



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ»**

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΕΡΕΥΝΑΣ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ «Θ.ΓΑΡΟΦΑΛΙΔΗΣ»
ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ : ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΙΣΜΗΝΗ ΔΟΝΤΑ

*ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
ΒΕΣΑΛΑ ANNA-MARIA
ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ ΟΔΟΝΤΙΑΤΡΟΣ*

*«Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΕΛΛΕΙΨΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΤΗΝ
ΟΣΤΕΟΕΝΣΩΜΑΤΩΣΗ ΤΩΝ ΟΔΟΝΤΙΚΩΝ ΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΩΝ»*

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ: ΔΟΝΤΑ ΙΣΜΗΝΗ-ΝΙΚΗ
ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΗΣ – ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟΥ ΕΡΕΥΝΑΣ ΠΑΘΗΣΕΩΝ
ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ, ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

ΑΘΗΝΑ 2020



**NATIONAL AND KAPODISTRIAN
UNIVERSITY OF ATHENS
MEDICAL SCHOOL**

**POST-GRADUATE PROGRAM
METABOLIC BONE DISEASES**

**THE ROLE OF VITAMIN D IN DENTAL IMPLANTS
OSSEOINTEGRATION**

MASTER THESIS

VESALA ANNA-MARIA

Supervisor: Dontas Ismene, Professor School of Medicine National & Kapodistrian University of Athens Laboratory for Research of the Musculoskeletal System KAT Hospital Greece

ATHENS 2020

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Άννα-Μαρία Βεσαλά
vesala.am@gmail.com
2106134539, 6948802249

Εκπαίδευση

1995-2008: Εκπαιδευτήρια Κωστέα-Γείτονα

2008-2014: Comenius University in Bratislava, Faculty of Medicine, DMD

Μεταπτυχιακές σπουδές:

- 2015 έως σήμερα: «Μεταβολικά νοσήματα των οστών», Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική σχολή, Εργαστήριο Έρευνας Παθήσεων Μυοσκελετικού Συστήματος «Θ. Γαροφαλίδης»
- 2019: ΠΜΣ «Οδοντοφατνιακή Χειρουργική και Ακτινολογία», Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Οδοντιατρική σχολή, Εργαστήριο Οδοντοφατνιακής Χειρουργικής και Ακτινολογίας.
- 2020: “Aesthetic Medicine and Therapeutics”, MSc, Universities of Camerino and Turin.

Μεταπτυχιακή εκπαίδευση:

- Szeged University, Post-Graduate specialist training program in “Basics of Implant Surgery” Ιανουάριος 2015
- Fellowship of the World Academy of Ultrasonic Piezoelectric Bone Surgery. Φεβρουάριος 2016

Δημοσιεύσεις

- Nacopoulos, Cleopatra DDS, MSc; Dontas, Ismene DVM, PhD; Lelovas, Pavlos DVM, PhD; Galanos, Antonis PhD; Vesalas, Anna-Maria MDDr; Raptou, Panagiota PhD; Mastoris, Michael DDM, MSc; Chronopoulos, Eustathios MD, PhD; Papaioannou, Nikolaos MD, PhD. **Enhancement of Bone Regeneration With the Combination of Platelet-Rich Fibrin and Synthetic Graft.** Journal of Craniofacial Surgery: November 2014 – Vol. 25 - Issue 6: p 2164-2168

- Cleopatra C. Nacopoulos BS, DDS, MSc, Ismene Dontas DVM, PhD, Efstathios Chronopoulos MD, PhD, Lubna Khaldi MD, PhD, Anna Maria Vesala MDDr, Ioannis K. Triantafyllopoulos MD, MSci, PhD, FEBOT, Nikolaos Papaioannou MD, PhD
Synthetic bone substitutes in combination with Platelet-Rich Fibrin or other osteoinductive factors for maxillary sinus floor augmentation. A systematic review. British journal of medicine and medical research (BJMMR) 7(12) : 1026-1034, 2015

C

- Ismene Dontas, Anna-Aikaterini Neri, Christos Zafeiris, Nikitas Schizas, Cleopatra Nacopoulos, Anna-Maria Vesalas, Triantaphyllos Papadopoulos, Dionysios Mouzakis and Nikolaos Papaioannou. **The Rabbit Model of Femoral Bone Defects: Steps to Overcome Potential Pitfalls** British journal of medicine and medical research (BJMMR) 13(4): 1-8, 2016
- Iatrou I, Theologie-Lygidakis N, Schoinohoriti O, Tzermpos F, Vessala AM. **Rhabdomyosarcoma of the maxillofacial region in children and adolescents: Report of 9 cases and literature review.** J Craniomaxillofac Surg. 2017 Jun;45(6):831-838.
- Nacopoulos C, Gkouskou K, Karypidis D, Vlastos I, Vesala AM, Choukroun J, Miron RJ, Prokopakis E. **Telomere length and genetic variations affecting telomere length as biomarkers for facial regeneration with platelet-rich fibrin based on the low-speed centrifugation concept.** J Cosmet Dermatol. 2018 May 15. doi: 10.1111/jocd.12666.
- Nacopoulos C, Vesala AM. **Lower facial regeneration with a combination of platelet-rich fibrin liquid matrices based on the low speed centrifugation concept-Cleopatra technique.** 2019 Nov 1. doi: 10.1111/jocd.13196.
- Vesala AM, Dontas I. **The role of vitamin D in dental implants osseointegration.** JRPMS Vol 4, No1, March 2020, p. 1-7. doi: 10.22540/JRPMS-04-001
- Vesala AM, Lillis T, Pangalidou E, Ziakas A, Nacopoulos C, Dabarakis N. **Dental extractions in patients on novel oral anticoagulants: A systematic review and meta-analysis.** WJPR. Vol 9. Issue 5, May 2020. Doi: 10.20959/wjpr20205-17339.

Περίληψη

Εισαγωγή: Τα οδοντικά εμφυτεύματα αποτελούν πλέον μια αξιόπιστη λύση για τη λειτουργική και αισθητική αποκατάσταση των μερικώς και ολικώς νωδών ασθενών. Η Οστεοενσωμάτωση ωστόσο, είναι ένα περίπλοκο και πολυπαραγοντικό φαινόμενο (το εμφύτευμα, το χειρουργικό-προσθετικό πρωτόκολλο, άλλα και ο ίδιος ο ασθενής). Η βιταμίνη D διαδραματίζει θεμελιώδη ρόλο στον μεταβολισμό των οστών. Είναι μια λιποδιαλυτή βιταμίνη που προάγει την απορρόφηση του ασβεστίου στο έντερο, ρυθμίζει την ομοιόσταση ασβεστίου και φωσφόρου στους ιστούς και αποτελεί θεμελιώδες στοιχείο στην επιμετάλλωση οστών και οδόντων.

Σκοπός: Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση στοχεύει στη διερεύνηση οποιασδήποτε πιθανής συσχέτισης μεταξύ χαμηλών επιπέδων βιταμίνης D στο αίμα και πρόωρης αποτυχίας εμφυτεύματος.

Μέθοδος- Υλικά: Τα επιστημονικά άρθρα ελήφθησαν μέσω των PubMed και MEDLINE. Χρησιμοποιήθηκαν οι ακόλουθες επικεφαλίδες ιατρικών θεμάτων: "ανεπάρκεια βιταμίνης D", "Οστεοενσωμάτωση" και "βιταμίνη D ΚΑΙ οδοντικά εμφυτεύματα". Οι μελέτες περιορίζονταν σε εκείνες που αφορούσαν ανθρώπινα και ζωικά πειραματικά πρότυπα, όπως επίσης και άρθρα στην αγγλική γλώσσα.

Αποτελέσματα: Εννέα μελέτες σε ζωικά πειραματικά πρότυπα εξέτασαν το ρόλο της βιταμίνης D στην οστεοενσωμάτωση των οδοντικών εμφυτευμάτων, ενώ πέντε ήταν κλινικές μελέτες. Σε καμία από αυτές τις μελέτες όμως δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές.

Συμπεράσματα: Η χορήγηση βιταμίνης D στις εβδομάδες πριν από την τοποθέτηση ενός οδοντικού εμφυτεύματος μπορεί να καταστεί χρήσιμη, ιδιαίτερα σε ασθενείς με σοβαρή ανεπάρκεια. Σε αυτούς τους ασθενείς, η χορήγηση βιταμίνης D θα πρέπει να διατηρηθεί έως ότου επιτευχθούν τα απαιτούμενα επίπεδα βιταμίνης D, προκειμένου να διασφαλιστεί η οστική ανακατασκευή γύρω από το εμφύτευμα.

Λέξεις Κλειδιά: Βιταμίνη D, οστεοενσωμάτωση, οδοντικά εμφυτεύματα, ανεπάρκεια βιταμίνης D, αποτυχία εμφυτεύματος

Abstract

Introduction: Dental implants currently constitute a well-established solution for both functional and aesthetic restoration of complete and partial edentulism. Osseointegration, however, is a complex and multifactorial phenomenon bearing concerns as to its strong association to implant, prosthetics and surgical protocols, as well to patients themselves. Vitamin D is a key component in bone metabolism –it is fat-soluble, regulates calcium and phosphorus homeostasis in tissues, promotes the absorption of calcium in the intestine, and demonstrates major involvement in bone remodeling.

Purpose: This literature review aims to research into potential correlations linking the osseointegration process in dental implants to low levels of vitamin D in dental patients.

Materials and Method: A number of scientific articles were retrieved from PubMed and MEDLINE databases, using the following key words in each search engine: "vitamin D deficiency"; "osseointegration"; and "vitamin D AND dental implants". Next, applying the advance search option, all retrieved studies were limited to those involving human and animal experimental models, and only articles written in English.

Results: Nine animal studies investigated the osseointegration process in dental implants that may be attributed to the effects of vitamin D; and five studies used human subjects. However, none of the said studies demonstrated statistically significant differences.

Conclusions: A number of patients, especially those with severe deficiency, reported beneficial outcomes following vitamin D systemic administration weeks before undergoing their dental implant procedure. In such patients, life-long administration is of crucial importance, as it ensures bone reconstruction around the implant.

Key words: Vitamin D, osseointegration, dental implants, vitamin D deficiency, implant failure

Περιεχόμενα

| | |
|---|----------|
| Βιογραφικό σημείωμα | I |
| Περίληψη | III |
| Summary | V |
| Περιεχόμενα | VII |
| Πίνακας Εικόνων | VIII |
| Εισαγωγή | 1 |
| Κεφάλαιο 1: Οστίτης ιστός | |
| 1.1 Εισαγωγή | 3 |
| 1.2 Ο Οστεοβλάστης | 4 |
| 1.3 Οστικά επενδυματικά κύτταρα | 5 |
| 1.4 Τα οστεοκύτταρα | 6 |
| 1.5 Η Οστεοκλάστη | 7 |
| 1.6 Εξωκυττάρια θεμέλια ουσία | 9 |
| 1.7 Οστική ανακατασκευή | 10 |
| Κεφάλαιο 2: Βιταμίνη D | |
| 2.1 Εισαγωγή | 12 |
| 2.2 Μεταβολισμός, μεταφορά και υποδοχέας της βιταμίνης D | 12 |
| 2.3 Πρόσληψη | 16 |
| 2.3.1 Διατροφικές πηγές | 16 |
| 2.3.2 Ηλιακή ακτινοβολία | 17 |
| 2.4 Έλλειψη και ανεπάρκεια βιταμίνης D στον γενικό πληθυσμό | 18 |
| 2.5 Βιταμίνη D και στοματική υγεία | 19 |
| Κεφάλαιο 3: Οδοντικά εμφυτεύματα και Οστεοενσωμάτωση | |
| 3.1 Εισαγωγή | 23 |
| 3.2 Ιστορική αναδρομή | 24 |
| 3.3 Τα οδοντικά εμφυτεύματα | 24 |
| 3.4 Χειρουργικό πρωτόκολλο | 25 |
| 3.5 Ενδείξεις | 30 |
| 3.5.1 Στον νεαρό ασθενή | 30 |

| | |
|--|-----------|
| 3.5.2 Στον ενήλικα ασθενή και στους ηλικιωμένους | 31 |
| 3.5.3 Τραυματισμοί | 31 |
| 3.5.4 Εστίες μόλυνσης | 31 |
| 3.5.5 Μερική νωδότητα | 32 |
| 3.5.6 Ολική νωδότητα | 32 |
| 3.6 Αντενδείξεις | 33 |
| Κεφάλαιο 4: Έλλειψη βιταμίνης D και εμφυτεύματα | |
| 4.1 Οστεοενσωμάτωση | 35 |
| 4.2 Έλλειψη βιταμίνης D και ορθοπεδικά εμφυτεύματα | 37 |
| 4.3 Έλλειψη βιταμίνης D και οδοντικά εμφυτεύματα | 39 |
| 4.3.1 Εισαγωγή | 39 |
| 4.3.2 Κλινικές μελέτες | 39 |
| 4.3.3 Πειραματικές μελέτες | 41 |
| Συζήτηση | 43 |
| Συμπεράσματα | 45 |
| Βιβλιογραφία | 46 |

Πίνακας Εικόνων

| | |
|--|----|
| Εικόνα 1. Οστική Ανακατασκευή | 11 |
| Εικόνα 2. Εργοκαλσιφερόλη – Βιταμίνη D ₂ | 13 |
| Εικόνα 3. Χοληκαλσιφερόλη - Βιταμίνη D ₃ | 13 |
| Εικόνα 4. Τροφές που περιέχουν Βιταμίνη D (σολομός, τόνος, κρόκος , βοδινό συκώτι, ιχθυέλαια και μανιτάρια) | 17 |
| Εικόνα 5. Διαφορετικά σχήματα εμφυτευμάτων | 25 |
| Εικόνα 6. Υπολογιστική τομογραφία κωνικής δέσμης (Cone Beam Computerized Tomography) | 26 |
| Εικόνα 7. Βαθμονομημένα τρυπάνια για τη δημιουργία των οστικών φρεατίων | 27 |
| Εικόνα 8. Κλειδί ροπής | 27 |
| Εικόνα 9. Τοποθέτηση εμφυτεύματος | 27 |
| Εικόνα 10. Τοποθέτηση εμφυτεύματος και βίδας κάλυψης | 28 |
| Εικόνα 11. Τοποθέτηση διαβλεννογόνιας βίδας επούλωσης | 28 |
| Εικόνα 12. Ακτινολογικός επανέλεγχος | 29 |
| Εικόνα 13. Τραύμα σε κεντρικό τομέα της άνω γνάθου | 31 |
| Εικόνα 14. Εκτεταμένη περιακρορριζική αλλοίωση σε γομφίο της κάτω γνάθου | 31 |
| Εικόνα 15. Μερική νωδότητα κάτω γνάθου | 32 |
| Εικόνα 16. Ολική νωδότητα άνω γνάθου | 33 |
| Εικόνα 17. Απώλεια εμφυτεύματος λόγω περιεμφυτευματίτιδας | 34 |

Εισαγωγή

Τα οδοντικά εμφυτεύματα αποτελούν πλέον μια αξιόπιστη λύση για τη λειτουργική και αισθητική αποκατάσταση των μερικώς και ολικών νωδών ασθενών, γεγονός που έχει αποδειχθεί από μακροχρόνιες κλινικές δοκιμές, με ποσοστό επιβίωσης μεγαλύτερο από 95% (1, 2).

Προκειμένου να επιτευχθεί η μακροπρόθεσμη επιβίωση, το οδοντικό εμφύτευμα πρέπει να οστεοενσωματωθεί, δηλαδή να υπάρχει άμεση σύνδεση μεταξύ της επιφάνειας του οστού και του εμφυτεύματος, χωρίς την παρεμβολή ινώδους ιστού (3). Η οστεοενσωμάτωση είναι ωστόσο ένα περίπλοκο φαινόμενο εξαρτώμενο από πολλούς παράγοντες: το εμφύτευμα (υλικό, μακροσκοπικό σχεδιασμό και επιφάνεια εμφυτεύματος), το χειρουργικό προσθετικό πρωτόκολλο (χειρουργική τεχνική και συνθήκες φόρτισης), άλλα και με τον ίδιο τον ασθενή (ποσότητα / ποιότητα του οστού στη θέση τοποθέτησης και συννοσηρότητες) (3, 4).

Αν και τα ποσοστά επιβίωσης των οδοντικών εμφυτευμάτων είναι τώρα σε υψηλό επίπεδο, εξακολουθεί να υπάρχει ένας αναπόφευκτος αριθμός αποτυχιών εξαρτώμενος από περιπτώσεις που τα σωστά τοποθετημένα εμφυτεύματα δεν οστεοενσωματώνονται με το οστό (5, 6). Συγκεκριμένα, η αποτυχία της οστεοενσωμάτωσης και η περι-εμφυτίτιδα είναι οι συχνότερες αιτίες πρόωρης αποτυχίας εμφυτεύματος (2, 5, 6). Τέτοια συμβάντα παρατηρούνται κατά τα πρώτα στάδια της επούλωσης, εντός 2-3 μηνών από την εμφύτευση, πριν το εμφύτευμα φορτιστεί λειτουργικά με την προσθετική αποκατάσταση. Πρώιμες αποτυχίες εμφανίζονται ανεξάρτητα από την επιλογή κατάλληλων υλικών, αλλά και την αυστηρή τήρηση των χειρουργικών πρωτοκόλλων εφόσον η ποσότητα ή η ποιότητα του οστού στο σημείο τοποθέτησης είναι ανεπαρκής (5-7).

Η βιταμίνη D διαδραματίζει θεμελιώδη ρόλο στον μεταβολισμό των οστών (8-10). Είναι μια λιποδιαλυτή βιταμίνη που προάγει την απορρόφηση του ασβεστίου στο έντερο και ρυθμίζει την ομοιόσταση ασβεστίου και φωσφόρου στους ιστούς, ενώ αποτελεί θεμελιώδες στοιχείο στην επιμετάλλωση οστών και οδόντων (8-10). Επίσης, λειτουργεί ως ορμόνη ζωτικής σημασίας για την υγεία των αιμοφόρων αγγείων και του εγκεφάλου (11, 12). Επιπρόσθετα, έχει αποδειχθεί ότι η βιταμίνη D παίζει καθοριστικό ρόλο στο

καρδιαγγειακό (13), το ανοσοποιητικό αλλά και το αναπνευστικό σύστημα (14, 15). Σε ανενεργή μορφή (χοληκαλσιφερόλη ή βιταμίνη D3) απορροφάται ή παράγεται στο δέρμα κατά την έκθεση στο ηλιακό φως (8, 9). Η ανενεργή της μορφή υφίσταται διπλή υδροξυλίωση στο ήπαρ και τους νεφρούς και έτσι μετασχηματίζεται στην ενεργό μορφή της, γνωστή ως καλσιτριόλη ή 1,25-διυδροξυβιταμίνη D3 (8, 9).

Τα επίπεδα του ορού βιταμίνης D στη μορφή 25 (OH) D είναι ο πιο ακριβής τρόπος για τον προσδιορισμό της κατάστασης της βιταμίνης D: τιμές <10 ng / mL καθιστούν το άτομο ανεπαρκές σε βιταμίνη D, 10-30 ng / mL θεωρούνται χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D, ενώ οι επιθυμητές τιμές είναι > 30 ng / mL (9, 10). Μέχρι πριν από λίγα χρόνια οι κατευθυντήριες γραμμές υπολόγισαν ότι η ημερήσια πρόσληψη βιταμίνης D που απαιτείται για τη διατήρηση επαρκών επιπέδων στο αίμα ήταν 200 IU (5 mcg) σε ενήλικες ηλικίας μεταξύ 19 και 50, 400 IU (10 mcg) σε ενήλικες ηλικίας 51 έως 69 ετών και τουλάχιστον 600 IU (15 mcg) σε άνω των 70 ετών (9, 10). Εντούτοις, οι κατευθυντήριες γραμμές έχουν πλέον αναθεωρηθεί προς τα πάνω και πιστεύεται ότι η ποσότητα βιταμίνης D που πρέπει να λαμβάνεται καθημερινά είναι 2000 IU (50 mcg) έως 4000 (100 mcg), για παράδειγμα στην περίπτωση εγκύων γυναικών (9, 10).

Η έλλειψη βιταμίνης D φαίνεται να συσχετίζεται με την αυξημένη θνησιμότητα, τα καρδιαγγειακά συμβάματα, την μειωμένη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και των μυοσκελετικών συστημάτων (12-15). Από την άλλη πλευρά, η ομαλοποίηση των επιπέδων βιταμίνης D μπορεί να επιφέρει σημαντικά οφέλη σε ασθενείς με επιπτώσεις στο μυϊκό, αναπνευστικό, καρδιαγγειακό και ανοσοποιητικό σύστημα (14).

Παρά τη σπουδαιότητα της βιταμίνης D και τις επιδράσεις της στον μεταβολισμό των οστών (8, 9) λίγες μελέτες έχουν μέχρι σήμερα διερευνήσει τα αποτελέσματά της στην οστεοενσωμάτωση των οδοντικών εμφυτευμάτων (16-28): σχεδόν όλες αυτές οι μελέτες έχουν γίνει σε ζωικά πρότυπα (17-21, 24-26, 28) και πολύ λίγες από αυτές σε ανθρώπους (12-15, 29). Σκοπός αυτής της βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι η διερεύνηση οποιασδήποτε πιθανής συσχέτισης μεταξύ χαμηλών επιπέδων βιταμίνης D στο αίμα και αποτυχίας εμφυτεύματος (αποτυχία που σημειώθηκε κατά τους τέσσερις πρώτους μήνες πριν την πλήρη φόρτιση του εμφυτεύματος, λόγω έλλειψης οστεοενσωμάτωσης ή λόγω επιμόλυνσης) (30).

