινικά αποδεκτό ύψος φατνιακού οστού σε διάστημα 1 εβδομάδας, 3 μηνών και 6 μηνών²⁵. Υπήρχε μια στατιστικά μη σημαντική διαφορά για τις τιμές μεταξύ των ομάδων ($P > 0,05$) για όλες τις άλλες τιμές σε οποιοδήποτε χρονικό διάστημα²⁵. Ωστόσο, παρατηρήθηκε μια στατιστικά σημαντική έως ιδιαίτερα σημαντική διαφορά για τις τιμές μεταξύ των ομάδων ($P < 0,01, 0,05$) στο διάστημα 3 μηνών με υψηλότερες τιμές για την Ομάδα I σε σύγκριση με την Ομάδα II²⁵. Από τη μελέτη συνάγεται το συμπέρασμα ότι η 25-υδροξυχοληκαλσιφερόλη επάγει τον σχηματισμό οστού γύρω από το εμφύτευμα²⁵.

Οι Boas και συν. επέλεξαν στη μελέτη τους 10 συμμετέχοντες που υποβλήθηκαν σε εξετάσεις για τη μέτρηση των επιπέδων ορού της 25-υδροξυβιταμίνης D και ταξινομήθηκαν ως εξής : 5 συμμετέχοντες με ανεπάρκεια βιταμίνης D 25-(OH) 21 -29 ng/ml (Ομάδα D - ανεπαρκής) και 5 συμμετέχοντες με επάρκεια βιταμίνης D 25-(OH) 30-100 ng/ml (Ομάδα ελέγχου)²⁶. Η οστεοενσωμάτωση αξιολογήθηκε μέσω κλινικής εξέτασης, ψηφιακής ακτινογραφίας και απεικόνισης τον 3ο μήνα μετά την τοποθέτηση του εμφυτεύματος²⁶. Οι εργαστηριακές αναλύσεις περιελάμβαναν την αξιολόγηση της γονιδιακής έκφρασης του λόγου της οστεοπροτεγερίνης προς τον μεσολαβητή ενεργοποίησης υποδοχέα του νουκλεοτιδικού παράγοντα κΒ, ενός συστήματος που ελέγχει τη διαφοροποίηση, τη σύντηξη, την ενεργοποίηση και την απόπτωση οστεοκλαστών, (Osteoprotegerin, Receptor Activator of Nuclear Factor-κB Ligand, OPG/RANKL)²⁶. Στις δύο ομάδες, ο λόγος OPG/RANKL μελετήθηκε τη στιγμή της τοποθέτησης του εμφυτεύματος (χρόνος 1) και κατά την αποκάλυψη του εμφυτεύματος (χρόνος 2)²⁶. Τα κλινικά και ακτινογραφικά αποτελέσματα απέδειξαν επαρκή κλινική οστεοενσωμάτωση σε όλους τους συμμετέχοντες στην έρευνα²⁶. Τα επίπεδα OPG/RANKL δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων και μεταξύ των διαστημάτων ανάλυσης²⁶. Αυτή η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι παρά τις διαφοροποιήσεις στα επίπεδα βιταμίνης D στον ορό, δεν υπάρχει κλινική συσχέτιση με αποτυχία στην οστεοενσωμάτωση και την αναδιαμόρφωση του οστού²⁶. Η ανεπάρκεια βιταμίνης D

δεν αποτελεί επομένως, πραγματική αντένδειξη για την τοποθέτηση εμφυτευμάτων²⁶.