Κεφάλαιο 1: Οστίτης ιστός

1.1 Εισαγωγή

Το οστό είναι ένας ενασβεστιωμένος συνδετικός ιστός και εμφανίζει δύο κυτταρικές γραμμές: τη μεσεγγυματική, στην οποία ανήκουν τα αρχέγονα μεσεγγυματικά κύτταρα (mesenchymal stem cells), οι προστεοβλάστες ή οστεοπρογονικά κύτταρα (osteoprogenitor cells), οι οστεοβλάστες (osteoblasts), τα οστεοκύτταρα (osteocytes) και τα επενδυματικά κύτταρα (bone lining cells), και την αιμοποιητική, στην οποία ανήκουν τα μυελοκύτταρα, οι προστεοκλάστες και οι οστεοκλάστες (osteoclasts) (31, 32). Το οστό εξασφαλίζει τη στήριξη του σκελετού, και αποτελεί το πεδίο πρόσφυσης μυών, συνδέσμων και τενόντων. Ακόμη, λειτουργεί ως μοχλός κατά τη λειτουργία του μυϊκού συστήματος, συμβάλλοντας με αυτόν τον τρόπο στην κίνηση του σώματος. Η σκληρή φυσική σύσταση του οστού, του δίνει τη δυνατότητα να λειτουργεί προστατευτικά για τα ζωτικά όργανα της κρανιακής και θωρακικής κοιλότητας. Επιπροσθέτως, έχει αιμοποιητική λειτουργία καθότι στις οστικές κοιλότητες βρίσκεται ο μυελός των οστών. Παρά την αδρανή εμφάνισή του, το οστό είναι ένα εξαιρετικά δυναμικό όργανο που απορροφάται συνεχώς από τους οστεοκλάστες και σχηματίζεται νέο από τους οστεοβλάστες. Τα οστεοκύτταρα δρουν ως μηχανοαισθητήρες και διαχειριστές αυτής της διαδικασίας ανασχηματισμού (33-36). Η λειτουργία των επενδυματικών κυττάρων δεν είναι ακόμα αρκετά σαφής (37).

Η οστική ανακατασκευή είναι μια εξαιρετικά πολύπλοκη διαδικασία με την οποία το παλιό οστό αντικαθίσταται από νέο οστό σε έναν κύκλο που αποτελείται από 5 φάσεις: ηρεμίας, ενεργοποίησης, αποικοδόμησης ή οστεόλυσης, αναστροφής, ανοικοδόμησης ή οστεοπαραγωγής. Αυτή η διαδικασία συμβαίνει λόγω των συντονισμένων δράσεων των οστεοκλαστών, των οστεοβλαστών, των οστεοκυττάρων και των επενδυματικών κυττάρων όπου σχηματίζουν την βασική πολυκυτταρική μονάδα (Basic Multicellular Unit, BMU) (38-40).

Ο κύκλος της οστικής ανακατασκευής είναι απαραίτητος για την επούλωση καταγμάτων καθώς και για την ομοιοστασία του ασβεστίου (41). Μια «ανισορροπία» της οστικής

απορρόφησης και σχηματισμού έχει ως αποτέλεσμα αρκετές ασθένειες των οστών. Για παράδειγμα, η υπερβολική απορρόφηση από τις οστεοκλάστες χωρίς την αντίστοιχη ποσότητα παραγόμενου οστού από τους οστεοβλάστες συμβάλλει στην οστική απώλεια και την οστεοπόρωση (42), ενώ το αντίθετο μπορεί να οδηγήσει σε οστεοπέτρωση (43). Έτσι, η «σύζευξη» μεταξύ του σχηματισμού οστού και απορρόφησης είναι απαραίτητη και εξαρτάται από τη δράση αρκετών τοπικών και συστημικών παραγόντων συμπεριλαμβανομένων των ορμονών, των κυτοκινών, των χημειοκινών και της μηχανικής διέγερσης (44, 45).

1.2 Οστεοβλάστης

Οι οστεοβλάστες είναι υπεύθυνοι για τη σύνθεση της οργανικής εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, και μιας σειράς σημαντικών βιομορίων, όπως οι αυξητικοί παράγοντες και οι μορφογενετικές πρωτεΐνες, που περιλαμβάνουν το 4-6% των συνολικών οστικών κυττάρων (46). Μορφολογικά και κατά την ενεργή φάση της σύνθεσης παρουσιάζουν τα τυπικά χαρακτηριστικά ενός εκκριτικού κυττάρου: κυβοειδές σχήμα, βασεόφιλο κυτταρόπλασμα πλούσιο σε αλκαλική φωσφατάση, ανεπτυγμένο κυτταροπλασματικό δίκτυο και συσκευή Golgi, εκκριτικά κοκκία και στρογγυλό πυρήνα στη βάση του κυττάρου (46, 47). Ως πολωμένα κύτταρα, οι οστεοβλάστες εκκρίνουν το οστεοειδές προς την οστική μήτρα (48).

Η μετάπτωση των προοστεοβλαστών σε ώριμους οστεοβλάστες χαρακτηρίζεται από αύξηση της έκφρασης του Osterix (Osx) και από την έκκριση πρωτεϊνών οστικής μήτρας όπως οστεοκαλσίνη (OCN), σιαλοπρωτεΐνη οστού (BSP) I / II και κολλαγόνο τύπου I (49-52).

Η σύνθεση της θεμέλιας ουσίας από τους οστεοβλάστες συμβαίνει σε δύο κύρια στάδια: εναπόθεση οργανικής θεμέλιας ουσίας και επακόλουθη επιμετάλλωσή της. Στο πρώτο στάδιο, οι οστεοβλάστες εκκρίνουν πρωτεΐνες κολλαγόνου, κυρίως κολλαγόνο τύπου I, μη-κολλαγονικές πρωτεΐνες (οστεοκαλσίνη, οστεονεκτίνη, σιαλοπρωτεΐνη οστού II και

οστεοποντίνη) και πρωτεογλυκάνη, περιλαμβανομένης της ντεκορίνης και της διγλυκάνης, οι οποίες σχηματίζουν την οργανική θεμέλια ουσία. Στη συνέχεια, η επιμετάλλωση της οστικής θεμέλιας ουσίας λαμβάνει χώρα σε δύο φάσεις: την φυσαλιδώδη και την ινιδιακή φάση (vesicular and fibrillar phases) (40, 53).

Η φυσαλιδώδης φάση εμφανίζεται όταν τμήματα με μεταβλητή διάμετρο που κυμαίνεται από 30 έως 200 nm, που ονομάζονται κυστίδια θεμέλιας ουσίας, απελευθερώνονται από τους οστεοβλάστες στη νεοσυσταθείσα οστική θεμέλια ουσία στην οποία δεσμεύονται με πρωτεογλυκάνες και άλλα οργανικά συστατικά. Λόγω του αρνητικού φορτίου, οι θειωμένες πρωτεογλυκάνες ακινητοποιούν τα ιόντα ασβεστίου που αποθηκεύονται μέσα στα κυστίδια της θεμέλιας ουσίας (53). Όταν οι οστεοβλάστες εκκρίνουν ένζυμα που αποικοδομούν τις πρωτεογλυκάνες, τα ιόντα ασβεστίου απελευθερώνονται από τις πρωτεογλυκάνες και διασχίζουν τους διαύλους ασβεστίου που παρουσιάζονται στην μεμβράνη των κυστίδων θεμέλιας ουσίας (40).

Οι ώριμοι οστεοβλάστες εμφανίζονται ως ένα μόνο στρώμα κυβοειδών κυττάρων που περιέχουν άφθονο τραχύ ενδοπλασματικό δίκτυο και μεγάλο σύμπλεγμα Golgi. Μερικοί από αυτούς τους οστεοβλάστες παρουσιάζουν κυτταροπλασματικές προσεκβολές προς τη θεμέλια ουσία των οστών και φτάνουν στις αποφυάδες των οστεοκυττάρων (54). Σε αυτό το στάδιο, οι ώριμοι οστεοβλάστες μπορούν να υποβληθούν σε απόπτωση ή να γίνουν οστεοκύτταρα ή επενδυματικά κύτταρα (55, 56).

1.3 Οστικά επενδυματικά κύτταρα

Τα επενδυματικά κύτταρα καλύπτουν τις επιφάνειες των οστών, όπου δεν εμφανίζεται ούτε απορρόφηση οστού ούτε σχηματισμός (57). Αυτά τα κύτταρα παρουσιάζουν ένα λεπτό και επίπεδο πυρηνικό προφίλ, το κυτταρόπλασμά τους εκτείνεται κατά μήκος της οστικής επιφάνειας και εμφανίζει λίγα κυτταροπλασματικά οργανίδια όπως τραχύ ενδοπλασματικό δίκτυο και συσκευή Golgi (57). Μερικά από αυτά τα κύτταρα παρουσιάζουν προσεκβολές που εκτείνονται σε κανάλια και παρατηρούνται επίσης αποφυάδες μεταξύ γειτονικών κυττάρων και μεταξύ αυτών και οστεοκυττάρων (57, 58).

Η εκκριτική δράση των επενδυματικών κυττάρων εξαρτάται από την φυσιολογική κατάσταση των οστών, όπου αυτά τα κύτταρα μπορούν να επανακτήσουν την εκκριτική τους δραστηριότητα, ενισχύοντας το μέγεθος τους και υιοθετώντας μια κυβοειδή εμφάνιση (59). Οι λειτουργίες των επενδυματικών κυττάρων δεν είναι πλήρως κατανοητές, αλλά έχει αποδειχθεί ότι αυτά τα κύτταρα εμποδίζουν την άμεση αλληλεπίδραση μεταξύ των οστεοκλαστών και της οστικής θεμέλιας ουσίας και συμμετέχουν στη διαφοροποίηση των οστεοκλαστών, παράγοντας οστεοπροτεγερίνη (OPG) και συνδέτη του ενεργοποιητή του υποδοχέα του πυρηνικού παράγοντα Κβ (RANKL) (40, 60). Επιπλέον, τα επενδυματικά κύτταρα μαζί με άλλα οστικά κύτταρα, αποτελούν τη βασική πολυκυτταρική μονάδα (Basic Multicellular Unit, BMU) κατά τον κύκλο ανακατασκευής των οστών (37).

1.4 Οστεοκύτταρα

Τα οστεοκύτταρα, τα οποία αποτελούν το 90-95% των συνολικών οστικών κυττάρων, είναι τα πλέον άφθονα και μακρόβια κύτταρα, με διάρκεια ζωής μέχρι και 25 χρόνια (61). Τα οστεοκύτταρα προέρχονται από τους οστεοβλάστες οι οποίες ενσωματώθηκαν μέσα στο παραγόμενο από αυτές οστεοειδές, και μετά τη διαδικασία ενασβεστίωσης του τελευταίου, παρέμειναν μέσα στη μάζα του οστού που σχηματίστηκε. Το σχήμα των οστεοκυττάρων είναι αποπεπλατυσμένο και αμυγδαλοειδές, και σε σύγκριση με τις οστεοβλάστες έχουν λιγότερο αναπτυγμένο ενδοπλασματικό δίκτυο και συσκευή Golgi. Κατασκηνώνουν σε βοθρία (lacunae), τα οποία φιλοξενούν ένα και μόνο οστεοκύτταρο μαζί με μικρή ποσότητα μη ενασβεστωμένης θεμέλιας ουσίας. Το πλέον χαρακτηριστικό στοιχείο τους είναι οι μακριές κυτταροπλασματικές αποφυάδες τους, οι οποίες πορεύονται μέσα σε ένα πολυδαίδαλο δίκτυο οστικών σωληναρίων (canaliculi), και έρχονται σε επαφή με αποφυάδες γειτονικών κυττάρων μέσω χασματικών συνάψεων (gap junctions) (41, 62, 63). Το σύστημα αυτό των βοθρίων και σωληναρίων είναι απαραίτητο για το μεταβολισμό των κυττάρων καθότι, η διάχυση θρεπτικών συστατικών και η απομάκρυνση απεκκριμάτων μέσω του ενασβεστωμένου υποστρώματος είναι σχεδόν αδύνατη. Η μορφολογία των οστεοκυττάρων διαφέρει ανάλογα με τον τύπο του οστού. Για παράδειγμα, τα οστεοκύτταρα από το δοκιδωτό οστό είναι πιο

στρογγυλεμένα από τα οστεοκύτταρα από το φλοιώδες οστό, τα οποία παρουσιάζουν επιμηκυσμένη μορφολογία (64).

Έχει εκτιμηθεί ότι η επιφάνεια των οστεοκυττάρων είναι 400 φορές μεγαλύτερη από αυτή όλων των συστημάτων Havers και Volkmann και περισσότερο από 100 φορές μεγαλύτερη από την επιφάνεια του δοκιδωτού οστού (65). Η επικοινωνία κυττάρου-κυττάρου επιτυγχάνεται επίσης με διάμεσο υγρό που ρέει μεταξύ των αποφυάδων των οστεοκυττάρων και των καναλιών (65). Με το σύστημα των καναλίσκων (lacuna canalicular system), τα οστεοκύτταρα δρουν ως μηχανοαισθητήρες καθώς το διασυνδεδεμένο δίκτυο τους έχει την ικανότητα να ανιχνεύει μηχανικές πιέσεις και φορτία, βοηθώντας έτσι την προσαρμογή του οστού στις καθημερινές μηχανικές δυνάμεις (62). Με αυτόν τον τρόπο, τα οστεοκύτταρα φαίνεται να δρουν ως διαχειριστές της οστικής ανακατασκευής, μέσω της ρύθμισης των δραστηριοτήτων των οστεοβλαστών και των οστεοκλαστών (41). Παράλληλα, έχει αποδειχθεί ότι κατά την απορρόφηση οστού, τα αποπτωτικά οστεοκύτταρα απορροφούνται από τις οστεοκλάστες (66-68).

Η μηχανική ευαισθησία των οστεοκυττάρων επιτυγχάνεται λόγω της στρατηγικής θέσης αυτών των κυττάρων εντός της οστικής θεμέλιας ουσίας. Έτσι, το σχήμα και η διάταξη των οστεοκυττάρων συμφωνούν με τις λειτουργίες αίσθησης και μεταφοράς σήματος, προωθούν τη μετάφραση των μηχανικών διεγέρσεων σε βιοχημικά σήματα, ένα φαινόμενο που ονομάζεται πιεζοηλεκτρικό φαινόμενο (69).

1.5 Οστεοκλάστες

Οι οστεοκλάστες είναι κύτταρα υπεύθυνα για την αποδόμηση-απορρόφηση του οστίτη ιστού, τα οποία απαντώνται στις ενδοοστικές επιφάνειες του συστήματος Havers, στην έσω επιφάνεια του περιόστεου και εντός του οστίτη ιστού. Οι οστεοκλάστες είναι διαφοροποιημένα πολυπύρρηνα κύτταρα, διαμέτρου από 30 μm έως 100 μm (70), τα οποία προέρχονται από αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα (Hematopoietic Stem Cells, HSCs), υπό την επίδραση πολλών παραγόντων. Μεταξύ αυτών των παραγόντων περιλαμβάνονται ο παράγοντας διέγερσης αποικίας μακροφάγων (M-CSF), που

παράγεται από μεσεγχυματικά κύτταρα, οστεοβλάστες και ενεργοποιημένα μακροφάγα (71), και ο συνδέτης RANK, μια ομοτριμερής διαμεμβρανική πρωτεΐνη τύπου II, που εκφράζεται στους οστεοβλάστες (45). Μαζί, αυτοί οι παράγοντες προάγουν την ενεργοποίηση των παραγόντων μεταγραφής (71, 72) και την έκφραση γονιδίων σε οστεοκλάστες (73, 74).

Το M-CSF δεσμεύεται στον υποδοχέα του (cFMS) που υπάρχει στις πρόδρομες μορφές των οστεοκλαστών, που διεγείρει τον πολλαπλασιασμό τους και αναστέλλει την απόπτωση (72). Το RANKL είναι ένας κρίσιμος παράγοντας για την οστεοκλαστογένεση και εκφράζεται από οστεοβλάστες, οστεοκύτταρα και επενδυματικά κύτταρα. Όταν συνδέεται με τον υποδοχέα RANK με τις πρόδρομες μορφές οστεοκλαστών, προκαλείται ο σχηματισμός οστεοκλαστών (75). Από την άλλη πλευρά, ένας άλλος παράγοντας που ονομάζεται οστεοπροτεγερίνη (OPG), ο οποίος παράγεται από ένα ευρύ φάσμα κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των οστεοβλαστών, των επενδυματικών κυττάρων και των ουλικών και περιοδοντικών ινοβλαστών (76-78), συνδέεται με το RANKL, εμποδίζοντας την αλληλεπίδραση RANK / RANKL, κατά συνέπεια, αναστέλλοντας την οστεοκλαστογένεση (76). Έτσι, το σύστημα RANKL / RANK / OPG είναι βασικός μεσολαβητής της οστεοκλαστογένεσης (75, 77) (44).

Η αλληλεπίδραση RANKL / RANK επίσης προάγει την έκφραση άλλων οστεοκλαστικών παραγόντων όπως NFATc1 και DC-STAMP. Με την αλληλεπίδραση με τους παράγοντες μεταγραφής PU1, cFos και MITF, το NFATc1 ρυθμίζει συγκεκριμένα γονίδια οστεοκλαστογένεσης όπως το TRAP και την καθεψίνη K, τα οποία είναι κρίσιμα για τη δράση των οστεοκλαστών (79). Υπό την επίδραση της αλληλεπίδρασης RANKL / RANK, το NFATc1 επάγει επίσης την έκφραση της DC-STAMP, η οποία είναι κρίσιμη για τη σύντηξη των προδρόμων οστεοκλαστών (80, 81).

Η μη φυσιολογική αύξηση του σχηματισμού και της δραστηριότητας των οστεοκλαστών οδηγεί σε ορισμένες ασθένειες των οστών όπως η οστεοπόρωση, όπου η απορρόφηση υπερβαίνει το σχηματισμό που προκαλεί μειωμένη οστική πυκνότητα και αυξημένα κατάγματα των οστών (82).

Στην περιοδοντική νόσο, μια ασθένεια του περιοδοντίου που προκαλείται από τον πολλαπλασιασμό των βακτηρίων (83, 84) επάγει τη μετανάστευση των φλεγμονωδών κυττάρων. Αυτά τα κύτταρα παράγουν χημικούς μεσολαβητές όπως IL-6 και RANKL

που διεγείρουν τη μετανάστευση των οστεοκλαστών (77, 85, 86). Ως αποτέλεσμα, εμφανίζεται μη φυσιολογική αυξημένη απορρόφηση οστού στο σπογγώδες, συμβάλλοντας στην απώλεια δοντιών (77, 87).

Αντίθετα στην οστεοπέτρωση, η οποία είναι μια σπάνια ασθένεια των οστών, οι γενετικές μεταλλάξεις που επηρεάζουν τις λειτουργίες σχηματισμού και επαναρρόφησης σε οστεοκλάστες οδηγούν σε μειωμένη οστική απορρόφηση, με αποτέλεσμα τη δυσανάλογη συσσώρευση οστικής μάζας (43). Αυτές οι ασθένειες καταδεικνύουν τη σημασία της κανονικής διαδικασίας αναδιαμόρφωσης οστού για τη διατήρηση της ομοιόστασης του οστού. Η ισορροπία της δράσης των οστεοβλαστών και οστεοκλαστών ονομάζεται «σύζευξη».

1.6 Εξωκυττάρια θεμέλια ουσία

Τα οστά αποτελούνται από ανόργανα άλατα και οργανική θεμέλια ουσία (88). Η οργανική μήτρα περιέχει κολλαγονούχες πρωτεΐνες (90%), κυρίως κολλαγόνο τύπου I, και μη κολλαγονούχες πρωτεΐνες όπως η αλβουμίνη, αλκαλική φωσφατάση, οστεοκαλσίνη, οστεονεκτίνη, οστεοποντίνη, φιμπρονεκτίνη και οστική σιαλοπρωτεΐνη, μορφογενετικές πρωτεΐνες (BMP) και αυξητικούς παράγοντες (89). Υπάρχουν επίσης οι πρωτεογλυκάνες, όπως η δεκορίνη, η διγλυκάνη και οι πρωτεΐνες του ορού (89, 90).

Το ανόργανο υπόστρωμα αποτελείται κυρίως από ιόντα φωσφόρου και ασβεστίου (31, 32). Τα ιόντα ασβεστίου και φωσφόρου σχηματίζουν τους κρυστάλλους υδροξυαπατίτη, οι οποίοι αντιπροσωπεύονται από τον χημικό τύπο $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Ο σχηματισμός νέου οστού αρχίζει με την παραγωγή και εναπόθεση του οστεοειδούς που παράγεται από τις οστεοβλάστες. Το κολλαγόνο τύπου I το οποίο αποτελεί το βασικό συστατικό του οστεοειδούς, δημιουργεί το σκελετό πάνω στον οποίο λαμβάνει χώρα η ένωση των ανόργανων ιόντων, και η ανάπτυξη των κρυστάλλων του υδροξυαπατίτη (91).

Η οστική θεμέλια ουσία αποτελεί ένα περίπλοκο και οργανωμένο πλαίσιο που παρέχει μηχανική στήριξη και ασκεί ουσιαστικό ρόλο στην ομοιοστασία των οστών. Η οστική θεμέλια ουσία μπορεί να απελευθερώσει αρκετά μόρια που παρεμβαίνουν στη δραστηριότητα των οστικών κυττάρων και συνεπώς συμμετέχουν στην ανακατασκευή

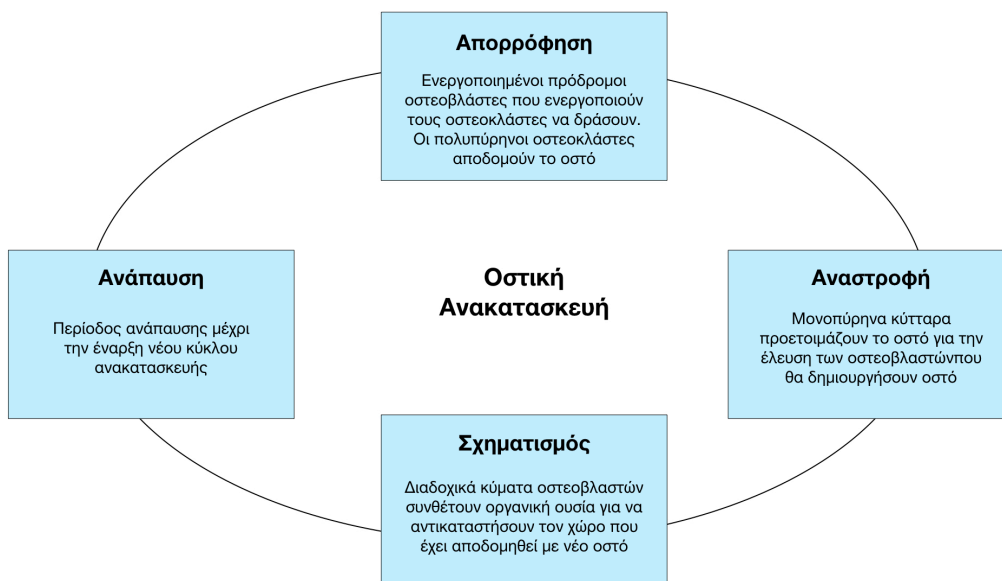
των οστών (92). Η απώλεια της οστικής μάζας είναι ικανή να προκαλέσει αυτόματα κατάγματα (93).

1.7 Οστική ανακατασκευή

Η διαμόρφωση του οστού κατά τη διάρκεια της ανάπτυξής του, αλλά και η διαρκής ανανέωσή του σε όλη τη διάρκεια της ζωής, πραγματοποιείται με τη δράση δύο μηχανισμών: της κατασκευής (modeling) και της ανακατασκευής (remodeling) (94). Κατασκευή είναι η διαδικασία που λαμβάνει χώρα ταυτόχρονα με την οστική ανάπτυξη και έχει ως τελικό αποτέλεσμα τη μεταβολή του σχήματος του οστού (94). Ανακατασκευή είναι η διαδικασία κατά την οποία το οστό υφίσταται διαρκή ανανέωση χωρίς όμως ουσιαστική μεταβολή του σχήματός του (95). Η ανακατασκευή χαρακτηρίζεται από ισόρροπη δράση οστεοκλαστών-οστεοβλαστών, φαινόμενο που είναι γνωστό και ως μηχανισμός σύζευξης (coupling mechanism), ο οποίος έχει ως αποτέλεσμα μια καθορισμένη και προβλέψιμη αλληλουχία οστικής απορρόφησης και σχηματισμού, που με τη σειρά της οδηγεί στη διατήρηση της ακεραιότητας και ομοιόστασης του οστού και περιλαμβάνει 5 φάσεις. Η πρώτη φάση είναι η φάση ηρεμίας, μια ανενεργό φάση όπου οι οστικές επιφάνειες είναι καλυμμένες από τα επενδυματικά κύτταρα (96). Ακολουθεί η φάση της ενεργοποίησης των οστεοκλαστών με την διαδικασία να προχωράει στην φάση της οστικής απορρόφησης, όπου οι οστεοκλάστες απορροφούν την αποτιτανωμένη θεμέλια ουσία και στην συνέχεια υφίστανται απόπτωση (97, 98). Στη συνέχεια, στην φάση της οστικής αναστροφής, οι οστεοκλάστες αποσύρονται και επιστρατεύονται οι οστεοβλάστες. Στην πέμπτη και τελευταία φάση της οστικής ανακατασκευής, οι οστεοβλάστες εναποθέτουν οστεοειδές το οποίο επιμεταλλώνεται (99).

Εκτός από τις οστεοκλάστες και τους οστεοβλάστες, έχει αποδειχθεί ότι τα οστεοκύτταρα παίζουν βασικό ρόλο κατά τη διάρκεια του κύκλου οστικής ανακατασκευής (36), επηρεάζοντας τις δραστηριότητες των οστεοβλαστών και των οστεοκλαστών (62, 100-103). Η απόπτωση των οστεοκυττάρων δρα ως χημειοτακτικό σήμα για την προσέλκυση οστεοκλαστών (104-106). Συνεπώς, οι οστεοκλάστες

απορροφούν αποπτωτικά οστεοκύτταρα (66, 67), υποδηλώνοντας ότι οι οστεοκλάστες είναι σε θέση να απομακρύνουν οστεοκύτταρα ή / και οστεοβλάστες από μια θέση ανακατασκευής. Επιπλέον, οστεοκλαστογόνοι παράγοντες δημιουργούνται επίσης από τα οστεοκύτταρα κοντά στα οστεοκύτταρα που βρίσκονται σε φάση απόπτωσης (107). Τα οστεοκύτταρα δρουν ως κύρια πηγή RANKL για την προαγωγή της οστεοκλαστογένεσης (97, 98), παρόλο που ο παράγοντας αυτός έχει επίσης αποδειχθεί ότι παράγεται από άλλους κυτταρικούς τύπους όπως τα επενδυματικά κύτταρα, τους οστεοβλάστες και τους ινοβλάστες (77, 78).



Εικόνα 1. Οστική Ανακατασκευή

Κεφάλαιο 2: Βιταμίνη D

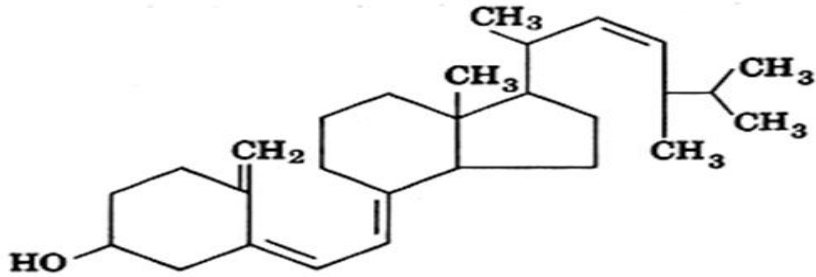
2.1 Εισαγωγή

Κατά τις τελευταίες δεκαετίες, το ενδιαφέρον των ερευνητών είναι ιδιαίτερα αυξημένο για τη βιταμίνη D, καθώς εμφανίζει πολυάριθμες δράσεις, που δεν σχετίζονται μόνο με την υγεία των οστών και το μεταβολισμό του ασβέστιου (Ca) (108). Παρά την αποδεδειγμένη σημασία της, μεγάλο τμήμα του πληθυσμού, σε παγκόσμιο επίπεδο πάσχει από ανεπάρκεια βιταμίνης D. Η έλλειψη της βιταμίνης D έχει συσχετισθεί με μια σειρά από σοβαρές παθήσεις, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, το μεταβολικό σύνδρομο, η παχυσαρκία και τα καρδιαγγειακά νοσήματα (109). Στις ομάδες υψηλού κίνδυνου για ανεπάρκεια βιταμίνης D συμπεριλαμβάνονται οι ηλικιωμένοι, τα παιδιά, οι έγκυες και όσοι βρίσκονται κάτω από συνθήκες ιδρυματοποίησης (110).

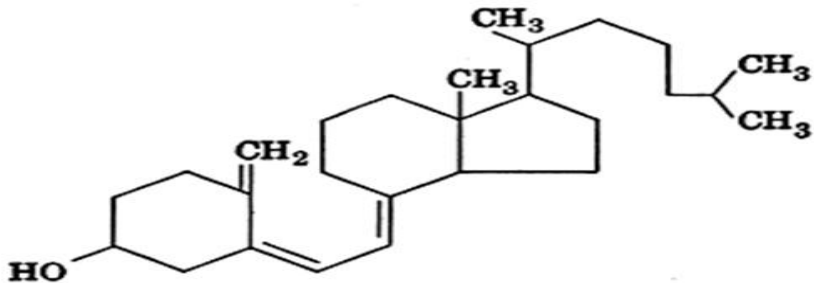
Μόνο το 10% των ημερήσιων αναγκών σε βιταμίνη D είναι δυνατόν να καλυφθεί από τη διατροφή (111), το υπόλοιπο ποσοστό προέρχεται από τη σύνθεση της βιταμίνης D με την επίδραση της ηλιακής ακτινοβολίας. Κατά τα τελευταία έτη όμως, οι αρνητικές επιδράσεις της έκθεσης στην ηλιακή ακτινοβολία, έχει ελαττώσει σημαντικά αυτήν την πηγή, γεγονός που εξηγεί, την ανεπάρκεια της βιταμίνης D σε σημαντικό τμήμα του πληθυσμού. Η ανεπάρκεια αυτή παρουσιάζει διακυμάνσεις σε παγκόσμιο επίπεδο, από 18% στο Ηνωμένο Βασίλειο έως και 80% στο Ιράν (111).

2.2 Μεταβολισμός, μεταφορά και υποδοχέας της βιταμίνης D

Η βιταμίνη D είναι μια λιποδιαλυτή βιταμίνη, η οποία συναντάται σε δύο μορφές: τη D₂ (εργοκαλσιφερόλη) και τη D₃ (χοληκαλσιφερόλη). Η βιταμίνη D διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό του ασβεστίου (Ca) και του φωσφόρου (P). Οι κύριες δράσεις της περιλαμβάνουν την εντερική απορρόφηση και τη νεφρική επαναρρόφηση του Ca, καθώς και μία άμεση δράση στη διαφοροποίηση των χονδροκυττάρων και των οστεοβλαστών προς το σχηματισμό οστού.



Εικόνα 2. Εργοκαλσιφερόλη – Βιταμίνη D₂



Εικόνα 3. Χοληκαλσιφερόλη - Βιταμίνη D₃

Η βιταμίνη D₂ βρίσκεται στο φυτικό βασίλειο, σε ζυμομύκητες και μανιτάρια, ενώ η D₃ προσλαμβάνεται μέσω της τροφής ή σχηματίζεται με την επίδραση της ηλιακής ακτινοβολίας (112). Μέσω της δράσης της τελευταίας, η 7- δεϋδροχοληστερόλη (7-DHC) του δέρματος μετατρέπεται σε προβιταμίνη D₃, η οποία με θερμική ισομερίωση μετατρέπεται σε 2 - 3 ημέρες σε βιταμίνη D₃ (113). Στο ήπαρ η D₃ υφίσταται υδροξυλίωση, στη θέση C25 της πλάγιας αλυσού με τη βοήθεια του ενζύμου 25-υδροξυλάση (CYP2R1) και σχηματίζει την 25-υδροξυ-βιταμίνη D [25(OH)D], η οποία αποτελεί το κύριο παράγωγο της βιταμίνης D στη συστηματική κυκλοφορία. Το ένζυμο 25-υδροξυλάση αποτελεί μέρος του κυτοχρώματος P450 (CYP2R1 ή CYP27A1) και εκτός από το ήπαρ, έχει βρεθεί σε ιστούς, όπως ο όρχις (114), οι δερματικοί ινοβλάστες και τα καρκινικά κύτταρα του προστάτη LNCaP (115). Στη συνέχεια, στους νεφρούς μετατρέπεται σε 1,25-διυδροξυ-βιταμίνη D [1,25(OH)₂ D], ή καλσιτριόλη, συγκεκριμένα

στα νεφρικά σωληνάρια, με τη δράση της 1α-υδροξυλάσης (CYP27B1) και σε 24,25-διυδροξυ-βιταμίνη D [$24,25(\text{OH})_2\text{D}$] με τη δράση της 24-υδροξυλάσης (CYP24A1) (112). Από αυτές, η $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ είναι η πλέον δραστική μορφή, ενώ η $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ είναι μερικώς δραστική. Η έκφραση του CYP27B1 ρυθμίζεται θετικά από την παραθυρεοειδική ορμόνη (PTH) και από τις χαμηλές συγκεντρώσεις του Ca και του P στον ορό. Αντίθετα, ρυθμίζεται αρνητικά από την ίδια την $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, τις υψηλές συγκεντρώσεις Ca και P στον ορό και τον αυξητικό παράγοντα ινοβλαστών-23 (FGF-23). Ο τελευταίος εκκρίνεται από τα οστεοκύτταρα στο μυελό των οστών και διαδραματίζει βασικό ρόλο στην ομοιοστάση του Ca και του P (116). Αυτοί οι μεταβολικοί μετασχηματισμοί είναι παρόμοιοι για τα D_2 και D_3 μόρια (116).

Στους νεφρούς, οι $25(\text{OH})\text{D}$ και $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ καταβολίζονται από την 24R-υδροξυλάση (CYP24A1) σε $24\text{R},25(\text{OH})_2\text{D}_3$ και $1\alpha,24\text{R},25(\text{OH})_3\text{D}_3$, αντίστοιχα (116). Παρά το γεγονός ότι η 1α-υδροξυλάση εκφράζεται κυρίως στους νεφρούς, εξωνεφρική έκφραση mRNA έχει επίσης εντοπιστεί στα οστά, στο μαστό, στον εγκέφαλο, στο κόλον, στο ενδοθήλιο, στους λείους μυς των αγγείων, στα παγκρεατικά νησίδια, στον πλακούντα και στον προστάτη (116).

Ο ενεργός μεταβολίτης $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ δρα κυρίως μέσω της σύνδεσής του με τον πυρηνικό υποδοχέα (vitamin D receptor – VDR) και σχηματίζει ένα ετεροδιμερές με τον υποδοχέα του ρετινοειδούς X. Ο τελευταίος, στη συνέχεια, συνδέεται με στοιχεία ευαίσθητα στη βιταμίνη D (vitamin D response elements - VDRE) στην περιοχή πολλών γονιδίων-στόχων που συμμετέχουν στον οστικό μεταβολισμό. Τα κύρια γονίδια που ρυθμίζονται θετικά από την έκφραση του VDR είναι αυτά που κωδικοποιούν: 1) την οστεοποντίνη, η οποία εκφράζεται από τους οστεοβλάστες και ενεργοποιεί την οστεοποίηση, 2) τις Ca-δεσμευτικές πρωτεΐνες, που συμμετέχουν στην εντερική απορρόφηση του Ca, όπως η καλβιδίνη-D9k και ο υποδοχέας του βανιλλικού (transient receptor potential vanilloid - TRPV), (TRPV6 και TRPV5), 3) τη σχετιζόμενη με τον υποδοχέα της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LPL) πρωτεΐνη-5 (LRP5), η οποία προωθεί την οστεοβλαστογένεση μέσω της σηματοδοτικής οδού Wnt και 4) το συνδέτη του υποδοχέα ενεργοποίησης NF-κB (RANKL), ο οποίος ενεργοποιεί την οστική

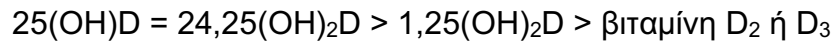
επαναρρόφηση (οστεοκλαστογένεση) (111). Από την άλλη μεριά, η $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ καταστέλλει την έκφραση του αντι-οστεοκλαστικού παράγοντα, οστεοπροτεγερίνη (117).

Οι VDR είναι ευρέως κατανομημένοι σε διάφορους άλλους ιστούς, όπως στα ενδοθηλιακά και λεία μυϊκά κύτταρα του αρτηριακού τοιχώματος, στα β-κύτταρα του παγκρέατος, στα μονοκύτταρα, στα κερατινοκύτταρα και στους νευρώνες, γεγονός που υποδεικνύει ότι ο VDR συμμετέχει στη ρύθμιση πολλών φυσιολογικών λειτουργιών (117, 118). Εκτός από τις προαναφερθείσες κλασικές γενομικές δράσεις της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ στο μεταβολισμό των οστών, ο VDR εμπλέκεται στην έκφραση των γονιδίων που σχετίζονται με την αυτοανοσία, όπως η επαγωγή της καθελικιδίνης (119) και η καταστολή των ιντερλευκινών (IL-17, IL-2 και IL-12), οι οποίες έχουν συσχετισθεί με ελάττωση της φλεγμονής και χαμηλότερο κίνδυνο για αυτοάνοσα νοσήματα, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (ΣΔ1), η σκλήρυνση κατά πλάκας και η ρευματοειδής αρθρίτιδα (118, 120). Ο VDR διαδραματίζει βασικό ρόλο στη ρύθμιση αρκετών γονιδίων που συμμετέχουν στην κυτταρική διαφοροποίηση και απόπτωση, στην ογκογένεση (π.χ. επαγωγή των κατασταλτικών γονιδίων p53 και p21), στο μεταβολισμό της γλυκόζης και σε καρδιοαγγειακή νόσο (117). Αυτές οι γενομικές δράσεις της βιταμίνης D παρέχουν ένα κοινό παθογενετικό υπόστρωμα, που συνδέει πολλές εκφυλιστικές ασθένειες, όπως η αθηροσκλήρωση και η οστεοπόρωση (121).

Εκτός από τον πυρήνα, οι VDR εντοπίζονται στις εγκολπώσεις της κυτταρικής μεμβράνης, που είναι εμπλουτισμένες με σφιγγολιπίδια και χοληστερόλη και ονομάζονται μικροσπήλαια, τα οποία ενεργοποιούν οδούς μεταφοράς σημάτων και εξηγούν τις ταχείες, μη γενομικές δράσεις της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Παραδείγματα VDR που βρίσκονται στην κυτταρική μεμβράνη αποτελούν αυτοί που ανιχνεύονται στα μυοκαρδιακά κύτταρα (122), στα β-κύτταρα του παγκρέατος (123), καθώς και στα λεία κύτταρα των αγγείων και στα μονοκύτταρα (112).

Η μεταφορά των τελικών αυτών μορφών της βιταμίνης D στο αίμα γίνεται αφού συνδεθούν με μία α-σφαιρίνη, την DBP. Στη συνέχεια, μεταφέρονται στους ιστούς - στόχους, όπου ασκούν τη δράση τους, αφού συνδεθούν με τον VDR (112). Το μεγαλύτερο ποσοστό των διάφορων μορφών της βιταμίνης D συνδέεται με την DBP,

ενώ μόλις το 1% συνδέεται με αλβουμίνη και λιποπρωτεΐνες. Η ικανότητα σύνδεσης διαφέρει για τις διαφορετικές μορφές και είναι η εξής (112):



Ο χρόνος ημίσειας ζωής για την 25(OH)D είναι μεγαλύτερος (14 - 35 ημέρες) γεγονός που καθιστά τη μορφή αυτή τον πιο αξιόπιστο μετρήσιμο δείκτη επάρκειας της βιταμίνης D (113). Αντίθετα, ο χρόνος ημίσειας ζωής της 1,25(OH)₂D είναι μόλις 4 - 6 ώρες (112).

Η βιταμίνη D, εκτός από τη δράση μέσω του πυρηνικού υποδοχέα (nVDR), ασκεί δράσεις μέσω ενός μεμβρανικού υποδοχέα (mVDR). Η σύνδεση με τον mVDR έχει ως αποτέλεσμα τη ταχεία μεταβολή του ενδοκυττάριου ασβεστίου και του pH, προκαλώντας έτσι μεταβολές στη δραστικότητα της φωσφολιπάσης C. Αδιευκρίνιστο παραμένει εάν η δράση του mVDR είναι αυτόνομη ή εάν ρυθμίζει και ελέγχει τη δράση της βιταμίνης μέσω του nVDR επιτρέποντας ταχείες προσαρμογές σε κυτταρικό επίπεδο (117).

2.3 Πρόσληψη

2.3.1 Διατροφικές πηγές

Η δράση της βιταμίνης D που προσλαμβάνεται από την τροφή, δεν διαφέρει από τη δράση αυτής που συντίθεται στο δέρμα, με την επίδραση της ηλιακής ακτινοβολίας (112). Οι κυριότερες τροφές που περιέχουν βιταμίνη D είναι ο σολομός, ο τόνος, ο κρόκος του αυγού, το βοδινό συκώτι, τα ιχθυέλαια και τα μανιτάρια. Λίγα μόνο τρόφιμα είναι εμπλουτισμένα με βιταμίνη D και αυτά είναι ο χυμός πορτοκαλιού, τα δημητριακά που καταναλώνονται στο πρωινό και οι μαργαρίνες (112, 113).



Εικόνα 4. Τροφές που περιέχουν Βιταμίνη D (σολομός, τόνος, κρόκος , βοδινό συκώτι, ιχθυέλαια και μανιτάρια)

2.3.2 Ηλιακή ακτινοβολία

Η ηλιακή ακτινοβολία αποτελεί αναντικατάστατο παράγοντα για την σύνθεση της βιταμίνης D. Η 7-DHC αρχίζει να απορροφά την UVB ακτινοβολία στα 260 nm, με ανώτατο όριο τα 315 nm, ενώ το μέγιστο της σύνθεσης παρατηρείται στα 295 - 300 nm (124). Το μικρό αυτό φάσμα της ηλιακής ακτινοβολίας έχει ως αποτέλεσμα να διαφοροποιεί την παραγωγή της βιταμίνης D ανάλογα με την γεωγραφική περιοχή, την εποχή του έτους και την ύπαρξη νέφωσης ή ηλιοφάνειας. Επίσης η έκταση, αλλά και ο τύπος του δέρματος που εκτίθονται, είναι καθοριστικοί παράγοντες για την ποσότητα της βιταμίνης D που παράγεται. Η μετατροπή της 7-DHC σε προβιταμίνη D₃ είναι 6 - 10 φορές πιο αποτελεσματική στα ανοιχτόχρωμα δέρματα, καθώς η μελανίνη ανταγωνίζεται την 7-DHC στην απορρόφηση της UVB ακτινοβολίας. Ο οργανισμός προστατεύεται από την υπέρμετρη παραγωγή βιταμίνης D, που θα μπορούσε να προκύψει από έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία για μεγάλο χρονικό διάστημα, καθώς μόνο ένα 10-15% της 7-DHC μετατρέπεται σε προβιταμίνη D₃. Το υπόλοιπο ποσοστό καταλήγει σε αδρανή παράγωγα, όπως η ταχυστερόλη και η λουμιστερόλη (125). Επιπρόσθετα, το ανοικτό δέρμα έχει την ικανότητα να παράγει βιταμίνη D και σε χαμηλότερη ένταση της ηλιακής ακτινοβολίας (126). Καθοριστικός παράγοντας θεωρείται και η αρχική συγκέντρωση της βιταμίνης στον οργανισμό πριν την έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία. Άτομα με χαμηλή αρχική τιμή βιταμίνης D παράγουν γρηγορότερα βιταμίνη D μετά από UV έκθεση. Σημαντικό ρόλο στην απορρόφηση της βιταμίνης D από το δέρμα διαδραματίζει η χρήση αντιηλιακών καθώς η UVB δε διαπερνά το δέρμα για να συντεθεί η βιταμίνη D, όπως και η αποφυγή έκθεσης μεγάλων

δερματικών επιφανειών στον ήλιο. Τέλος σημαντική επίδραση ασκούν και οι συγκεντρώσεις της ολικής χοληστερόλης, καθώς όσο πιο υψηλή είναι η συγκέντρωσή της, τόσο ταχύτερα αυξάνεται η 25(OH)D (127-129).