Οι Piccolotto και συν., στην μελέτη τους χρησιμοποίησαν κλινικές και ακτινογραφικές αξιολογήσεις εάν και κατά πόσο τα ανεπαρκή επίπεδα βιταμίνης D επηρεάζουν την υγεία των ασθενών με επί εμφυτευμάτων αποκαταστάσεις²⁷. Συλλέχθηκαν δεδομένα από 33 ασθενείς και μετρήθηκαν το βάθος θυλάκου, το εύρος κερατινοποιημένου βλεννογόνου, ο δείκτης αιμορραγίας, ο δείκτης πλάκας, η απόσταση από το εμφύτευμα έως τη φατνιακή ακρολοφία και το επίπεδο βιταμίνης D (Vitamin D,VD)²⁷. Μετά από 1 έτος τοποθέτησης οι ασθενείς με επίπεδα κάτω των 30 ng / ml έλαβαν 50000 IU VD ανά εβδομάδα για 8 εβδομάδες, ενώ οι ακτινογραφικοί έλεγχοι επαναλήφθηκαν τόσο για την ομάδα ελέγχου (n = 19) όσο και την ομάδα VD (n = 14)²⁷. Συγκρίθηκαν τα κλινικά και ακτινογραφικά αποτελέσματα κατά την έναρξη και μετά τη θεραπεία²⁷. Εντοπίστηκαν διαφορές στο βάθος θυλάκου ($p = 0,0247$) και την απόσταση από το εμφύτευμα έως το οστό ($p < 0,0001$), αλλά δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μετά τη χορήγηση βιταμίνης D²⁷. Το εύρος κερατινοποιημένου βλεννογόνου, ο δείκτης αιμορραγίας και ο δείκτης πλάκας δεν παρουσίασαν στατιστικά διαφορές μεταξύ των ομάδων²⁷. Τα επίπεδα βιταμίνης D ήταν $24,95 \pm 0,96$ ng / mL στην ομάδα VD (42,42% των ασθενών), ενώ το 57,57% όλων των συμμετεχόντων είχαν μέση τιμή VD $40,99 \pm 1,23$ ng / mL, στατιστικά σημαντική διαφορά ($p = 0,0034$)²⁷. Σύμφωνα με κλινικά και ακτινογραφικά ευρήματα, τα επίπεδα ορού VD δεν φαίνεται να επηρεάζουν την υγεία του εμφυτεύματος²⁷.

Οι Mangano και συν. πραγματοποίησαν έρευνα με 855 ασθενείς στους οποίους είχαν τοποθετηθεί εμφυτεύματα από το 2003 έως το 2017/28. Σκοπός ήταν να μελετηθεί κατά πόσο η πρώιμη απώλεια του εμφυτεύματος (Early Dental Implant Failure, EDIF), σε διάστημα 4 μηνών μετά την τοποθέτηση, σχετίζεται με χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D στον ορό του αίματος²⁸. Στους 885 ασθενείς τοποθετήθηκαν 1.740 εμφυτεύματα²⁸. Συνολικά, αναφέρθηκαν 35 EDIF (3,9%)²⁸. Δε βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ του EDIF και του φύλου των ασθενών ($P = 0,998$), της ηλικίας ($P = 0,832$), του καπνίσματος ($P = 0,473$) ή του ιστορικού περιοδοντικής νόσου ($P = 0,386$)²⁸. Τρία EDIF (11,1%) αναφέρθηκαν σε 27 ασθενείς με επίπεδα βιταμίνης D στον ορό <10 ng / mL, 20 EDIF (4,4%) σε 448 ασθενείς με επίπεδα μεταξύ 10 και 30 ng / mL και 12 EDIF (2,9%) 410 ασθενείς με επίπεδα > 30 ng / mL²⁸. Παρόλο που υπήρχε σαφής τάση για αυξημένη συχνότητα εμφάνισης EDIF σε μειωμένα επίπεδα βιταμίνης D στον ορό, δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ($P = 0,105$) μεταξύ αυτών των τριών ομάδων και η μελέτη απέτυχε

να καταδείξει μια σημαντική σχέση μεταξύ των χαμηλών επιπέδων βιταμίνης D στον ορό και του αυξημένου κινδύνου EDIF²⁸.

Οι Mangano και συν. μελέτησαν 822 ασθενείς στους οποίους είχαν τοποθετηθεί 1625 εμφυτεύματα κατά την περίοδο 2003-2015, ώστε να εξεταστεί η συσχέτιση της πρώιμης αποτυχίας των εμφυτευμάτων με τα επίπεδα της βιταμίνης D²⁹. Καταγράφηκαν 27 πρώιμες αποτυχίες (3,2%)²⁹. Δεν εντοπίστηκε σχέση μεταξύ φύλου, ηλικίας, καπνίσματος, ιστορικού περιοδοντίτιδας και αυξημένης συχνότητας εμφάνισης πρώιμων αποτυχιών²⁹. Η στατιστική ανάλυση ανέφερε 9 πρώιμες αποτυχίες (2,2%) σε ασθενείς με επίπεδα βιταμίνης D στον ορό > 30 ng / mL, 16 πρώιμες αποτυχίες (3,9%) σε ασθενείς με επίπεδα μεταξύ 10 και 30 ng / mL και 2 πρώιμες αποτυχίες (9,0%) σε ασθενείς με επίπεδα <10 ng / mL²⁹. Αν και υπήρχε μια αυξανόμενη τάση στις συχνότητες εμφάνισης πρώιμων αποτυχιών εμφυτεύματος με την επιδείνωση της ανεπάρκειας βιταμίνης D, η διαφορά μεταξύ αυτών των 3 ομάδων δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($P= 0,15$)²⁹. Η μελέτη λοιπόν, απέτυχε να αποδείξει μια ικανοποιητική σχέση μεταξύ των χαμηλών επιπέδων βιταμίνης D στον ορό και ενός αυξημένου κινδύνου πρόωρης αποτυχίας εμφυτεύματος²⁹.