2.4 Έλλειψη και ανεπάρκεια βιταμίνης D στον γενικό πληθυσμό

Πρόσφατες μελέτες έχουν υπολογίσει, ότι ο αριθμός των ατόμων που πάσχουν από ελαττωμένη ή ανεπαρκή πρόσληψη της βιταμίνης D είναι 1 δισεκατομμύριο παγκοσμίως (130, 131). Παράγοντες που σχετίζονται με την ανεπάρκεια βιταμίνης D αποτελούν η ηλικία, η παχυσαρκία, το μορφωτικό επίπεδο, η φυλή, φαρμακευτικές ουσίες, η έλλειψη άσκησης και η ανεπαρκής χρήση σκευασμάτων υποκατάστασης (124).

Οι επαρκείς συγκεντρώσεις της βιταμίνης D ποικίλουν, ανάλογα με τους ερευνητές. Ορισμένοι θέτουν ως κατώτερο όριο τα 50 nmol/l, ενώ άλλοι τα 75 ή τα 100 nmol/l (132). Σύμφωνα με την Endocrine Society, συγκεντρώσεις της 25(OH)D από 21 έως 29 ng/ml ορίζονται ως σχετική ανεπάρκεια, ενώ αυτές που είναι μικρότερες από 20 ng/ml ως έλλειψη (132). Συγκεντρώσεις 25(OH)D < 25 nmol/l χαρακτηρίζονται ως κλινική υποβιταμίνωση, η οποία εκδηλώνεται με οστικά άλγη, κατάγματα και μυϊκή αδυναμία. Στα παιδιά παρατηρούνται οιδήματα στις αρθρώσεις. Όταν οι συγκεντρώσεις της 25(OH)D είναι < 15 nmol/l μπορεί να εμφανιστεί ραχίτιδα στα παιδιά και οστεομαλακία κατά την μετέπειτα ενήλικη ζωή (130). Στον αντίποδα, τοξική δράση παρατηρείται όταν οι συγκεντρώσεις της 25(OH)D είναι > 500 nmol/l. Αυτό συμβαίνει όταν η καθημερινή λήψη βιταμίνης D είναι μεγαλύτερη από 10.000 IU/ημέρα. Η υπερβιταμίνωση προκαλεί ναυτία, ανορεξία, εμέτους, δυσκοιλιότητα, απώλεια βάρους, αδυναμία, υπερφωσφαταιμία και υπερασβεστιαίμία (113). Η Endocrine Society θεωρεί επαρκείς συγκεντρώσεις 25(OH)D τα 75 nmol/l. Αυτές επιτυγχάνονται με λήψη 1500 - 2000 IU/ημέρα (132). Το Institute of Medicine (IOM) αναφέρει ως επαρκείς συγκεντρώσεις 25(OH)D τα 50 nmol/l και συνιστώμενη ημερήσια δόση βιταμίνης D τις 400 - 600 IU/ημέρα.

2.5 Βιταμίνη D και στοματική υγεία

Η βιταμίνη D διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στο στοματογναθικό σύστημα, όπου εκτός από την επίδραση στο οστόν έχει επίδραση και στους οδοντικούς ιστούς, μαλακούς και σκληρούς. Μελέτη του Hujoi (133) απέδειξε ότι η βιταμίνη D είναι ένας από τους πολλά υποσχόμενους παράγοντες στην πρόληψη της τερηδόνας καθώς η χορήγηση βιταμίνης D συσχετίστηκε με 47% χαμηλότερο κίνδυνο δημιουργίας τερηδόνας. Αυτή η επίδραση επιτεύχθηκε με καλύτερη ανάπτυξη των δοντιών, μεταβολές στην ποσότητας ή την βιοχημική σύνθεση του σάλιου, ενώ μετρίασε την τερηδονική δραστηριότητα λόγω ανοσολογικών παραγόντων (134, 135), διεγείροντας την παραγωγή αντιμικροβιακών πεπτιδίων όπως τα αντιμικροβιακά πεπτίδια defensins και η καθελιδίνη (136). Είναι επίσης γνωστό ότι η βιταμίνη D μπορεί να επηρεάσει τη νόσο Behçet, την αφθώδη στοματίτιδα και το σύνδρομο Sjögren (136). Υπάρχουν αναφορές για την συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της βιταμίνης D και διαφόρων νόσων, στις οποίες συμπεριλαμβάνεται και η ακρομεγαλία (137, 138). Οι Halurczok-Żyła και συν. (137), παρατήρησαν την ύπαρξη έλλειψης βιταμίνης D σε όλους τους ασθενείς με ενεργό μορφή ακρομεγαλίας. Υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας ελέγχου και της ομάδας ασθενών με ενεργή ακρομεγαλία (137).

Μία άλλη μελέτη υποδεικνύει ότι οι γονότυποι VDR FokI μπορεί να επηρεάσουν την ανάπτυξη ακρομεγαλίας και τους πολυμορφισμούς VDR καθώς και να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στην πορεία της νόσου ως συνέπεια των ορμονικών αλλαγών (139).

Η έλλειψη βιταμίνης D έχει επιπτώσεις στην ανάπτυξη της οδοντίνης και αδαμαντίνης κατά την οδοντογένεση και αυξάνει τη συχνότητα εμφάνισης τερηδόνας. Σε συστηματική ανασκόπηση ελεγχόμενων κλινικών μελετών που περιελάμβανε 2827 παιδιά, η βιταμίνη D εμφανίζεται ως παράγοντας πρόληψης της τερηδόνας. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η βιταμίνη D ενδεχομένως μπορεί να μειώσει τη συχνότητα εμφάνισης τερηδόνας (133).

Σε μελέτες επιπολασμού, τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D σχετίζονται με φλεγμονή στα ούλα, απώλεια δοντιών και περιοδοντική νόσο στις εγκύους (140). Σε μια διαμήκη μελέτη, η λήψη συμπληρωμάτων ασβεστίου και βιταμίνης D φαίνεται να μετριάσει την εκδήλωση των περιοδοντικών νόσων (141, 142). Ομοίως, θεραπείες με χορήγηση βιταμίνης D και συμπληρώματα φωσφόρου έχουν ευεργετική επίδραση στην υγεία του

στόματος σε παιδιά με υποφωσφαταιμική ραχίτιδα (143). Η βιταμίνη D μπορεί να διεγείρει την παραγωγή καθειδιδίνης και αντιμικροβιακών πεπτιδίων defensins μειώνοντας τον αριθμό των βακτηρίων στην στοματική κοιλότητα (144).

Η βιταμίνη D είναι ικανή να μεταβάλλει την πορεία της περιοδοντικής νόσου, μέσω τριών βασικών μηχανισμών: της διατήρησης του φυσιολογικού μεταβολισμού των οστών, της αντιβακτηριακής δράσης και της αντιφλεγμονώδους δραστηριότητας. Η επίδραση της βιταμίνης D και των ενεργών μεταβολιτών της στο σκελετικό σύστημα γίνεται μέσω της ρύθμισης του μεταβολισμού του ασβεστίου. Το επίπεδο 25 (OH) βιταμίνης D στον ορό συσχετίζεται ανάλογα με το βαθμό ενασβεστίωσης των οστών και αντιστρόφως ανάλογα με τη συγκέντρωση της παραθορμόνης (145).

Η αντιβακτηριακή δραστηριότητα της βιταμίνης D βασίζεται πρωτίστως στην επαγωγή της έκκρισης των αμυντικών πεπτιδίων defensins beta και της καθειδιδίνης LL-37 (που δείχνει τη χημειοτακτική δραστικότητα ουδετερόφιλων, μονοκυττάρων και T λεμφοκυττάρων). Η καλσιτριόλη επηρεάζει τη ρύθμιση του υποδοχέα ενεργοποίησης που εκφράζεται στα μυελοειδή κύτταρα (TREM-1), ο οποίος ενισχύει την ανοσοαπόκριση από τα μακροφάγα, γεγονός που με τη σειρά του οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή γονιδίων φλεγμονώδους απόκρισης (146).

Η τελική επίδραση της βιταμίνης D στο στόμα συνίσταται στην αντιφλεγμονώδη δράση της. Έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει την απελευθέρωση κυτοκινών, συμπεριλαμβανομένης της ιντερλευκίνης 1β (IL-1β), της ιντερλευκίνης 6 (IL-6), της ιντερλευκίνης 12 (IL-12) και του παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF). Βοηθά στην μείωση του αριθμού των T-λεμφοκυττάρων και B-λεμφοκυττάρων και αναστέλλει την φλεγμονώδη δράση των βοηθητικών T λεμφοκυττάρων τύπου 1 και 17 (Th1 και Th17).

Υπό το πρίσμα όλων των αναφορών που αναφέρθηκαν παραπάνω, οι ερευνητές παρακολουθούν στενά και μελετούν κάθε πιθανή συσχέτιση μεταξύ των επιδράσεων της βιταμίνης D και της περιοδοντικής νόσου (142, 147-150). Η βιταμίνη D έχει ένα πολλαπλό ρόλο στη διατήρηση της περιοδοντικής υγείας, την επιβράδυνση της φατνιολυσίας, ουλίτιδας και / ή την απώλεια του εύρους πρόσφυσης. Οι Dietrich και συν., (NHANES III) απέδειξαν ότι τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D σχετίζονται με μεγαλύτερη απώλεια εύρους πρόσφυσης (150). Άτομα με υψηλά επίπεδα βιταμίνης D εμφάνισαν κατά 20% λιγότερη αιμορραγία κατά την περιοδοντική εξέταση. Τα

αποτελέσματα ήταν ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης ή το κάπνισμα. Τέτοιες επιδράσεις υποδεικνύουν την αντιφλεγμονώδη δράση της βιταμίνης D (151).

Μελέτες των Perayil και συν., παρατήρησαν την ανασταλτική επίδραση της βιταμίνης D και των συμπληρωμάτων ασβεστίου στην περιοδοντική νόσο (152). Παρατήρησαν στατιστικά σημαντική μείωση του gingival index (GI) και του δείκτη στοματικής υγιεινής (OHI-S) μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν επιπλέον 250 IU βιταμίνης D και 500 mg Ca, σε σύγκριση με εκείνους των οποίων η θεραπεία επικεντρώθηκε αποκλειστικά στην αποτρύγωση και την ριζική απόξεση. Επιπλέον, η οστική πυκνότητα των ατόμων της πειραματικής ομάδας αυξήθηκε σημαντικά. Οι Hiremath και συν., παρατήρησαν ότι η βιταμίνη D ήταν ένας ασφαλής και αποτελεσματικός αντιφλεγμονώδης παράγοντας όταν χρησιμοποιείται συμπληρωματικά στην θεραπεία της ουλίτιδας (153), οδηγώντας σε μειωμένο κίνδυνο απώλειας δοντιών (145, 154, 155).

Το $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ / VDR παίζει ρόλο στη διατήρηση της ομοιόστασης του στοματικού επιθηλίου και της στοματικής ανοσίας. Το VDR εκφράζεται από στοματικά κερατινοκύτταρα στα οποία η λειτουργία του συνδέτη είναι ανεξάρτητη από τον πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων και η σηματοδότηση $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ / VDR έχει ακόμη ισχυρότερη ανασταλτική επίδραση στον πολλαπλασιασμό των στοματικών κερατινοκυττάρων. Οι *in vitro* και *in vivo* μελέτες δείχνουν ότι η ανεπάρκεια της βιταμίνης D προκαλεί αύξηση στον πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων του στόματος, όμως χωρίς μορφολογικές ή ιστολογικές αλλοιώσεις. Αν και είναι σαφές ότι η ανεπάρκεια βιταμίνης D από μόνη της δεν αρκεί για να προκαλέσει προκαρκινικό μετασχηματισμό, συνεργικά με άλλους γενετικούς ή περιβαλλοντικούς παράγοντες, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο του ακανθοκυτταρικού καρκίνου του στόματος (156).

Η χορήγηση και οι ευεργετικές δράσεις της βιταμίνης D έχουν εξεταστεί σε διαφορετικά είδη νεοπλασματικών ασθενειών. Τα δεδομένα από προκλινικές μελέτες υποστηρίζουν έντονα τις ιδιότητες πρόληψης λόγω των προ-αποπτωτικών, αντι-πολλαπλασιαστικών και αντι-αγγειογόνων επιδράσεων έναντι ευρείας γκάμας καρκινικών κυττάρων (157).

Όσον αφορά τις πολυάριθμες μελέτες που υποστηρίχθηκαν σχετικά με τη βιταμίνη D και ο υποδοχέας της παίζει ζωτικό ρόλο στην αιτιολογία του καρκίνου, ωστόσο, δεν υπάρχει

πλήρης ανασκόπηση της συσχέτισης μεταξύ του καρκίνου του στόματος και του συστήματος βιταμίνης D / VDR (157).

Τέλος όσον αφορά την εμφυτευματολογία, σύμφωνα με τους Mangano και συν. (29, 30), ο κίνδυνος πρόωρης απώλειας των εμφυτεύματων είναι 4 φορές υψηλότερος σε άτομα με ανεπαρκή βιταμίνη D (<10 ng / mL) από ότι σε ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα βιταμίνης D.

Κεφάλαιο 3: Οδοντικά εμφυτεύματα

3.1 Εισαγωγή

Επικρατούσα αντίληψη της κοινωνίας μας όσον αφορά την εμφάνισή μας, τα δόντια πρέπει να είναι λευκά και η οδοντοφυΐα αρμονική. Τα δόντια συμμετέχουν ως ένα από τα κύρια χαρακτηριστικά του χαμόγελου. Η ατελής θεραπευμένη τερηδονική βλάβη, γενετικές παραλλαγές του σμάλτου ή της οδοντίνης (πχ. ατελής αδαμαντινογένεση) ή ένα τραύμα οδηγούν στην απώλεια του δοντιού. Στις περισσότερες περιπτώσεις όμως παρουσιάζεται ως λύση για προσθετική αποκατάσταση η γέφυρα, το οδοντικό εμφύτευμα ή οδοντοστοιχία. Η λύση εξαρτάται από τις ανάγκες του ασθενούς, την οδοντιατρική του κατάσταση αλλά και από οικονομικά κριτήρια.

Τα ενδοοστικά εμφυτεύματα είναι η λύση εκλογής στις προσθετικές αποκαταστάσεις και υποστηρίζονται είτε από τα υπόλοιπα δόντια είτε από τους παρακείμενους μαλακούς ιστούς. Τις τελευταίες δεκαετίες, τα μεταλλικά εμφυτεύματα έχουν γίνει η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη θεραπεία. Το τιτάνιο είναι ένα από τα συνηθέστερα χρησιμοποιούμενα βιοϋλικά στην στοματική και γναθοπροσωπική χειρουργική (158-160). Για περισσότερες από τέσσερις δεκαετίες, η εμφυτευματολογία είναι η πλέον αναγνωρισμένη λύση στην θεραπεία της μερικής ή ολικής απώλειας δοντιών (161).

Η βιωσιμότητα των οδοντικών εμφυτευμάτων βασίζεται κυρίως στη συνολική εκτίμηση της κλινικής κατάστασης του ασθενούς (περιοδοντική κατάσταση, σύγκλιση, επαρκές οστό, γενική κατάσταση υγείας) και της κατάλληλης επιλογής χειρουργικών και προσθετικών πρωτοκόλλων.

Η περιοχή της τοποθέτησης του εμφυτεύματος πρέπει να ληφθεί υπόψιν ώστε να ευνοεί την οστεοενσωμάτωση στα αρχικά στάδια (την αρχική σταθερότητα του εμφυτεύματος) και τη μακροπρόθεσμη σταθερότητά του. Ωστόσο, η υπολειμματική φατνιακή ακρολοφία (που παρατηρείται συχνά σε ολικά νωδούς ασθενείς) εμποδίζει την τοποθέτηση εμφυτευμάτων (162) και αυτό οδηγεί στην ανάπτυξη τεχνικών κατευθυνόμενης οστικής αναγέννησης και στη χρήση συνθετικών βιοϋλικών (161).

3.2 Ιστορική αναδρομή

Η σύγχρονη εμφυτευματολογία κατέστη δυνατή χάρη στις μελέτες του Brånemark στη δεκαετία του 1960 στη Σουηδία. Ήταν ο πρώτος που εισήγαγε την έννοια της οστεοενσωμάτωσης ενός μεταλλικού βιοϋλικού που τοποθετείται στα οστά. Σε πειραματική μελέτη, διαπίστωσε ότι το οστό ήταν σταθερά αγκυλωμένο στην επιφάνεια του τιτανίου που είχε τοποθετηθεί σε οστικές βλάβες (163). Από αυτή την παρατήρηση, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η βιοσυμβατότητα και η άριστη σύνδεση οστού-τιτανίου ήταν οι κύριες βιολογικές ιδιότητες αυτού του μετάλλου. Αυτό οδήγησε επίσης στη δημιουργία ενός κοχλιωτού εμφυτεύματος που τοποθετήθηκε σε διαφορετικές περιοχές των οστών. Σε κάθε θέση, η εμφύτευση ήταν επιτυχής και το εμφύτευμα παρέμεινε σταθερό στο οστό. Από αυτή την παρατήρηση οι μελέτες επεκτάθηκαν σε ζώα και ανθρώπους αντικαθιστώντας τα ελλείποντα δόντια με εμφυτεύματα ικανά να φορτιστούν με μια προσθετική αποκατάσταση. Από ιστολογικές μελέτες παρατηρούμε την άμεση σύνδεση του οστού με την επιφάνεια του τιτανίου (τιτάνιο καλύπτεται πάντοτε από ένα στρώμα οξειδίου του τιτανίου) η οποία αυξάνεται κατά τα στάδια της οστεοενσωμάτωσης. Αυτό οδήγησε τον Brånemark να ορίσει την έννοια της «οστεοενσωμάτωσης» του τιτανίου ως «την άμεση λειτουργική και ανατομική σύνδεση μεταξύ της επιφάνειας ενός φορτισμένου εμφυτεύματος και του περιβάλλοντος οστού» (159, 163).

3.3 Τα οδοντικά εμφυτεύματα

Η συντριπτική πλειοψηφία των εμφυτευμάτων που έχουν τοποθετηθεί τα τελευταία χρόνια σε ασθενείς έχουν παρόμοιο σχήμα: μια βίδα στήριξης που δέχεται σε δεύτερο χρόνο την προσθετική υπερκατασκευή. Υπάρχουν πολυάριθμες παραλλαγές στο σχήμα των εμφυτευμάτων (π.χ. αποστρογγυλεμένη ή οξύαιχμη ρίζα, σπείρες λίγο ή πολύ διατεταγμένες, κυλινδρικό ή κωνικό σώμα).



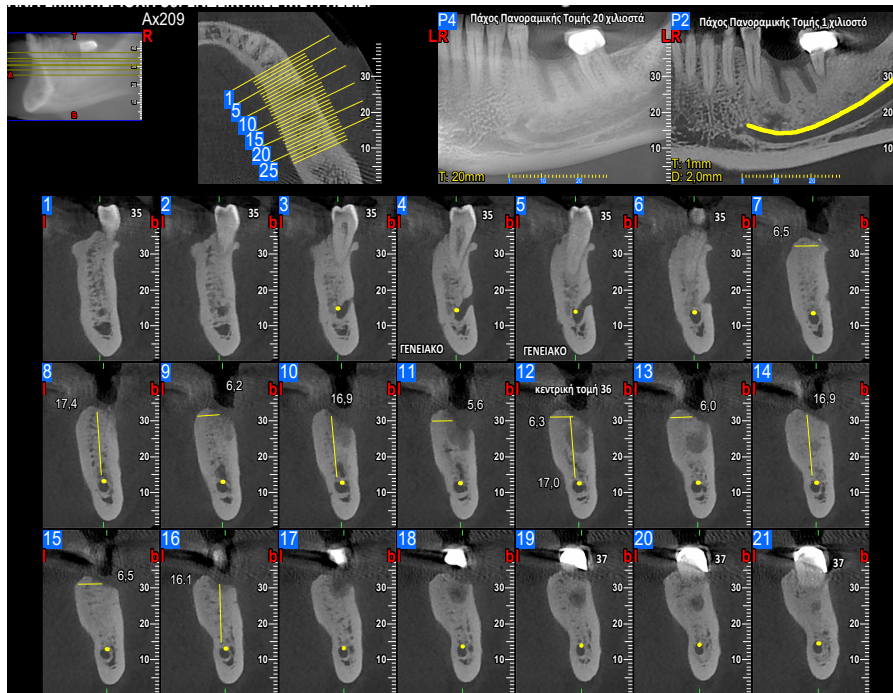
Εικόνα 5. Διαφορετικά σχήματα εμφυτευμάτων

Η ποιότητα της επιφάνειας ενός οδοντικού εμφυτεύματος είναι από τα κυριότερα χαρακτηριστικά για την επιτυχή πρόωρη κλινική έκβαση. Τα εμφυτεύματα με τραχεία επιφάνεια έχουν καλύτερη οστεοενσωμάτωση, αξιολογούμενη από ιστομορφομετρικές παραμέτρους, από το πρώτο εμφύτευμα τιτανίου της Nobel Biocare, το οποίο είχε λεία επιφάνεια (164). Με την τραχεία επιφάνεια επιτυγχάνεται η εναπόθεση νέου οστού σε μια συνέχεια με την επιφάνεια του εμφυτεύματος χωρίς παρεμβολή συνδετικού ή ουλώδους ιστού. Ωστόσο, όταν αποκαλυφθούν αυχενικά οι σπείρες του εμφυτεύματος αυξάνονται και τα ποσοστά πιθανής περιεμφυτευματίτιδας (165).

3.4 Χειρουργικό πρωτόκολλο

Η τοποθέτηση ενός οδοντικού εμφυτεύματος μπορεί να γίνει με τοπική ή γενική αναισθησία, με την τοπική αναισθησία ωστόσο να επικρατεί σε καθημερινή πράξη. Τα πρωτόκολλα τοποθέτησης είναι εντελώς ανώδυνα ανεξάρτητα από τη θέση τους, άνω ή κάτω γνάθο. Ο διεγχειρητικός πόνος είναι αποτέλεσμα ατελούς αναισθησίας ή ιατρογενούς σφάλματος. Αν και η στοματική κοιλότητα περιέχει πολλά σαπροφυτικά βακτήρια, το πρωτόκολλο αντισηψίας πρέπει να είναι αυστηρό και παρόμοιο με τους κανόνες της γενικής χειρουργικής, χρησιμοποιώντας αποστειρωμένες συσκευασίες εμφυτευμάτων και αποστειρωμένα οθώνεια για την κάλυψη του ασθενούς. Η υπολογιστική τομογραφία κωνικής δέσμης (CBCT) είναι επίσης απαραίτητη ώστε να

εξασφαλιστεί η σωστή τοποθέτηση του εμφυτεύματος σε ασφαλή απόσταση από ευαίσθητες ανατομικές δομές (γναθιαίο πόρο, ιγμόρειο άντρο).



Εικόνα 6. Υπολογιστική τομογραφία κωνικής δέσμης (Cone Beam Computerized Tomography)

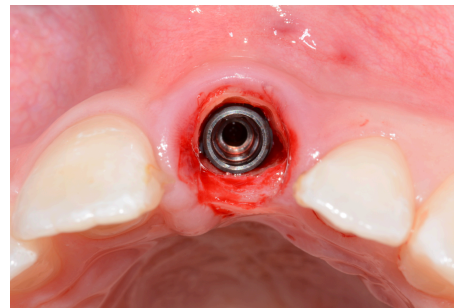
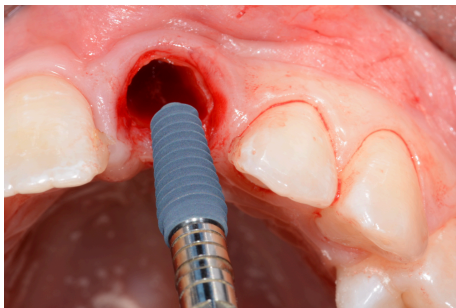
Η αρχή για την τοποθέτηση εμφυτεύματος βασίζεται στη χρήση βαθμονομημένων τρυπανίων με αυξανόμενο μέγεθος έως ότου ληφθεί το πλάτος του εμφυτεύματος. Αυτό το βήμα τελειώνει με την τοποθέτηση του εμφυτεύματος στο φρεάτιο που έχουμε δημιουργήσει με ένα κλειδί ροπής.



Εικόνα 7. Βαθμονομημένα τρυπάνια για τη δημιουργία των οστικών φρεατίων



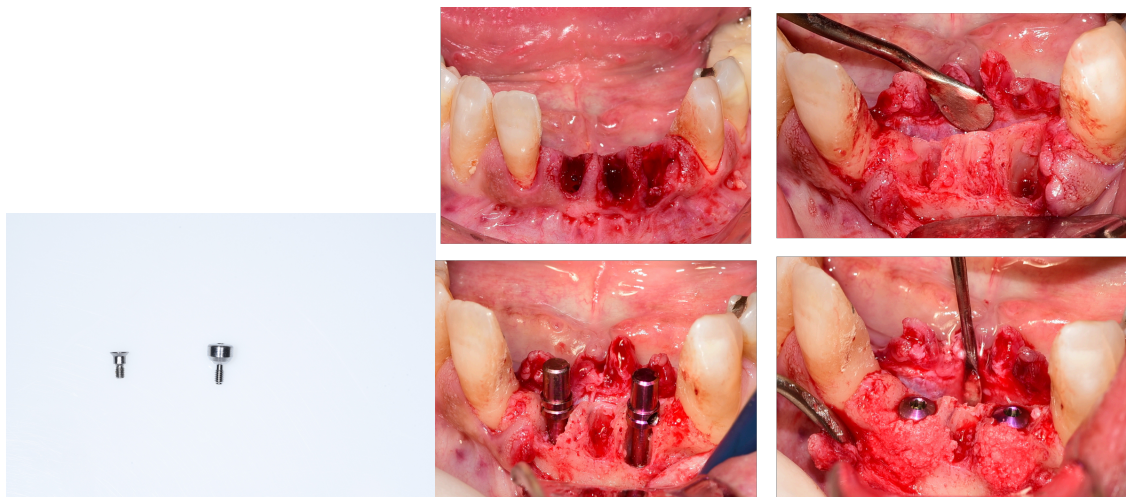
Εικόνα 8. Κλειδί ροπής



Εικόνα 9. Τοποθέτηση εμφυτεύματος

Στο τέλος της χειρουργικής επέμβασης, υπάρχουν δύο δυνατότητες: (i) το εμφύτευμα θάβεται αρκετούς μήνες κάτω από τα ούλα, με τους υποστηρικτές αυτής της μεθόδου να

θεωρούν την διαδικασία αυτή ευνοϊκότερη ως προς την οστεοενσωμάτωση του εμφυτεύματος, καθώς δεν υπάρχουν μηχανικές φορτίσεις, κίνδυνος επιμόλυνσης ή επιθηλιακή κατάδυση.



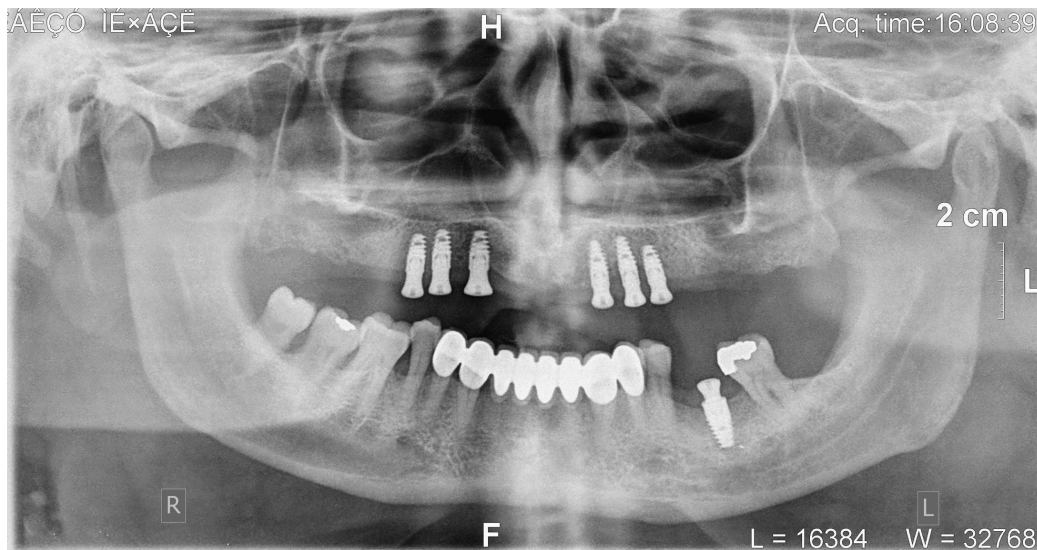
Εικόνα 10. Τοποθέτηση εμφυτεύματος και βίδας κάλυψης

(ii) Άλλοι συγγραφείς προτιμούν να τοποθετήσουν αμέσως την διαβλεννογόνια βίδα επούλωσης μέχρι να ξεκινήσει η διαδικασία αποτύπωσης για την κατασκευή της προσθετικής αποκατάστασης.



Εικόνα 11. Τοποθέτηση διαβλεννογόνιας βίδας επούλωσης

Ο ακτινολογικός επανέλεγχος είναι απαραίτητος για να επιβεβαιώσει την απουσία περιεμφυτευματικής οστεολυσίας (που εμφανίζεται ως ακτινοδιαύγαση γύρω από το εμφύτευμα). Η οστεολυσία σχετίζεται επίσης με επώδυνη φλεγμονώδη αντίδραση και με κινητικότητα του εμφυτεύματος. Αυτή η κατάσταση απαιτεί την απομάκρυνση του εμφυτεύματος το συντομότερο δυνατόν ώστε να περιοριστεί η επέκταση της φλεγμονής.



Εικόνα 12. Ακτινολογικός επανέλεγχος

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, το χειρουργικό πρωτόκολλο δεν βασίζεται πλέον στις αυστηρές αρχές του Brånemark που προτάθηκαν πριν τριάντα χρόνια. Έχει υποστηριχθεί ότι μετά την τοποθέτηση, το εμφύτευμα πρέπει να παραμείνει στο οστό για τουλάχιστον 4-5 μήνες και μετά να ακολουθήσει η αποκάλυψη του εμφυτεύματος, τοποθετώντας την βίδα επούλωσης. Σύμφωνα με την φυσιολογία των οστικών κυττάρων, οι οστεοβλάστες παράγουν υπόστρωμα ινών κολλαγόνου σε μια άναρχη μορφή (woven bone), όπου στην συνέχεια αντικαθίσταται από πεταλιώδες οστούν (lamellar bone) (161, 164, 166).

3.5 Ενδείξεις

Η αντικατάσταση του ελλείποντος δοντιού είναι σήμερα απαραίτητη στην οδοντιατρική.

3.5. 1 Στον νεαρό ασθενή

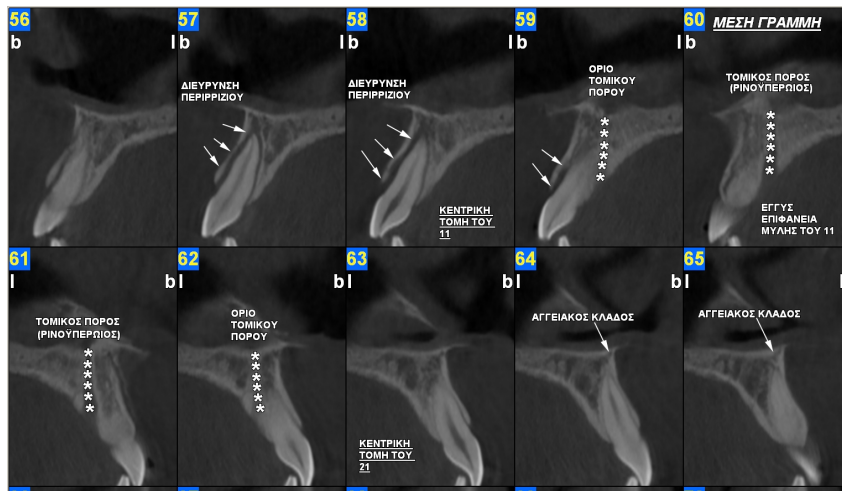
Για αρκετό καιρό σε ασθενείς με μονήρη ή πολλαπλές ελλείψεις δοντιών η ορθοδοντική θεραπεία ή η αποκατάσταση με κινητή οδοντοστοιχία ήταν η θεραπεία εκλογής. Με τον ακτινογραφικό έλεγχο είναι πια εφικτό να υπολογίσουμε με μεγάλη ακρίβεια την ποιότητα αλλά και την ποσότητα οστού στην νωδή περιοχή. Ωστόσο, σε αρκετές περιπτώσεις, απαιτείται η χρήση οστικών μοσχευμάτων, για αυτό και οι θεραπείες αυτές πραγματοποιούνται μετά την ενηλικίωση του ασθενούς, πλην ελαχίστων περιπτώσεων (πχ σε συγγενή σύνδρομα στην γναθοπροσωπική χώρα) (167, 168).

3.5.2 Στον ενήλικα ασθενή και στους ηλικιωμένους

Η περιοδοντική νόσος είναι συχνή και χαρακτηρίζεται από φλεγμονή στους περιοδοντικούς ιστούς με αποτέλεσμα τόσο στη μείωση του όγκου των οστών αλλά και στην απώλεια δοντιών. Στις περισσότερες περιπτώσεις οι τοπικοί αιτιολογικοί παράγοντες, η κακή οδοντική ή στοματική υγιεινή, η οδοντική πλάκα, ο τερηδονισμός, η ουλίτιδα, ο σακχαρώδης διαβήτης, το κάπνισμα ή η κατανάλωση αλκοόλ, επηρεάζουν την νόσο. Επομένως, τα εμφυτεύματα μπορούν μεν να αντικαταστήσουν τις ρίζες των δοντιών που λείπουν, ωστόσο, η κλινική κατάσταση του ασθενούς πρέπει να αξιολογηθεί και να ληφθεί σοβαρά υπόψιν το ιστορικό του σε περίπτωση περιοδοντικής νόσου (161).

3.5.3 Τραυματισμοί

Τα τραύματα στην γναθοπροσωπική χώρα αλλά και εντός της στοματικής κοιλότητας (π.χ. τροχαίο ατύχημα) είναι συχνά υπεύθυνα για την απώλεια των δοντιών, ειδικά στα άνω πρόσθια δόντια, κυρίως τους κεντρικούς τομείς (169). Λόγω αυτών των τραυματισμών η αποκατάσταση της αρχιτεκτονικής των γνάθων γίνεται με την χρήση οστικών μοσχευμάτων, μια διαδικασία που ονομάζεται κατευθυνόμενη οστική αναγέννηση.



Εικόνα 13. Τραύμα σε κεντρικό τομέα της άνω γνάθου

3.5.4 Εστίες μόλυνσης

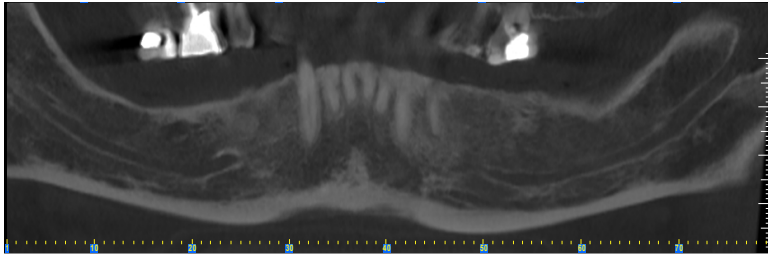
Στα ακρορρίζια των δοντιών συχνά έχουμε συλλογή μικροβίων ικανά να οδηγήσουν στην ανάπτυξη κύστεων, προκαλώντας εκτεταμένη οστεολυσία. Ως θεραπεία συνήθως συνίσταται η εξαγωγή των δοντιών, η αφαίρεση της κυστικής βλάβης και η απόξεση του φατνίου. Η τοποθέτηση του εμφυτεύματος μπορεί να επιτύχει την πλήρωση του οστικού ελλείμματος και την δημιουργία νέου οστού (161).



Εικόνα 14. Εκτεταμένη περιακρορριζική αλλοίωση σε γομφίο της κάτω γνάθου (#36)

3.5.5 Μερική νωδότητα

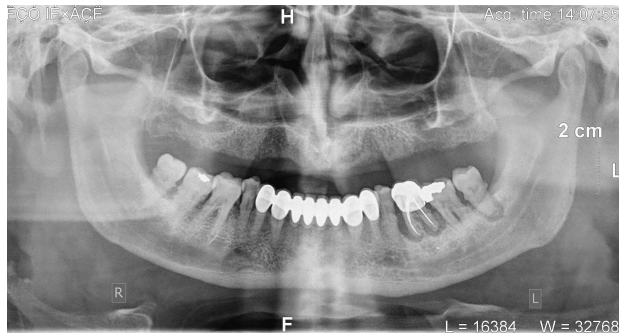
Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω οι εξαγωγές σε πρόσθια δόντια είναι κυρίως λόγω τραυματισμών με συνηθέστερους τους κεντρικούς τομείς κατά τη διάρκεια των αθλητικών δραστηριοτήτων. Ενώ όσον αφορά στα οπίσθια δόντια, προγομφίους γομφίους, η εξαγωγή αυτών οφείλεται σε εκτεταμένη τερηδονική βλάβη ή λόγω αδυναμία προσθετικής αποκατάστασης.



Εικόνα 15. Μερική νωδότητα κάτω γνάθου

3.5.6 Ολική νωδότητα

Ο ασθενής μπορεί να είναι ολικά νωδός είτε στην μια είτε και στις δυο γνάθους με αποτέλεσμα να έχουμε αλλαγές σε όλο το κροταφογναθικό του σύστημα και ιδιαίτερα στις μασητικές του λειτουργίες. Υπάρχουν αρκετά κριτήρια που επηρεάζουν τις θεραπευτικές επιλογές, μπορεί να είναι είτε μια ακίνητη προσθετική αποκατάσταση (γέφυρα με τρεις ή περισσότερες στεφάνες) είτε μια κινητή αποκατάσταση με αυξημένη συγκράτηση. Το σχέδιο θεραπείας επιλέγεται με βάση το χειρουργικό και προσθετικό πρωτόκολλο και επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες όπως ευαίσθητα ανατομικά στοιχεία (π.χ., επαρκής ποσότητα οστού, ιδιαίτερα στην οπίσθια περιοχή), σύγκλιση (π.χ. τάξη I,II,III), η γενική κατάσταση του ασθενούς (θεωρώντας ότι πρόκειται για χειρουργική επέμβαση), επιπλέον χειρουργικές επεμβάσεις (χρήση οστικών μοσχευμάτων, δεύτερο χειρουργικό πεδίο σε περιπτώσεις συλλογής αυτομοσχεύματος) (161).



Εικόνα 16. Ολική νωδότητα άνω γνάθου

3.6 Αντενδείξεις

Γενικές αντενδείξεις είναι οι ψυχιατρικές διαταραχές, τα σοβαρά καρδιαγγειακά προβλήματα, οι αιματολογικές κακοήθειες και οι θεραπείες σε εξέλιξη. Ιδιαίτερη προσοχή δίνεται σε ασθενείς που λαμβάνουν ενδοφλέβια διφωσφονικά για κακοήθη νόσο λόγω του υψηλού κινδύνου πρόκλησης οστεονέκρωσης της γνάθου. Ωστόσο, η θεραπεία με διφωσφονικά για άλλα μεταβολικά νοσήματα των οστών, όπως η οστεοπόρωση, δεν αποτελεί αντένδειξη. Στις τοπικές αντενδείξεις είναι η κακή στοματική υγιεινή, η εκτεταμένη απορρόφηση φατνιακής ακρολοφίας και τα προβλήματα σύγκλεισης. Το κάπνισμα αν και δεν αποτελεί σοβαρή αντένδειξη, μειώνει την φαγοκυτταρική δραστηριότητα των πολυμορφοπύρηνων λευκοκυττάρων με συνέπεια τη μειωμένη αντίσταση τους στην φλεγμονή, γεγονός που οδηγεί σε επιμολύνσεις και στον περιορισμό της επουλωτικής διαδικασίας. Οι καπνιστές εμφανίζουν ελαττωμένη απορρόφηση ασβεστίου και μειωμένη περιεκτικότητα σε ανόργανα συστατικά των οστών (170, 171). Το κάπνισμα δεν εμποδίζει την τοποθέτηση εμφυτευμάτων, όμως οι καπνιστές θα πρέπει να ενημερώνονται ότι εμφανίζουν χαμηλά ποσοστά οστεοενσωμάτωσης και διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για περιεμφυτευματίτιδα.



Εικόνα 17. Απώλεια εμφυτεύματος λόγω περιεμφυτευματίτιδας

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: Βιταμίνη D και εμφυτεύματα

4.1 Οστεοενσωμάτωση

Η οστεοενσωμάτωση μπορεί να συγκριθεί με την άμεση επούλωση κατάγματος, μια διαδικασία άμεσης ή πρωτογενούς επούλωσης, στην οποία τα άκρα των θραυσμάτων συνδέονται με το οστό χωρίς όμως τον σχηματισμό ενδιάμεσου ινώδους ιστού (160, 172-174). Ωστόσο, υπάρχει μια θεμελιώδης διαφορά, στην οστεοενσωμάτωση έχουμε ένωση του οστού με την επιφάνεια του εμφυτεύματος.

Ένας παράγοντας που επηρεάζει την οστεοενσωμάτωση του εμφυτεύματος στο οστό είναι το τραύμα από την δημιουργία του οστικού φρεατίου και την τοποθέτηση του εμφυτεύματος. Η πρώτη αλλαγή που παρατηρείται με το οπτικό και το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο είναι η παρουσία αιμοκυττάρων στους ιστούς που γειτνιάζουν με τη θέση της δημιουργίας των φρεατίων. Αμέσως μετά τους αρχικούς τρυπανισμούς, τα αιμοφόρα αγγεία συστέλλονται και σταματούν οποιαδήποτε περαιτέρω αιμορραγία (175). Μέσα σε λίγες ώρες από το κάταγμα ή την δημιουργία οστικών φρεατίων, τα εξωαγγειακά αιμοκύτταρα σχηματίζουν τον αιματικό θρόμβο στην πρώιμη φάση οστεοενσωμάτωσης. Το πλέγμα της ινικής λειτουργεί ως ικρίωμα για τη δημιουργία τριχοειδών αγγείων, ινών κολλαγόνου, μεσεγχυματικών βλαστοκυττάρων (MSC) και προ-οστεοβλαστών (176).

Το ικρίωμα σηματοδοτεί την αρχή της φάσης πολλαπλασιασμού και λαμβάνει χώρα έως και 14 ημέρες. Κατά τη διάρκεια της οργάνωσης του αιματικού θρόμβου, οι MSC και οι προ-οστεοβλάστες διαφοροποιούνται σε οστεοβλάστες και εναποθέτουν οστό στην επιφάνεια του εμφυτεύματος.