Οι Fretwurst και συν. σε δυο κλινικά περιστατικά εξέτασαν τη σχέση ανεπάρκειας της βιταμίνης D με την αποτυχία του εμφυτεύματος³⁰. Πριν από την τοποθέτηση του εμφυτεύματος, στον πρώτο ασθενή τοποθετήθηκε αυτόλογο μόσχευμα³⁰. Και τα δυο οι ασθενείς έλαβαν οδοντικά εμφυτεύματα από διαφορετικούς κατασκευαστές³⁰. Στην περίπτωση του πρώτου ασθενή η τοποθέτηση έγινε σε μεθύτερο χρόνο³⁰. Όλα τα εμφυτεύματα αφαιρέθηκαν εντός 15 ημερών μετά την τοποθέτησή

τους³⁰. Υπολογίστηκαν τα επίπεδα της βιταμίνης D στον ορό, όπου και οι δύο ασθενείς παρουσίασαν ανεπάρκεια βιταμίνης D (επίπεδο βιταμίνης D ορού <20 ng / ml)³⁰. Μετά τη χορήγηση της βιταμίνης D, η τοποθέτηση του εμφυτεύματος ολοκληρώθηκε επιτυχώς και στους δύο ασθενείς³⁰.

Συμπέρασμα

Ενθαρρυντικά αποτελέσματα έχουν αναφερθεί ως προς την επίδραση της βιταμίνης D στην οστεοενσωμάτωση. Η χορήγησή της κατά τη χειρουργική τοποθέτηση εμφυτευμάτων διαφαίνεται να ενισχύει το ανοσοποιητικό σύστημα, όπως επίσης να μειώνει τη φλεγμονή. Επιπρόσθετα, πιθανώς συμβάλλει στην καλύτερη επούλωση, διατηρώντας το επίπεδο του οστού πέριξ του εμφυτεύματος σε σταθερό επίπεδο. Λόγω ύπαρξης ετερογένειας των αποτελεσμάτων στις μελέτες, απαιτείται η εκπόνηση περισσότερων τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών με κατάλληλο σχεδιασμό προκειμένου να ενισχυθεί η σύνδεση αυτή.

Βιβλιογραφία

1. Branemark P. Osseointegration and its experimental background. *J. Prosthet. Dent.* 1983; 50:399-410.
2. Wrobel E, Witkowska-Zimny M, Przybylski J. Biological mechanisms of implant osseointegration. *Ortop. Traumatol. Rehabil.* 2010; 12(5):401-9.
3. Soto-Peñaloza D, Martín-de-Llano J, Carda -Batalla C, et al. Basic Bone Biology Healing During Osseointegration of Titanium Dental Implants. *Atlas of Immediate Dental Implant Loading.* 2019; pp 17-28.
4. Flanagan D. Osseous Remodeling Around Dental Implants. *J Oral Implantol.* 2019; 45: 239-246.
5. Mavrogenis AF, Dimitriou R, Parvizi J, Babis GC. Biology of implant osseointegration. *J. Musculoskelet. Neuronal Interact.* 2009; 9:61-71.
6. Uwitonze AM, Murererehe J, Ineza MC, et al. Effects of vitamin D status on oral health. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018; 175:190-194.
7. Meltzer DO, Best TJ, Zhang H, et al. Association of Vitamin D Status and Other Clinical Characteristics With COVID-19 Test Results. *AMA Netw Open.* 2020; 3(9):e2019722.
8. Pludowski P, Holick MF, Grant WB. Vitamin D supplementation guidelines. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2018; 175:125-135.
9. Chen TC. Photobiology of Vitamin D. In: Holick MF. (eds) *Vitamin D. Nutrition and Health.* Humana Press, Totowa. 1999: NJ.
10. Gunton JE, Girgis CM. "Vitamin D and muscle". *Bone Reports.* 2018; 8:163-167.
11. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers and cardiovascular disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004; 80:1678-1688.
12. Holick MF. Vitamin D: the underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes.* 2002; 9:87-98.
13. Schwalfenberg G. Not enough vitamin D: health consequences for Canadians. *Can. Fam. Phys.* 2007; 53:841-854.
14. Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. *Mayo Clinic Proceedings.* 2010; 85(8):752-758.
15. Javed F, Malmstrom H, Kellesarian SV, et al. Efficacy of Vitamin D3 Supplementation on Osseointegration of Implants. *Implant Dent.* 2016; 25:281-287.
16. Charoenngam N, Shirvani A, Holick MF. Vitamin D for skeletal and non-skeletal health: What we should know. *J. Clin. Orthop. Trauma.* 2019; 10:1082-1093.
17. Al Mheid I, Quyyumi AA. Vitamin D and Cardiovascular Disease: Controversy Unresolved. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 70:89-100.
18. Paschou SA, Kosmopoulos M, Nikas IP, et al. The Impact of Obesity on the Association between Vitamin D Deficiency and Cardiovascular Disease. *Nutrients.* 2019; 11(10):2458.
19. Insua A, Monje A, Wang HL, Miron RJ. Basis of bone metabolism around dental implants during osseointegration and peri-implant bone loss. *J Biomed Mater Res A.* 2017; 105:2075-2089.
20. Javed F, Malmstrom H, Kellesarian SV, et al. Efficacy of vitamin D3 supplementation on osseointegration of implants. *Implant Dent.* 2016; 25:281-287.
21. Bryce G. and MacBeth N. Vitamin D deficiency as a suspected causative factor in the failure of an immediately placed dental implant: a case report. *J R Nav. Med Serv*2014; 100:328-32.
22. Wan Q, Schoenmaker T, Jansen ID, et al. Osteoblasts of calvaria induce higher numbers of osteoclasts than osteoblasts from long bone. *Bone.* 2016; 86:10-21.
23. Kelly J, Lin A, Wang CJ, et al. Vitamin D and bone physiology: Demonstration of vitamin D deficiency in an implant osseointegration rat model. *J Prosthodont.* 2009; 18:473-478.
24. Στεφανίδη Ε. Η έλλειψη βιταμίνης D ως βιολογικός παράγοντας κινδύνου. 2020. Διπλωματική Διατριβή. <http://ikee.lib.auth.gr/record/321260?ln=el>.
25. Garg P, Ghalaut P, Dahiya K, et al. Comparative evaluation of crestal bone level in patients having low level of Vitamin D treated with dental implant with or without Vitamin D3 supplements. *Natl J Maxillofac Surg.* 2020; 11(2):199-206.
26. Boas R, Ramirez C, Pinheiro A, et al. Analysis of the effects of vitamin d insufficiency on osseointegration of dental implants. *Clinical Oral Implants Research.* 2019; 30(19):11.
27. Piccolotto A, Toyama G, Busato M, et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Clinical and Radiographic Evaluation of Oral Rehabilitation with Osseointegrated Implants. *Insights Biomed Res.* 2019; 3(1):81-85.
28. Guido Mangano F, Ghertasi OS. Low serum vitamin D and early dental implant failure: is there a connection? A retrospective clinical study on 1740 implants placed in 885 patients. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects.* 2018; 12(3):174-182.
29. Fretwurst T, Grunert S, Woelber JP, et al. Vitamin D deficiency in early implant failure: two case reports. *Int J Implant Dent.* 2016; 2(1):24.
30. Mangano F, Mortellaro C, Mangano N, Mangano C. Is low serum vitamin D associated with early dental implant failure? A retrospective evaluation on 1625 implants placed in 822 patients. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:5319718.

Στοιχεία επικοινωνίας **Νεκταρία Γιαβρούτα**, χειρουργός οδοντίατρος
Ηλεκτρονική διεύθυνση giavroutnek@gmail.com

Corresponding author **Nektaria Giavrouta, DDS**

Email giavroutnek@gmail.com