Οι κυτοκίνες ελέγχουν τις αλληλεπιδράσεις των κυττάρων κατά τη διάρκεια της φάσης του πολλαπλασιασμού σε σκληρό ιστό. Έχει αναφερθεί ότι ο αυξητικός παράγοντας των αιμοπεταλίων (PDGF), οι μορφογενετικές πρωτεΐνες των οστών (BMP) ο αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού β (TGF-β) εμπλέκονται στην ενεργοποίηση και στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Επιπρόσθετα, ο ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας τύπου -1 και -2 (IGF-1 και IGF-2), ο αυξητικός παράγοντας των οστών (BDGF) και ο αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών (FGF) είναι υπεύθυνοι για τη

διαφοροποίηση των πολυδύναμων MSC σε οστεοπαραγοντικά κύτταρα και την ωρίμανση των προ-οστεοβλαστών σε οστεοβλάστες (177-179). Η έκφραση των πρωτεϊνών της οστικής θεμέλιας ουσίας ενεργοποιείται μέσω ειδικών υποδοχέων σύζευξης στην επιφάνεια των κυττάρων, μέσω του TGF- β , που επάγει την νεοαγγειογένεση και θεωρείται αναστολέας της δράσης των οστεοκλαστών οδηγώντας τους σε απόπτωση (177). Ο συνδυασμός κυτοκινών με TGF- β , FGF-2, BMP-2 και BMP-4, ειδικότερα, έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών (180).

Ο PDGF διεγείρει την αντιγραφή και διαφοροποίηση του DNA σε MSC καθώς επίσης και την περαιτέρω διαφοροποίησή τους σε ινοβλάστες, ενδοθηλιακά κύτταρα και προ-οστεοβλάστες (181, 182). Ο σχηματισμός του de novo οστού ξεκινά από τις BMP (183-185). Μέχρι στιγμής, τα BMP 2, 3-7 και 9 θεωρούνται πως έχουν οστεοεπαγωγικές ιδιότητες. Οι πρωτεΐνες αυτές, υπάρχουν στην οστική θεμέλια ουσία, η οποία συντίθεται από οστεοβλάστες και προκαλεί χημειοταξία. Η έκφραση των πρωτεϊνών της οστικής μήτρας εξαρτάται από την έκφραση της BMP από τους προ-οστεοβλάστες και οστεοβλάστες (179, 186, 187). Το κολλαγόνο τύπου I είναι δομική πρωτεΐνη που συντίθεται από τους οστεοβλάστες ως procollagen α 1 και α 2, αντιπροσωπεύοντας το 90% της οργανικής οστικής θεμέλιας ουσίας (186, 187). Η διφασική έκφραση της οστεοποντίνης οδηγεί στη συσχέτιση του ασβεστίου, του κολλαγόνου, της φιμπρονεκτίνης, της οστεοκαλσίνης (186, 187) και η έκφρασή του από τους οστεοβλάστες αρχίζει την ίδια χρονική στιγμή με την έκφραση του κολλαγόνου τύπου I. Η οστεονεκτίνη, μια πρωτεΐνη που συντίθεται από τους προ-οστεοβλάστες, συνδέεται με το ασβέστιο, τον απατίτη του υδροξυλίου και το κολλαγόνο και συμβάλλει στην διαδικασία επιμετάλλωσης σχηματίζοντας κρυστάλλους (186-188). Η οστεοκαλσίνη εκφράζεται κατά τη διάρκεια της επιμετάλλωσης της οστικής θεμέλιας ουσίας και λειτουργεί ως συνδέτης με το ασβέστιο (186, 187). Η οστεοκαλσίνη αντιπροσωπεύει έναν ειδικό δείκτη για τη δράση των προ-οστεοβλαστών και η έκφρασή της αρχίζει μετά από 3 εβδομάδες φτάνοντας στο μέγιστο επίπεδο μετά από 5 εβδομάδες (174).

Καθώς το οστό σχηματίζεται στην επιφάνεια του εμφυτεύματος, το μεσοδιάστημα μεταξύ της επιφάνειας εμφυτεύματος και του περιβάλλοντος οστού προσδιορίζει τον τύπο του σχηματισθέντος οστού. Εάν το διάκενο είναι μεγαλύτερο από 0,2 mm, θα

σχηματιστεί άναρχο οστό (woven bone) κατά τη διάρκεια των πρώτων 14 ημερών. Μετά από 2 μήνες, το άναρχο οστό (woven bone) θα γίνει στη συνέχεια πεταλιώδες οστό (lamellar bone). Εάν το διάκενο είναι μικρότερο από 0,2 mm, τότε θα σχηματιστεί πεταλιώδες οστό (lamellar bone) (175). Για να εξασφαλιστεί η σταθερότητα του εμφυτεύματος χωρίς μικροκινήσεις, θα πρέπει το διάκενο μεταξύ της επιφάνειας του εμφυτεύματος και του περιβάλλοντος οστού να είναι 50-150 μm (189). Επιπρόσθετα, υψηλότερα ποσοστά επιτυχούς οστεοενσωμάτωσης παρατηρούνται όταν κατά την δημιουργία των οστικών φρεατίων δεν προκαλείται θερμικό τραύμα, αλλά εφαρμόζεται καταιονισμός με φυσιολογικό ορό ή βιολογική και βακτηριακή βλάβη. Τέλος, μια άλλη απαραίτητη προϋπόθεση είναι και η χρήση κατάλληλων και βιοσυμβατών υλικών όπως το τιτάνιο, η ταντάλη, ο υδροξυαπατίτης και το ζirkόνιο (189).

4.2 Έλλειψη βιταμίνης D και ορθοπεδικά εμφυτεύματα

Στην βιβλιογραφία υπάρχουν αρκετές μελέτες που αξιολογούν τα επίπεδα της βιταμίνης D σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργικές επεμβάσεις αρθροπλαστικής. Οι Shin και συν., διεξήγαγαν μια προοπτική μελέτη κοόρτης με ασθενείς που υπεβλήθησαν σε ολική αρθροπλαστική γόνατος και διαπίστωσαν ότι εκείνοι οι ασθενείς με ανεπάρκεια βιταμίνης D παρουσίαζαν χειρότερα αποτελέσματα (190), όπως εκτιμήθηκε από το American Knee Society Society, το alternative step-test και τη δοκιμή βάδισης των έξι μέτρων. Τα ευρήματα αυτά υποστηρίζονται και από αρκετές άλλες μελέτες που διερεύνησαν τα επίπεδα της βιταμίνης D και στα προ- / μετεγχειρητικά functional scores σε ολική αρθροπλαστική γόνατος (191-193). Αντίθετα, οι Lee και συν., διαπίστωσαν ότι δεν υπήρξε κανένα όφελος από τα επίπεδα της βιταμίνης D μετεγχειρητικά, παρόλο που υπήρχε αυξημένος κίνδυνος μέτριου έως σοβαρού πόνου σε ασθενείς με χαμηλή τιμή βιταμίνης D (194). Οι Nawabi και συν., αξιολόγησαν τα επίπεδα βιταμίνης D και τα αποτελέσματα της κλίμακας Harris Hip Score (HHS) σε 62 ασθενείς με καρκίνο που υποβλήθηκαν σε THA για OA και διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς με έλλειψη βιταμίνης D είχαν χαμηλότερες προεγχειρητικές βαθμολογίες ($p = 0,018$) και ήταν λιγότερο πιθανό να έχουν καλή μετεγχειρητική πορεία ($p = 0,038$) (195).

Σε μελέτη κοόρτης οι Unnanuntana και συν., διερεύνησαν τα επίπεδα βιταμίνης D σε ομάδα 200 ασθενών με THA και δεν βρήκαν συσχέτισμα μεταξύ των επιπέδων βιταμίνης D και της διάρκειας της νοσηλείας ή των περιεγχειρητικών επιπλοκών (196, 197). Σε μια προοπτική μελέτη παρατήρησης από τους Maier και συν., αξιολογώντας την επίδραση των χαμηλών επιπέδων βιταμίνης D και της διάρκειας της νοσηλείας σε 1083 ασθενείς μετά από εκλεκτική αρθροπλαστική ισχίου ή γόνατος, οι ασθενείς με χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D παρέμειναν κατά μέσο όρο 4,3 ημέρες περισσότερο μετά την αρθροπλαστική από τους ασθενείς με επαρκή επίπεδα βιταμίνης D (198). Ογδόντα-έξι τοις εκατό αυτών των ασθενών είχαν έλλειψη, και πάνω από το 60% ανεπάρκεια. Πρόσφατες μελέτες έχουν διερευνήσει μετεγχειρητικές επιπλοκές που σχετίζονται με χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D σε ασθενείς που υποβάλλονται σε επεμβάσεις αρθροπλαστικής. Οι Traven και συν., αναδρομικά αξιολόγησαν 126 ασθενείς με ολική αρθροπλαστική άρθρωσης και διαπίστωσαν ότι η χαμηλή βιταμίνη D συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών έως και 90 ημέρες μετεγχειρητικά, συμπεριλαμβανομένου του αυξημένου κινδύνου λοίμωξης (199). Αυτά τα ευρήματα υποστηρίζονται και από μελέτη των Maier και συν., (200). Ένα υψηλό ποσοστό ασθενών που χρειάζονταν δεύτερη χειρουργική επέμβαση λόγω άσηπτων φλεγμονών (52%) και περιφερικής λοίμωξης (86%) είχαν επίπεδα βιταμίνης D <20 ng / mL. Από τα αποτελέσματα αυτά προκύπτει άμεση σχέση περιπρωσθητικών λοιμώξεων και ανεπάρκεια βιταμίνης D. Οι Hegde και συν., σε πειραματικά πρότυπα με έλλειψη βιταμίνης D διαπίστωσαν ότι υπήρχε αυξημένο βακτηριακό φορτίο και διείσδυση ουδετερόφιλων στην άρθρωση του γόνατος (201). Επιπλέον, διαπίστωσαν ότι η χορήγηση βιταμίνης D θα μπορούσε να αντιστρέψει αυτό το αποτέλεσμα. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να διερευνηθεί η πιθανή συσχέτιση μεταξύ χαμηλών επιπέδων βιταμίνης D και αυξημένο κίνδυνο περιπρωσθητικών λοιμώξεων. Τα συμπληρώματα βιταμίνης D θα μπορούσαν δυνητικά να χορηγηθούν στην προφύλαξη μόλυνσης μετά από την ολική αρθροπλαστική (193).

4.3 Έλλειψη βιταμίνης D και οδοντικά εμφυτεύματα

4.3.1. Εισαγωγή

Η οστεοενσωμάτωση είναι ωστόσο ένα περίπλοκο φαινόμενο εξαρτώμενο από πολλούς παράγοντες: το εμφύτευμα (υλικό, μακροσκοπικό σχεδιασμό και επιφάνεια εμφυτεύματος), το χειρουργικό προσθετικό πρωτόκολλο (χειρουργική τεχνική και συνθήκες φόρτισης), άλλα και με τον ίδιο τον ασθενή (ποσότητα / ποιότητα του οστού στη θέση τοποθέτησης) (3, 4).

Δεδομένου ότι η οστεοενσωμάτωση των οδοντικών εμφυτευμάτων εξαρτάται από τον μεταβολισμό των οστών, τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D στο αίμα μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά τις επουλωτικές διεργασίες και τον σχηματισμό νέου οστού στην επιφάνεια του εμφυτεύματος (26, 202).

Μέχρι σήμερα, μόνο λίγες μελέτες στην βιβλιογραφία έχουν διερευνήσει τη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων βιταμίνης D στον ορό και της οστεοενσωμάτωσης, οι περισσότερες είναι πειραματικές μελέτες (16-21, 24, 25, 27, 28) ενώ οι κλινικές μελέτες είναι περιορισμένες (16, 27, 29, 30, 203).

4.3.2 Κλινικές μελέτες

Σε κλινική μελέτη το 2008, οι Alvim-Pereira και συν., δεν βρήκαν κάποια σχέση μεταξύ του πολυμορφισμού του υποδοχέα της βιταμίνης D και αποτυχίας του εμφυτεύματος (16).

Το 2014, οι Bryce και συν. (22), μελέτησαν τη σχέση μεταξύ ανεπάρκειας βιταμίνης D και άμεσης τοποθέτησης οδοντικών εμφυτευμάτων. Σε αυτή την αναφορά περιστατικού, ο ασθενής είχε σοβαρή ανεπάρκεια και αυτό πιθανώς να σχετίζεται με αποτυχία του εμφυτεύματος (22).

Σε τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη, διπλή-τυφλή μελέτη, οι Schulze-Spa'ite και συν., διερεύνησαν τον συνδυασμό βιταμίνης D3 (5000 IU) και ασβεστίου (600 mg) στο σχηματισμό νέου οστού μετά από ανύψωση ιγμορείου (27). Στην μια ομάδα δέκα ασθενείς έλαβαν βιταμίνη D και ασβέστιο ενώ στην ομάδα ελέγχου δέκα ασθενείς

έλαβαν μόνο ασβέστιο (27). Έξι έως οκτώ μήνες μετά την κατευθυνόμενη οστική αναγέννηση, ελήφθησαν δείγματα οστών για ιστολογική ανάλυση κατά την τοποθέτηση των εμφυτευμάτων (27). Αν και η χορήγηση βιταμίνης D₃ είχε αυξήσει τα επίπεδα της βιταμίνης D στον ορό με δυνητικά θετικά αποτελέσματα στην αναδιαμόρφωση του οστού σε κυτταρικό επίπεδο, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων σε ιστολογικό επίπεδο (27).

Σύμφωνα με τους Mangano και συν. 2016, μια σοβαρή ανεπάρκεια της βιταμίνης D στο αίμα μπορεί να σχετίζεται με την πρόωρη απώλεια εμφυτεύματος. Στην πραγματικότητα, η απώλεια των εμφυτευμάτων ήταν χαμηλή (2,2%) σε ασθενείς με ομαλοποιημένα επίπεδα βιταμίνης D στο αίμα (> 30 ng / mL), αυξημένη σχεδόν σε διπλάσια επίπεδα (3,9%) σε ασθενείς με ανεπαρκή επίπεδα ορού (10-30 ng / mL) και υψηλά (9,0%) σε ασθενείς που χαρακτηρίστηκαν από σοβαρές ανεπάρκειες. Ωστόσο, παρά την τάση για αυξημένη συχνότητα πρώιμης αποτυχίας σε ασθενείς με ανεπάρκεια, οι διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων δεν ήταν στατιστικά σημαντικές ($P = 0,15$) (30).

Στην ίδια μελέτη επιβεβαιώθηκε επίσης ότι οι τιμές ορού της βιταμίνης D στον γενικό πληθυσμό είναι χαμηλές: διαπιστώθηκε ότι το ποσοστό των ασθενών με ανεπαρκή επίπεδα ήταν 49,4% και το ποσοστό με σοβαρή ανεπάρκεια ήταν 2,7%. Το ποσοστό των ασθενών με επαρκή επίπεδα ήταν 47,9%. Υπό το πρίσμα αυτό, η χορήγηση βιταμίνης D στις εβδομάδες πριν από την τοποθέτηση ενός οδοντικού εμφυτεύματος μπορεί να είναι χρήσιμη, ιδιαίτερα σε ασθενείς με σοβαρές ανεπάρκειες. Σε αυτούς τους ασθενείς, η χορήγηση βιταμίνης D θα πρέπει να διατηρηθεί έως ότου επιτευχθούν τα απαιτούμενα επίπεδα βιταμίνης D, προκειμένου να διασφαλιστεί η οστική ανακατασκευή γύρω από το εμφύτευμα (30).

Το 2018, η ίδια ομάδα ερευνητών (29), σε αναδρομική μελέτη 885 ασθενών επιβεβαιώνει τα στοιχεία που προέκυψαν από προηγούμενη τους μελέτη. Σε ασθενείς με ικανοποιητικά υψηλά επίπεδα βιταμίνης D στον ορό (> 30 ng / mL) αναφέρθηκαν χαμηλά ποσοστά αποτυχίας (12/410 ασθενείς, 2,9%). Η συχνότητα των πρώιμων αποτυχιών σχεδόν διπλασιάστηκε (20/448 ασθενείς, 4,4%) στην ομάδα των ασθενών με ανεπαρκή επίπεδα βιταμίνης D (10-30 ng / mL) στον ορό και ήταν σχεδόν τέσσερις φορές υψηλότερη σε ασθενείς με σοβαρή ανεπάρκεια βιταμίνης D στο αίμα (<10 ng /

mL), οι οποίοι είχαν πρόωρο ποσοστό αποτυχίας 11,1% (3/27 ασθενείς). Για άλλη μια φορά, η μελέτη παρουσίασε αύξηση στις πρώιμες αποτυχίες των εμφυτευμάτων σε ασθενείς με ανεπάρκεια, αν και η διαφορά μεταξύ των τριών ομάδων ($P = 0,105$) δεν ήταν στατιστικά σημαντική (29).

4.3.3 Πειραματικές μελέτες

Ένας σχετικά μικρός αριθμός πειραματικών μελετών προσπάθησε να διερευνήσει τα αποτελέσματα της βιταμίνης D στην οστεοενσωμάτωση των οδοντικών εμφυτευμάτων (17-21, 24-26, 28). Στην πλειοψηφία αυτών των μελετών φαίνεται να έχει θετική δράση η βιταμίνη D στην οστεοενσωμάτωση, αλλά δεν είναι ακόμη απολύτως σαφές εάν προάγει κλινικά την οστική εναπόθεση στην επιφάνεια του εμφυτεύματος (16, 22, 26, 27).

Μια πρόσφατη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σε ζωικά πρότυπα έδειξε ότι η χορήγηση βιταμίνης D μπορεί να διεγείρει τον σχηματισμό νέου οστού και να αυξήσει την επαφή μεταξύ του οστού και της επιφάνειας των εμφυτευμάτων (26).

Συγκεκριμένα, οι Kelly και συν., απέδειξαν ότι η ανεπάρκεια της βιταμίνης D θα μπορούσε να θέσει σε σοβαρό κίνδυνο την οστεοενσωμάτωση εμφυτευμάτων Ti6Al4V σε επίμυες (17).

Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρθηκαν και από τους Dvorak και συν., σε επίμυες μετά από ωθηκεκτομή, οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι η ανεπάρκεια μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τον σχηματισμό οστού γύρω από το εμφύτευμα (21).

Οι Zhou και συν., παρατήρησαν αύξηση της οστεοενσωμάτωσης σε οστεοπορωτικούς επίμυες που έλαβαν συμπληρώματα βιταμίνης D (19) αλλά και οι Wu και συν., αύξηση του ποσοστού επαφής μεταξύ οστού και εμφυτεύματος σε διαβητικούς επίμυες (20).

Τέλος, οι Liu και συν., ανέφεραν ότι η χορήγηση βιταμίνης D θα μπορούσε να αυξήσει τη σταθερότητα των οδοντικών εμφυτευμάτων σε μύες που πάσχουν από χρόνια νεφρική νόσο (24).

Μια περαιτέρω δυνατότητα μελέτης, προκειμένου να γίνει κατανοητή η επίδραση της βιταμίνης D στην επούλωση των οστών και των περι-εμφυτευματικών ιστών, είναι η επικάλυψη της επιφάνειας του εμφυτεύματος με βιταμίνη D (18, 25, 28).

Οι Salomo-Coll και συν., μελέτησαν την επίδραση της τοπικής εφαρμογής της βιταμίνης D στην επιφάνεια των εμφυτευμάτων σε μετεξακτικά φατνία σε κύνες, με ιστολογικές και ιστομορφομετρικές αναλύσεις ιστών που αφαιρέθηκαν στις 12 εβδομάδες (28). Η τοπική εφαρμογή της βιταμίνης D αύξησε το ποσοστό της επαφής του οστού-εμφυτεύματος κατά 10% (28).

Πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα αναφέρθηκαν από τους Cho και συν., σε μια ιστολογική και ιστομορφομετρική μελέτη σε κόνικλους, όπου η επικάλυψη επιφανειών ανοδιωμένου εμφυτεύματος με διάλυμα poly D,L-lactide-co-glycolide PLGA και 1α, 25-διϋδροξυβιταμίνης D₃ (1α, 25- (OH)₂D₃) προκάλεσε την εναπόθεση νέου οστού στις σπείρες του εμφυτεύματος (18).

Τέλος, σε μια ακόμη πειραματική μελέτη των Naito και συν. σε κόνικλους, παρατηρήθηκε ότι όταν έγινε η επικάλυψη επιφανειών με 1,25- (OH)₂D₃ οστεοενσωματώθηκαν καλύτερα σε σύγκριση με τα μη επικαλυμμένα εμφυτεύματα. Ωστόσο, αυτή η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική (25).

Συζήτηση

Δεδομένου ότι η οστεοενσωμάτωση των οδοντικών εμφυτευμάτων εξαρτάται από τον μεταβολισμό των οστών, είναι πιθανό τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D στο αίμα να επηρεάσουν αρνητικά τις επουλωτικές διαδικασίες και τον σχηματισμό νέου οστού στην επιφάνεια του εμφυτεύματος (26, 202).

Η βιταμίνη D περιγράφηκε αρχικά ως μια στεροειδής ορμόνη που ελέγχει τον μεταβολισμό του ασβεστίου και του φωσφόρου. Μέχρι πριν από λίγα χρόνια, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες η ημερήσια πρόσληψη βιταμίνης D που απαιτείται για τη διατήρηση επαρκών επιπέδων στο αίμα ήταν 200 IU (5 mcg) σε ενήλικες ηλικίας 19-50 ετών, 400 IU (10 mcg) σε ενήλικες 51-69 ετών και τουλάχιστον 600 IU (15 mcg) σε ηλικίες > 70 ετών (204, 205). Σήμερα οι οδηγίες αυτές έχουν αναθεωρηθεί και η ποσότητα βιταμίνης D που πρέπει να λαμβάνεται καθημερινά είναι 2.000 IU (50 mcg) ή, σε ορισμένες (π.χ. στις εγκύους), μέχρι 4.000 IU (100 mcg) (204, 205). Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D είναι ένας παθογενετικός παράγοντας για την οστεοπόρωση και την εμφάνιση καταγμάτων. Ωστόσο, προκλινικές μελέτες υποδηλώνουν ότι η ανεπάρκεια της βιταμίνης D επηρεάζει αρνητικά την αναγέννηση των οστών, συμπεριλαμβανομένης της επούλωσης καταγμάτων (206) και την οστεοενσωμάτωση των οδοντικών εμφυτευμάτων (17). Ενώ η συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D είναι υποχρεωτική στη φαρμακευτική θεραπεία της οστεοπόρωσης, λίγες μελέτες είναι διαθέσιμες (207) για την οστεοενσωμάτωση.

Ένας σχετικά μικρός αριθμός πειραματικών μελετών προσπάθησε να διερευνήσει τα αποτελέσματα της βιταμίνης D στην οστεοενσωμάτωση των οδοντικών εμφυτευμάτων (17-21, 24-26, 28). Στην πλειοψηφία αυτών των μελετών φαίνεται να έχει θετική δράση η βιταμίνη D στην οστεοενσωμάτωση, αλλά δεν είναι ακόμη απολύτως σαφές εάν προάγει κλινικά την οστική εναπόθεση στην επιφάνεια του εμφυτεύματος (16, 22, 26, 27).

Μια πρόσφατη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας των Javed και συν., σε ζωικά πρότυπα έδειξε ότι η χορήγηση βιταμίνης D μπορεί να διεγείρει τον σχηματισμό νέου οστού και να αυξήσει την επαφή μεταξύ του οστού και της επιφάνειας των εμφυτευμάτων (26).

Μελέτες σε επίμυες απέδειξαν ότι η ανεπάρκεια βιταμίνης D θα μπορούσε να θέσει σε κίνδυνο την οστεοενσωμάτωση εμφυτευμάτων και ότι η χορήγηση βιταμίνης D διέγειρε τον σχηματισμό οστού (19-21, 24), έχοντας αύξηση του ποσοστού επαφής μεταξύ οστού και εμφυτεύματος, βελτίωση της ποιότητας του οστού γύρω από το εμφύτευμα (24). Πρόσφατες μελέτες σε ζωικά πρότυπα παρατήρησαν ότι η επικάλυψη της επιφάνειας του εμφυτεύματος με 1,25- (OH) $_2$ D $_3$ αυξάνει την οστεοενσωμάτωση του οδοντικού εμφυτεύματος (25, 28). Παρά τις πολλά υποσχόμενες δράσεις της βιταμίνης D, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες προκειμένου να αποδειχθεί η ευεργετική δράση της βιταμίνης D στην οστεοενσωμάτωση των οδοντικών εμφυτευμάτων.

Συμπεράσματα

Δυστυχώς, πολύ λίγες κλινικές μελέτες έχουν μέχρι στιγμής διερευνήσει την έλλειψη της βιταμίνης D στην οστεοενσωμάτωση αλλά και στην οστική αναγέννηση στην οδοντιατρική (16, 22, 27, 29). Αυτό οφείλεται πιθανώς στο γεγονός ότι υπάρχουν πολλοί παράγοντες που μπορούν να καθορίσουν την επιτυχία ή την αποτυχία των οδοντικών εμφυτευμάτων. Η προσοχή των κλινικών οδοντιάτρων έχει επικεντρωθεί κατά κύριο λόγο στην κατάρτιση χειρουργικών και προσθετικών πρωτοκόλλων αλλά και στην ανακάλυψη νέων υλικών και επιφανειών εμφυτεύματος για τη βελτίωση της οστεοενσωμάτωσης, παρά στην ανάλυση των παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με τον ασθενή (5-7, 23, 30).

Συμπερασματικά λοιπόν, η χορήγηση βιταμίνης D στις εβδομάδες πριν από την τοποθέτηση ενός οδοντικού εμφυτεύματος μπορεί να καταστεί χρήσιμη, ιδιαίτερα σε ασθενείς με σοβαρή ανεπάρκεια. Σε αυτούς τους ασθενείς, η χορήγηση βιταμίνης D θα πρέπει να διατηρηθεί έως ότου επιτευχθούν τα απαιτούμενα επίπεδα βιταμίνης D, προκειμένου να διασφαλιστεί η οστική ανακατασκευή γύρω από το εμφύτευμα.

Βιβλιογραφία

1. Becker ST, Beck-Broichsitter BE, Rossmann CM, Behrens E, Jochens A, Wiltfang J. Long-term Survival of Straumann Dental Implants with TPS Surfaces: A Retrospective Study with a Follow-up of 12 to 23 Years. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2016;18(3):480-8.
2. Mangano F, Macchi A, Caprioglio A, Sammons RL, Piattelli A, Mangano C. Survival and complication rates of fixed restorations supported by locking-taper implants: a prospective study with 1 to 10 years of follow-up. *J Prosthodont*. 2014;23(6):434-44.
3. Trindade R, Albrektsson T, Wennerberg A. Current concepts for the biological basis of dental implants: foreign body equilibrium and osseointegration dynamics. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2015;27(2):175-83.
4. Jemat A, Ghazali MJ, Razali M, Otsuka Y. Surface Modifications and Their Effects on Titanium Dental Implants. *Biomed Res Int*. 2015;2015:791725.
5. Chrcanovic BR, Kisch J, Albrektsson T, Wennerberg A. Factors Influencing Early Dental Implant Failures. *J Dent Res*. 2016;95(9):995-1002.
6. Monje A, Aranda L, Diaz KT, Alarcon MA, Bagramian RA, Wang HL, et al. Impact of Maintenance Therapy for the Prevention of Peri-implant Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Dent Res*. 2016;95(4):372-9.
7. Mangano C, Mangano F, Shibli JA, Ricci M, Sammons RL, Figliuzzi M. Morse taper connection implants supporting "planned" maxillary and mandibular bar-retained overdentures: a 5-year prospective multicenter study. *Clin Oral Implants Res*. 2011;22(10):1117-24.
8. MacLaughlin JA, Anderson RR, Holick MF. Spectral character of sunlight modulates photosynthesis of previtamin D3 and its photoisomers in human skin. *Science*. 1982;216(4549):1001-3.
9. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(3):353-73.
10. Weaver CM, Gordon CM, Janz KF, Kalkwarf HJ, Lappe JM, Lewis R, et al. The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. *Osteoporos Int*. 2016;27(4):1281-386.
11. Santos PP, Rafacho BP, Goncalves Ade F, Jaldin RG, Nascimento TB, Silva MA, et al. Vitamin D induces increased systolic arterial pressure via vascular reactivity and mechanical properties. *PLoS One*. 2014;9(6):e98895.
12. Keeney JT, Butterfield DA. Vitamin D deficiency and Alzheimer disease: Common links. *Neurobiol Dis*. 2015;84:84-98.
13. Papandreou D, Hamid ZT. The Role of Vitamin D in Diabetes and Cardiovascular Disease: An Updated Review of the Literature. *Dis Markers*. 2015;2015:580474.
14. Thickett DR, Moromizato T, Litonjua AA, Amrein K, Quraishi SA, Lee-Sarwar KA, et al. Association between prehospital vitamin D status and incident acute respiratory failure in critically ill patients: a retrospective cohort study. *BMJ Open Respir Res*. 2015;2(1):e000074.

15. Schnedl C, Dobnig H, Quraishi SA, McNally JD, Amrein K. Native and active vitamin D in intensive care: who and how we treat is crucially important. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(10):1193-4.
16. Alvim-Pereira F, Montes CC, Thome G, Olandoski M, Trevilatto PC. Analysis of association of clinical aspects and vitamin D receptor gene polymorphism with dental implant loss. *Clin Oral Implants Res.* 2008;19(8):786-95.
17. Kelly J, Lin A, Wang CJ, Park S, Nishimura I. Vitamin D and bone physiology: demonstration of vitamin D deficiency in an implant osseointegration rat model. *J Prosthodont.* 2009;18(6):473-8.
18. Cho YJ, Heo SJ, Koak JY, Kim SK, Lee SJ, Lee JH. Promotion of osseointegration of anodized titanium implants with a 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 submicron particle coating. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2011;26(6):1225-32.
19. Zhou C, Li Y, Wang X, Shui X, Hu J. 1,25Dihydroxy vitamin D(3) improves titanium implant osseointegration in osteoporotic rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012;114(5 Suppl):S174-8.
20. Wu YY, Yu T, Yang XY, Li F, Ma L, Yang Y, et al. Vitamin D3 and insulin combined treatment promotes titanium implant osseointegration in diabetes mellitus rats. *Bone.* 2013;52(1):1-8.
21. Dvorak G, Fugl A, Watzek G, Tangl S, Pokorny P, Gruber R. Impact of dietary vitamin D on osseointegration in the ovariectomized rat. *Clin Oral Implants Res.* 2012;23(11):1308-13.
22. Bryce G, MacBeth N. Vitamin D deficiency as a suspected causative factor in the failure of an immediately placed dental implant: a case report. *J R Nav Med Serv.* 2014;100(3):328-32.
23. Choukroun J, Khoury G, Khoury F, Russe P, Testori T, Komiyama Y, et al. Two neglected biologic risk factors in bone grafting and implantology: high low-density lipoprotein cholesterol and low serum vitamin D. *J Oral Implantol.* 2014;40(1):110-4.
24. Liu W, Zhang S, Zhao D, Zou H, Sun N, Liang X, et al. Vitamin D supplementation enhances the fixation of titanium implants in chronic kidney disease mice. *PLoS One.* 2014;9(4):e95689.
25. Naito Y, Jimbo R, Bryington MS, Vandeweghe S, Chrcanovic BR, Tovar N, et al. The influence of 1alpha,25-dihydroxyvitamin d3 coating on implant osseointegration in the rabbit tibia. *J Oral Maxillofac Res.* 2014;5(3):e3.
26. Javed F, Malmstrom H, Kellesarian SV, Al-Kheraif AA, Vohra F, Romanos GE. Efficacy of Vitamin D3 Supplementation on Osseointegration of Implants. *Implant Dent.* 2016;25(2):281-7.
27. Schulze-Spate U, Dietrich T, Wu C, Wang K, Hasturk H, Dibart S. Systemic vitamin D supplementation and local bone formation after maxillary sinus augmentation - a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical investigation. *Clin Oral Implants Res.* 2016;27(6):701-6.
28. Salomo-Coll O, Mate-Sanchez de Val JE, Ramirez-Fernandez MP, Hernandez-Alfaro F, Gargallo-Albiol J, Calvo-Guirado JL. Topical applications of vitamin D on implant surface for bone-to-implant contact enhance: a pilot study in dogs part II. *Clin Oral Implants Res.* 2016;27(7):896-903.
29. Guido Mangano F, Ghertasi Oskouei S, Paz A, Mangano N, Mangano C. 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):174-82.

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.
31. Buckwalter JA, Glimcher MJ, Cooper RR, Recker R. Bone biology. I: Structure, blood supply, cells, matrix, and mineralization. *Instr Course Lect*. 1996;45:371-86.
32. Downey PA, Siegel MI. Bone biology and the clinical implications for osteoporosis. *Phys Ther*. 2006;86(1):77-91.
33. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3 Suppl 3:S131-9.
34. Karsenty G, Kronenberg HM, Settembre C. Genetic control of bone formation. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2009;25:629-48.
35. Teitelbaum SL. Osteoclasts: what do they do and how do they do it? *Am J Pathol*. 2007;170(2):427-35.
36. Bonewald LF. The amazing osteocyte. *J Bone Miner Res*. 2011;26(2):229-38.
37. Everts V, Delaisse JM, Korper W, Jansen DC, Tigchelaar-Gutter W, Saftig P, et al. The bone lining cell: its role in cleaning Howship's lacunae and initiating bone formation. *J Bone Miner Res*. 2002;17(1):77-90.
38. Frost HM. Tetracycline-based histological analysis of bone remodeling. *Calcif Tissue Res*. 1969;3(3):211-37.
39. Hauge EM, Qvesel D, Eriksen EF, Mosekilde L, Melsen F. Cancellous bone remodeling occurs in specialized compartments lined by cells expressing osteoblastic markers. *J Bone Miner Res*. 2001;16(9):1575-82.
40. Andersen TL, Sondergaard TE, Skorzynska KE, Dagnaes-Hansen F, Plesner TL, Hauge EM, et al. A physical mechanism for coupling bone resorption and formation in adult human bone. *Am J Pathol*. 2009;174(1):239-47.
41. Dallas SL, Prideaux M, Bonewald LF. The osteocyte: an endocrine cell ... and more. *Endocr Rev*. 2013;34(5):658-90.
42. Khosla S, Oursler MJ, Monroe DG. Estrogen and the skeleton. *Trends Endocrinol Metab*. 2012;23(11):576-81.
43. Sobacchi C, Schulz A, Coxon FP, Villa A, Helfrich MH. Osteopetrosis: genetics, treatment and new insights into osteoclast function. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9(9):522-36.
44. Phan TC, Xu J, Zheng MH. Interaction between osteoblast and osteoclast: impact in bone disease. *Histol Histopathol*. 2004;19(4):1325-44.
45. Crockett JC, Mellis DJ, Scott DI, Helfrich MH. New knowledge on critical osteoclast formation and activation pathways from study of rare genetic diseases of osteoclasts: focus on the RANK/RANKL axis. *Osteoporos Int*. 2011;22(1):1-20.
46. Capulli M, Paone R, Rucci N. Osteoblast and osteocyte: games without frontiers. *Arch Biochem Biophys*. 2014;561:3-12.
47. Marks SC, Jr., Popoff SN. Bone cell biology: the regulation of development, structure, and function in the skeleton. *Am J Anat*. 1988;183(1):1-44.
48. Damoulis PD, Hauschka PV. Nitric oxide acts in conjunction with proinflammatory cytokines to promote cell death in osteoblasts. *J Bone Miner Res*. 1997;12(3):412-22.

49. Ducy P, Zhang R, Geoffroy V, Ridall AL, Karsenty G. *Osf2/Cbfa1*: a transcriptional activator of osteoblast differentiation. *Cell*. 1997;89(5):747-54.
50. Nakashima K, Zhou X, Kunkel G, Zhang Z, Deng JM, Behringer RR, et al. The novel zinc finger-containing transcription factor *osterix* is required for osteoblast differentiation and bone formation. *Cell*. 2002;108(1):17-29.
51. Glass DA, 2nd, Bialek P, Ahn JD, Starbuck M, Patel MS, Clevers H, et al. Canonical Wnt signaling in differentiated osteoblasts controls osteoclast differentiation. *Dev Cell*. 2005;8(5):751-64.
52. Hu H, Hilton MJ, Tu X, Yu K, Ornitz DM, Long F. Sequential roles of Hedgehog and Wnt signaling in osteoblast development. *Development*. 2005;132(1):49-60.
53. Yoshiko Y, Candelieri GA, Maeda N, Aubin JE. Osteoblast autonomous *Pi* regulation via *Pit1* plays a role in bone mineralization. *Mol Cell Biol*. 2007;27(12):4465-74.
54. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev*. 2000;21(2):115-37.
55. Parfitt AM. Primary osteoporosis. *Lancet*. 1980;1(8171):773-4.
56. Jilka RL, Weinstein RS, Bellido T, Parfitt AM, Manolagas SC. Osteoblast programmed cell death (apoptosis): modulation by growth factors and cytokines. *J Bone Miner Res*. 1998;13(5):793-802.
57. Miller SC, de Saint-Georges L, Bowman BM, Jee WS. Bone lining cells: structure and function. *Scanning Microsc*. 1989;3(3):953-60; discussion 60-1.
58. Aarden EM, Burger EH, Nijweide PJ. Function of osteocytes in bone. *J Cell Biochem*. 1994;55(3):287-99.
59. Donahue HJ, McLeod KJ, Rubin CT, Andersen J, Grine EA, Hertzberg EL, et al. Cell-to-cell communication in osteoblastic networks: cell line-dependent hormonal regulation of gap junction function. *J Bone Miner Res*. 1995;10(6):881-9.
60. Mosley JR. Osteoporosis and bone functional adaptation: mechanobiological regulation of bone architecture in growing and adult bone, a review. *J Rehabil Res Dev*. 2000;37(2):189-99.
61. Franz-Odenaal TA, Hall BK, Witten PE. Buried alive: how osteoblasts become osteocytes. *Dev Dyn*. 2006;235(1):176-90.
62. Rochefort GY, Pallu S, Benhamou CL. Osteocyte: the unrecognized side of bone tissue. *Osteoporos Int*. 2010;21(9):1457-69.
63. Palumbo C, Palazzini S, Zaffe D, Marotti G. Osteocyte differentiation in the tibia of newborn rabbit: an ultrastructural study of the formation of cytoplasmic processes. *Acta Anat (Basel)*. 1990;137(4):350-8.
64. Currey JD. The many adaptations of bone. *J Biomech*. 2003;36(10):1487-95.
65. Mullender MG, van der Meer DD, Huiskes R, Lips P. Osteocyte density changes in aging and osteoporosis. *Bone*. 1996;18(2):109-13.
66. Boabaid F, Cerri PS, Katchburian E. Apoptotic bone cells may be engulfed by osteoclasts during alveolar bone resorption in young rats. *Tissue Cell*. 2001;33(4):318-25.
67. Cerri PS, Boabaid F, Katchburian E. Combined TUNEL and TRAP methods suggest that apoptotic bone cells are inside vacuoles of alveolar bone osteoclasts in young rats. *J Periodontal Res*. 2003;38(2):223-6.

68. Faloni AP, Sasso-Cerri E, Katchburian E, Cerri PS. Decrease in the number and apoptosis of alveolar bone osteoclasts in estrogen-treated rats. *J Periodontal Res.* 2007;42(3):193-201.
69. Knothe Tate ML. "Whither flows the fluid in bone?" An osteocyte's perspective. *J Biomech.* 2003;36(10):1409-24.
70. Alvarez JI, Ross FP, Athanasou NA, Blair HC, Greenfield EM, Teitelbaum SL. Osteoclast precursors circulate in avian blood. *Calcif Tissue Int.* 1992;51(1):48-53.
71. Boyce BF, Hughes DE, Wright KR, Xing L, Dai A. Recent advances in bone biology provide insight into the pathogenesis of bone diseases. *Lab Invest.* 1999;79(2):83-94.
72. Yavropoulou MP, Yovos JG. Osteoclastogenesis--current knowledge and future perspectives. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2008;8(3):204-16.
73. Takayanagi H. Osteoimmunology: shared mechanisms and crosstalk between the immune and bone systems. *Nat Rev Immunol.* 2007;7(4):292-304.
74. Kim K, Lee SH, Ha Kim J, Choi Y, Kim N. NFATc1 induces osteoclast fusion via up-regulation of Atp6v0d2 and the dendritic cell-specific transmembrane protein (DC-STAMP). *Mol Endocrinol.* 2008;22(1):176-85.
75. Sodek J, McKee MD. Molecular and cellular biology of alveolar bone. *Periodontol* 2000. 2000;24:99-126.
76. Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Arch Biochem Biophys.* 2008;473(2):139-46.
77. Longhini R, Aparecida de Oliveira P, Sasso-Cerri E, Cerri PS. Cimetidine reduces alveolar bone loss in induced periodontitis in rat molars. *J Periodontol.* 2014;85(8):1115-25.
78. Longhini R, de Oliveira PA, de Souza Faloni AP, Sasso-Cerri E, Cerri PS. Increased apoptosis in osteoclasts and decreased RANKL immunorexpression in periodontium of cimetidine-treated rats. *J Anat.* 2013;222(2):239-47.
79. Matsumoto M, Kogawa M, Wada S, Takayanagi H, Tsujimoto M, Katayama S, et al. Essential role of p38 mitogen-activated protein kinase in cathepsin K gene expression during osteoclastogenesis through association of NFATc1 and PU.1. *J Biol Chem.* 2004;279(44):45969-79.
80. Kobayashi Y, Udagawa N, Takahashi N. Action of RANKL and OPG for osteoclastogenesis. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2009;19(1):61-72.
81. Miyamoto T. The dendritic cell-specific transmembrane protein DC-STAMP is essential for osteoclast fusion and osteoclast bone-resorbing activity. *Mod Rheumatol.* 2006;16(6):341-2.
82. Feng X, McDonald JM. Disorders of bone remodeling. *Annu Rev Pathol.* 2011;6:121-45.
83. Kimura S, Nagai A, Onitsuka T, Koga T, Fujiwara T, Kaya H, et al. Induction of experimental periodontitis in mice with *Porphyromonas gingivalis*-adhered ligatures. *J Periodontol.* 2000;71(7):1167-73.
84. Hasturk H, Kantarci A, Ebrahimi N, Andry C, Holick M, Jones VL, et al. Topical H2 antagonist prevents periodontitis in a rabbit model. *Infect Immun.* 2006;74(4):2402-14.

85. Katz J, Yang QB, Zhang P, Potempa J, Travis J, Michalek SM, et al. Hydrolysis of epithelial junctional proteins by *Porphyromonas gingivalis* gingipains. *Infect Immun*. 2002;70(5):2512-8.
86. Li CH, Amar S. Morphometric, histomorphometric, and microcomputed tomographic analysis of periodontal inflammatory lesions in a murine model. *J Periodontol*. 2007;78(6):1120-8.
87. Jain N, Jain GK, Javed S, Iqbal Z, Talegaonkar S, Ahmad FJ, et al. Recent approaches for the treatment of periodontitis. *Drug Discov Today*. 2008;13(21-22):932-43.
88. Boskey AL, Spevak L, Paschalis E, Doty SB, McKee MD. Osteopontin deficiency increases mineral content and mineral crystallinity in mouse bone. *Calcif Tissue Int*. 2002;71(2):145-54.
89. Aszodi A, Bateman JF, Gustafsson E, Boot-Handford R, Fassler R. Mammalian skeletogenesis and extracellular matrix: what can we learn from knockout mice? *Cell Struct Funct*. 2000;25(2):73-84.
90. Christoffersen J, Landis WJ. A contribution with review to the description of mineralization of bone and other calcified tissues in vivo. *Anat Rec*. 1991;230(4):435-50.
91. Datta HK, Ng WF, Walker JA, Tuck SP, Varanasi SS. The cell biology of bone metabolism. *J Clin Pathol*. 2008;61(5):577-87.
92. Green J, Schotland S, Stauber DJ, Kleeman CR, Clemens TL. Cell-matrix interaction in bone: type I collagen modulates signal transduction in osteoblast-like cells. *Am J Physiol*. 1995;268(5 Pt 1):C1090-103.
93. Sornay-Rendu E, Boutroy S, Munoz F, Delmas PD. Alterations of cortical and trabecular architecture are associated with fractures in postmenopausal women, partially independent of decreased BMD measured by DXA: the OFELY study. *J Bone Miner Res*. 2007;22(3):425-33.
94. Frost HM. Skeletal structural adaptations to mechanical usage (SATMU): 1. Redefining Wolff's law: the bone modeling problem. *Anat Rec*. 1990;226(4):403-13.
95. Frost HM. Skeletal structural adaptations to mechanical usage (SATMU): 2. Redefining Wolff's law: the remodeling problem. *Anat Rec*. 1990;226(4):414-22.
96. Matsuo K, Irie N. Osteoclast-osteoblast communication. *Arch Biochem Biophys*. 2008;473(2):201-9.
97. Nakashima T, Hayashi M, Fukunaga T, Kurata K, Oh-Hora M, Feng JQ, et al. Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through RANKL expression. *Nat Med*. 2011;17(10):1231-4.
98. Xiong J, Onal M, Jilka RL, Weinstein RS, Manolagas SC, O'Brien CA. Matrix-embedded cells control osteoclast formation. *Nat Med*. 2011;17(10):1235-41.
99. Howard GA, Bottemiller BL, Turner RT, Rader JI, Baylink DJ. Parathyroid hormone stimulates bone formation and resorption in organ culture: evidence for a coupling mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1981;78(5):3204-8.
100. Klein-Nulend J, Semeins CM, Ajubi NE, Nijweide PJ, Burger EH. Pulsating fluid flow increases nitric oxide (NO) synthesis by osteocytes but not periosteal fibroblasts--correlation with prostaglandin upregulation. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995;217(2):640-8.

101. Cherian PP, Siller-Jackson AJ, Gu S, Wang X, Bonewald LF, Sprague E, et al. Mechanical strain opens connexin 43 hemichannels in osteocytes: a novel mechanism for the release of prostaglandin. *Mol Biol Cell*. 2005;16(7):3100-6.
102. Genetos DC, Kephart CJ, Zhang Y, Yellowley CE, Donahue HJ. Oscillating fluid flow activation of gap junction hemichannels induces ATP release from MLO-Y4 osteocytes. *J Cell Physiol*. 2007;212(1):207-14.
103. Lu XL, Huo B, Park M, Guo XE. Calcium response in osteocytic networks under steady and oscillatory fluid flow. *Bone*. 2012;51(3):466-73.
104. Noble BS, Stevens H, Loveridge N, Reeve J. Identification of apoptotic changes in osteocytes in normal and pathological human bone. *Bone*. 1997;20(3):273-82.
105. Cardoso L, Herman BC, Verborgt O, Laudier D, Majeska RJ, Schaffler MB. Osteocyte apoptosis controls activation of intracortical resorption in response to bone fatigue. *J Bone Miner Res*. 2009;24(4):597-605.
106. Verborgt O, Gibson GJ, Schaffler MB. Loss of osteocyte integrity in association with microdamage and bone remodeling after fatigue in vivo. *J Bone Miner Res*. 2000;15(1):60-7.
107. Gu G, Mulari M, Peng Z, Hentunen TA, Vaananen HK. Death of osteocytes turns off the inhibition of osteoclasts and triggers local bone resorption. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;335(4):1095-101.
108. Jones G. Metabolism and biomarkers of vitamin D. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 2012;243:7-13.
109. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Demay MB, Manson JE, et al. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev*. 2012;33(3):456-92.
110. van Schoor NM, Lips P. Worldwide vitamin D status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25(4):671-80.
111. Dawodu A, Wagner CL. Mother-child vitamin D deficiency: an international perspective. *Arch Dis Child*. 2007;92(9):737-40.
112. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol*. 2006;92(1):4-8.
113. Lieben L, Carmeliet G, Masuyama R. Calcemic actions of vitamin D: effects on the intestine, kidney and bone. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25(4):561-72.
114. Cheng JB, Levine MA, Bell NH, Mangelsdorf DJ, Russell DW. Genetic evidence that the human CYP2R1 enzyme is a key vitamin D 25-hydroxylase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(20):7711-5.
115. Ellfolk M, Norlin M, Gyllensten K, Wikvall K. Regulation of human vitamin D(3) 25-hydroxylases in dermal fibroblasts and prostate cancer LNCaP cells. *Mol Pharmacol*. 2009;75(6):1392-9.
116. Shah I, Petroczi A, Naughton DP. Method for simultaneous analysis of eight analogues of vitamin D using liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Chem Cent J*. 2012;6(1):112.
117. Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, Norman AW. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1alpha,25(OH)(2)vitamin D(3): genomic and non-genomic mechanisms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25(4):543-59.
118. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev*. 2005;26(5):662-87.

119. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006;311(5768):1770-3.
120. Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(9):685-98.
121. Anagnostis P, Karagiannis A, Kakafika AI, Tziomalos K, Athyros VG, Mikhailidis DP. Atherosclerosis and osteoporosis: age-dependent degenerative processes or related entities? *Osteoporos Int*. 2009;20(2):197-207.
122. Tishkoff DX, Nibbelink KA, Holmberg KH, Dandu L, Simpson RU. Functional vitamin D receptor (VDR) in the t-tubules of cardiac myocytes: VDR knockout cardiomyocyte contractility. *Endocrinology*. 2008;149(2):558-64.
123. Kajikawa M, Ishida H, Fujimoto S, Mukai E, Nishimura M, Fujita J, et al. An insulinotropic effect of vitamin D analog with increasing intracellular Ca²⁺ concentration in pancreatic beta-cells through nongenomic signal transduction. *Endocrinology*. 1999;140(10):4706-12.
124. Tsiaras WG, Weinstock MA. Factors influencing vitamin D status. *Acta Derm Venereol*. 2011;91(2):115-24.
125. Maddodi N, Jayanthi A, Setaluri V. Shining light on skin pigmentation: the darker and the brighter side of effects of UV radiation. *Photochem Photobiol*. 2012;88(5):1075-82.
126. Reeder AI, Jopson JA, Gray AR. "Prescribing sunshine": a national, cross-sectional survey of 1,089 New Zealand general practitioners regarding their sun exposure and vitamin D perceptions, and advice provided to patients. *BMC Fam Pract*. 2012;13:85.
127. Holick MF. Deficiency of sunlight and vitamin D. *BMJ*. 2008;336(7657):1318-9.
128. Macdonald HM. Contributions of sunlight and diet to vitamin D status. *Calcif Tissue Int*. 2013;92(2):163-76.
129. Holick MF, Chen TC, Lu Z, Sauter E. Vitamin D and skin physiology: a D-lightful story. *J Bone Miner Res*. 2007;22 Suppl 2:V28-33.
130. Pettifor JM, Prentice A. The role of vitamin D in paediatric bone health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25(4):573-84.
131. Mansoor S, Habib A, Ghani F, Fatmi Z, Badruddin S, Mansoor S, et al. Prevalence and significance of vitamin D deficiency and insufficiency among apparently healthy adults. *Clin Biochem*. 2010;43(18):1431-5.
132. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-30.
133. Hujoel PP. Vitamin D and dental caries in controlled clinical trials: systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev*. 2013;71(2):88-97.
134. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Andersen H, et al. Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. *Calcif Tissue Int*. 2000;66(6):419-24.
135. Arai H, Miyamoto K, Taketani Y, Yamamoto H, Iemori Y, Morita K, et al. A vitamin D receptor gene polymorphism in the translation initiation codon: effect on protein activity and relation to bone mineral density in Japanese women. *J Bone Miner Res*. 1997;12(6):915-21.

136. Geusens P, Vandevyver C, Vanhoof J, Cassiman JJ, Boonen S, Raus J. Quadriceps and grip strength are related to vitamin D receptor genotype in elderly nonobese women. *J Bone Miner Res.* 1997;12(12):2082-8.
137. Halupczok-Zyla J, Jawiarczyk-Przybylowska A, Bolanowski M. Patients with Active Acromegaly are at High Risk of 25(OH)D Deficiency. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2015;6:89.
138. Jawiarczyk-Przybylowska A, Halupczok-Zyla J, Kolackov K, Gojny L, Zembska A, Bolanowski M. Association of Vitamin D Receptor Polymorphisms With Activity of Acromegaly, Vitamin D Status and Risk of Osteoporotic Fractures in Acromegaly Patients. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:643.
139. Ilhan M, Toptas-Hekimoglu B, Yaylim I, Turgut S, Turan S, Karaman O, et al. Investigation of the vitamin D receptor polymorphisms in acromegaly patients. *Biomed Res Int.* 2015;2015:625981.
140. Boggess KA, Espinola JA, Moss K, Beck J, Offenbacher S, Camargo CA, Jr. Vitamin D status and periodontal disease among pregnant women. *J Periodontol.* 2011;82(2):195-200.
141. Garcia MN. Vitamin D may reduce periodontal disease prevalence in older men. *J Evid Based Dent Pract.* 2014;14(1):39-41.
142. Garcia MN, Hildebolt CF, Miley DD, Dixon DA, Couture RA, Spearie CL, et al. One-year effects of vitamin D and calcium supplementation on chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2011;82(1):25-32.
143. Linglart A, Biosse-Duplan M, Briot K, Chaussain C, Esterle L, Guillaume-Czitrom S, et al. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocr Connect.* 2014;3(1):R13-30.
144. Diamond G, Beckloff N, Weinberg A, Kisich KO. The roles of antimicrobial peptides in innate host defense. *Curr Pharm Des.* 2009;15(21):2377-92.
145. Krawiec M, Dominiak M. The role of vitamin D in the human body with a special emphasis on dental issues: Literature review. *Dent Med Probl.* 2018;55(4):419-24.
146. McMahon L, Schwartz K, Yilmaz O, Brown E, Ryan LK, Diamond G. Vitamin D-mediated induction of innate immunity in gingival epithelial cells. *Infect Immun.* 2011;79(6):2250-6.
147. Miley DD, Garcia MN, Hildebolt CF, Shannon WD, Couture RA, Anderson Spearie CL, et al. Cross-sectional study of vitamin D and calcium supplementation effects on chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2009;80(9):1433-9.
148. Hildebolt CF. Effect of vitamin D and calcium on periodontitis. *J Periodontol.* 2005;76(9):1576-87.
149. Dietrich T, Garcia RI. Associations Between Periodontal Disease and Systemic Disease: Evaluating the Strength of the Evidence. *J Periodontol.* 2005;76 Suppl 11S:2175-84.
150. Dietrich T, Joshipura KJ, Dawson-Hughes B, Bischoff-Ferrari HA. Association between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D3 and periodontal disease in the US population. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(1):108-13.
151. Stein SH, Livada R, Tipton DA. Re-evaluating the role of vitamin D in the periodontium. *J Periodontal Res.* 2014;49(5):545-53.

152. 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*. 2015;9(6):ZC35-8.
153. Hiremath VP, Rao CB, Naik V, Prasad KV. Anti-inflammatory effect of vitamin D on gingivitis: a dose-response randomised control trial. *Oral Health Prev Dent*. 2013;11(1):61-9.
154. Krall EA, Wehler C, Garcia RI, Harris SS, Dawson-Hughes B. Calcium and vitamin D supplements reduce tooth loss in the elderly. *Am J Med*. 2001;111(6):452-6.
155. Agrawal AA, Kolte AP, Kolte RA, Chari S, Gupta M, Pakhmode R. Evaluation and comparison of serum vitamin D and calcium levels in periodontally healthy, chronic gingivitis and chronic periodontitis in patients with and without diabetes mellitus - a cross-sectional study. *Acta Odontol Scand*. 2019;77(8):592-9.
156. Yuan A, Woo SB. Adverse drug events in the oral cavity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2015;119(1):35-47.
157. Ness RA, Miller DD, Li W. The role of vitamin D in cancer prevention. *Chin J Nat Med*. 2015;13(7):481-97.
158. Adell R, Lekholm U, Rockler B, Branemark PI. A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. *Int J Oral Surg*. 1981;10(6):387-416.
159. Albrektsson T, Branemark PI, Hansson HA, Lindstrom J. Osseointegrated titanium implants. Requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man. *Acta Orthop Scand*. 1981;52(2):155-70.
160. Branemark PI, Hansson BO, Adell R, Breine U, Lindstrom J, Hallen O, et al. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. *Scand J Plast Reconstr Surg Suppl*. 1977;16:1-132.
161. Guillaume B. Dental implants: A review. *Morphologie*. 2016;100(331):189-98.
162. Bodic F, Hamel L, Lerouxel E, Basle MF, Chappard D. Bone loss and teeth. *Joint Bone Spine*. 2005;72(3):215-21.
163. Branemark PI. Osseointegration and its experimental background. *J Prosthet Dent*. 1983;50(3):399-410.
164. Grizon F, Aguado E, Hure G, Basle MF, Chappard D. Enhanced bone integration of implants with increased surface roughness: a long term study in the sheep. *J Dent*. 2002;30(5-6):195-203.
165. Becker W, Becker BE, Ricci A, Bahat O, Rosenberg E, Rose LF, et al. A prospective multicenter clinical trial comparing one- and two-stage titanium screw-shaped fixtures with one-stage plasma-sprayed solid-screw fixtures. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2000;2(3):159-65.
166. Chappard D, Aguado E, Hure G, Grizon F, Basle MF. The early remodeling phases around titanium implants: a histomorphometric assessment of bone quality in a 3- and 6-month study in sheep. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1999;14(2):189-96.
167. De Coster PJ, Marks LA, Martens LC, Huysseune A. Dental agenesis: genetic and clinical perspectives. *J Oral Pathol Med*. 2009;38(1):1-17.
168. Mokhtari S, Mokhtari S, Lotfi A. Christ-siemens-touraine syndrome: a case report and review of the literature. *Case Rep Dent*. 2012;2012:586418.
169. Bastone EB, Freer TJ, McNamara JR. Epidemiology of dental trauma: a review of the literature. *Aust Dent J*. 2000;45(1):2-9.

170. Bain CA, Moy PK. The association between the failure of dental implants and cigarette smoking. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1993;8(6):609-15.
171. Moy PK, Medina D, Shetty V, Aghaloo TL. Dental implant failure rates and associated risk factors. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2005;20(4):569-77.
172. Abrahamsson I, Berglundh T, Linder E, Lang NP, Lindhe J. Early bone formation adjacent to rough and turned endosseous implant surfaces. An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res*. 2004;15(4):381-92.
173. Albrektsson T, Jacobsson M. Bone-metal interface in osseointegration. *J Prosthet Dent*. 1987;57(5):597-607.
174. von Wilmsky C, Moest T, Nkenke E, Stelzle F, Schlegel KA. Implants in bone: part I. A current overview about tissue response, surface modifications and future perspectives. *Oral Maxillofac Surg*. 2014;18(3):243-57.
175. Maillet JM, Thierry S, Sverzut JM, Brodaty D. An unusual cause of acute abdominal pain after cardiac surgery: acute epiploic appendagitis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012;15(2):292-3.
176. Tuan RS. Role of adult stem/progenitor cells in osseointegration and implant loosening. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2011;26 Suppl:50-62; discussion 3-9.
177. Gruber R, Karreth F, Frommlet F, Fischer MB, Watzek G. Platelets are mitogenic for periosteum-derived cells. *J Orthop Res*. 2003;21(5):941-8.
178. Schlegel KA, Kloss FR, Kessler P, Schultze-Mosgau S, Nkenke E, Wiltfang J. Bone conditioning to enhance implant osseointegration: an experimental study in pigs. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2003;18(4):505-11.
179. Thorwarth M, Schlegel KA, Wiltfang J, Rupprecht S, Park JH. [Experimental pilot study on surface activation of implants with liposomal vectors]. *Mund Kiefer Gesichtschir*. 2004;8(4):250-5.
180. Kessler S, Kastler S, Mayr-Wohlfart U, Puhl W, Gunther KP. [Stimulation of primary osteoblast cultures with rh-TGF-beta, rh-bFGF, rh-BMP 2 and rx-BMP 4 in an in vitro model]. *Orthopade*. 2000;29(2):107-11.
181. Gruber R, Varga F, Fischer MB, Watzek G. Platelets stimulate proliferation of bone cells: involvement of platelet-derived growth factor, microparticles and membranes. *Clin Oral Implants Res*. 2002;13(5):529-35.
182. Arpornmaeklong P, Kochel M, Depprich R, Kubler NR, Wurzler KK. Influence of platelet-rich plasma (PRP) on osteogenic differentiation of rat bone marrow stromal cells. An in vitro study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2004;33(1):60-70.
183. Dragoo JL, Choi JY, Lieberman JR, Huang J, Zuk PA, Zhang J, et al. Bone induction by BMP-2 transduced stem cells derived from human fat. *J Orthop Res*. 2003;21(4):622-9.
184. Hoffmann A, Gross G. BMP signaling pathways in cartilage and bone formation. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2001;11(1-3):23-45.
185. Ripamonti U, Ramoshebi LN, Matsaba T, Tasker J, Crooks J, Teare J. Bone induction by BMPs/OPs and related family members in primates. *J Bone Joint Surg Am*. 2001;83-A Suppl 1(Pt 2):S116-27.
186. Schlegel KA, Donath K, Rupprecht S, Falk S, Zimmermann R, Felszeghy E, et al. De novo bone formation using bovine collagen and platelet-rich plasma. *Biomaterials*. 2004;25(23):5387-93.

187. Lieberman JR, Daluiski A, Einhorn TA. The role of growth factors in the repair of bone. *Biology and clinical applications*. *J Bone Joint Surg Am*. 2002;84-A(6):1032-44.
188. Wiltfang J, Kloss FR, Kessler P, Nkenke E, Schultze-Mosgau S, Zimmermann R, et al. Effects of platelet-rich plasma on bone healing in combination with autogenous bone and bone substitutes in critical-size defects. An animal experiment. *Clin Oral Implants Res*. 2004;15(2):187-93.
189. Davies JE. Understanding peri-implant endosseous healing. *J Dent Educ*. 2003;67(8):932-49.
190. Shin KY, Park KK, Moon SH, Yang IH, Choi HJ, Lee WS. Vitamin D deficiency adversely affects early post-operative functional outcomes after total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2017;25(11):3424-30.
191. Jansen JA, Haddad FS. High prevalence of vitamin D deficiency in elderly patients with advanced osteoarthritis scheduled for total knee replacement associated with poorer preoperative functional state. *Ann R Coll Surg Engl*. 2013;95(8):569-72.
192. Maniar RN, Patil AM, Maniar AR, Gangaraju B, Singh J. Effect of Preoperative Vitamin D Levels on Functional Performance after Total Knee Arthroplasty. *Clin Orthop Surg*. 2016;8(2):153-6.
193. Moon AS, Boudreau S, Mussell E, He JK, Brabston EW, Ponce BA, et al. Current concepts in vitamin D and orthopaedic surgery. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2019;105(2):375-82.
194. Lee A, Chan SK, Samy W, Chiu CH, Gin T. Effect of Hypovitaminosis D on Postoperative Pain Outcomes and Short-Term Health-Related Quality of Life After Knee Arthroplasty: A Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(42):e1812.
195. Nawabi DH, Chin KF, Keen RW, Haddad FS. Vitamin D deficiency in patients with osteoarthritis undergoing total hip replacement: a cause for concern? *J Bone Joint Surg Br*. 2010;92(4):496-9.
196. Unnanuntana A, Rebolledo BJ, Gladnick BP, Nguyen JT, Sculco TP, Cornell CN, et al. Does vitamin D status affect the attainment of in-hospital functional milestones after total hip arthroplasty? *J Arthroplasty*. 2012;27(3):482-9.
197. Unnanuntana A, Saleh A, Nguyen JT, Sculco TP, Cornell CN, Mancuso CA, et al. Low vitamin D status does not adversely affect short-term functional outcome after total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2013;28(2):315-22 e2.
198. Maier GS, Maus U, Lazovic D, Horas K, Roth KE, Kurth AA. Is there an association between low serum 25-OH-D levels and the length of hospital stay in orthopaedic patients after arthroplasty? *J Orthop Traumatol*. 2016;17(4):297-302.
199. Traven SA, Chiaramonti AM, Barfield WR, Kirkland PA, Demos HA, Schutte HD, et al. Fewer Complications Following Revision Hip and Knee Arthroplasty in Patients With Normal Vitamin D Levels. *J Arthroplasty*. 2017;32(9S):S193-S6.
200. Maier GS, Horas K, Seeger JB, Roth KE, Kurth AA, Maus U. Is there an association between periprosthetic joint infection and low vitamin D levels? *Int Orthop*. 2014;38(7):1499-504.
201. Hegde V, Dworsky EM, Stavrakis AI, Loftin AH, Zoller SD, Park HY, et al. Single-Dose, Preoperative Vitamin-D Supplementation Decreases Infection in a Mouse Model of Periprosthetic Joint Infection. *J Bone Joint Surg Am*. 2017;99(20):1737-44.

202. Apostu D, Lucaciu O, Lucaciu GD, Crisan B, Crisan L, Baciut M, et al. Systemic drugs that influence titanium implant osseointegration. *Drug Metab Rev.* 2017;49(1):92-104.
203. Fretwurst T, Buzanich G, Nahles S, Woelber JP, Riesemeier H, Nelson K. Metal elements in tissue with dental peri-implantitis: a pilot study. *Clin Oral Implants Res.* 2016;27(9):1178-86.
204. Isaia G, Giorgino R, Rini GB, Bevilacqua M, Maugeri D, Adami S. Prevalence of hypovitaminosis D in elderly women in Italy: clinical consequences and risk factors. *Osteoporos Int.* 2003;14(7):577-82.
205. Biondi P, Pepe J, Biamonte F, Occhiuto M, Parisi M, Demofonti C, et al. Oral calcidiol is a good form of vitamin D supplementation. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2017;14(2):207-8.
206. Brinker MR, O'Connor DP, Monla YT, Earthman TP. Metabolic and endocrine abnormalities in patients with nonunions. *J Orthop Trauma.* 2007;21(8):557-70.
207. Fu L, Tang T, Miao Y, Hao Y, Dai K. Effect of 1,25-dihydroxy vitamin D3 on fracture healing and bone remodeling in ovariectomized rat femora. *Bone.* 2009;44(5):893-8.