

Vitamin D and the occurrence and treatment of periodontitis – review of literature

Witamina D a występowanie i leczenie zapaleń przyzębia – przegląd piśmiennictwa

Magdalena Brzeska, Małgorzata Mazurek-Mochol, Elżbieta Dembowska

Zakład Periodontologii i Chorób Błony Śluzowej Jamy Ustnej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Polska
Department of Periodontology and Oral Diseases, Pomeranian Medical University in Szczecin, Poland
Head: dr hab. E. Dembowska, prof. nadzw. PUM

Abstract

Periodontal disease (periodontitis) is a multifactorial inflammatory disease that affects the tissues of the periodontium surrounding the teeth and is the leading cause of tooth loss in the elderly. There is evidence that the most active form of vitamin D, i.e. 1,25-hydroxyvitamin D (calcitriol) – an important factor affecting the endocrine function of the body – may affect the development of chronic inflammation in tissues. The papers presented in this review indicated a significant association between vitamin D in blood serum and parameters such as clinical attachment level (CAL), periodontal pocket depth (PD), and bleeding on probing (BOP). Moreover, both 25(OH)D and 1,25(OH)D decrease expression of IL-8, an important pro-inflammatory cytokine participating in the development of periodontitis. Studies on genetic polymorphisms of the vitamin D receptor-encoding gene (VDR) have shown an increased risk of chronic periodontitis (ChP) and a reduced risk of aggressive periodontitis (AgP) in patients inheriting specific genotypes. Research on the occurrence of the vitamin D binding protein (DBP) found that patients with generalized aggressive periodontitis have higher levels of DBP in serum, but lower levels of DBP in the gingival crevicular fluid. This paper presents scientific works discussing the decrease in pocket depth (PD), reduction of bleeding on probing (BOP), gingival index (GI), loss of clinical attachment level (CAL), and loss of the alveolar bone level (BL) following supplementation with vitamin D in specified doses.

Streszczenie

Zapalenie przyzębia (periodontitis) jest wieloczynnikową chorobą zapalną tkanek otaczających ząb oraz główną przyczyną utraty zębów u osób w podeszłym wieku. Witamina D jest w obecnych czasach obiektem licznych badań naukowych. Istnieją dowody na to, że jej najbardziej aktywna forma, 1,25-hydroksywitamina D (kalcytriol), jest ważnym czynnikiem wpływającym na funkcje endokrynne organizmu oraz może mieć wpływ na powstanie przewlekłego stanu zapalnego w tkankach. Badania przedstawione w pracy wykazały istotny związek poziomu witaminy D w surowicy krwi z wartościami parametrów przyzębia, takimi jak poziom utraty przyczepu łącznotkankowego (CAL), głębokość kieszonek przyzębnych (PD) oraz krwawienie podczas sondowania (BOP). Ponadto udowodniono, że zarówno forma 25(OH)D, jak i 1,25(OH)D powodują obniżenie ekspresji IL-8, będącej ważną cytokiną prozapalną, biorącą udział w powstaniu periodontitis. Wyniki badań genetycznych nad polimorfizmem genu kodującego receptor witaminy D (VDR) wykazały zwiększone ryzyko występowania przewlekłego zapalenia przyzębia (ChP) oraz zmniejszone ryzyko występowania agresywnego zapalenia przyzębia (AgP) u osób dziedziczących poszczególne genotypy. Badania nad występowaniem proteiny wiążącej witaminę D (DBP) wykazały, że pacjenci z uogólnionym agresywnym zapaleniem przyzębia mają wyższy poziom DBP w surowicy, ale niższy poziom DBP w płynie dziąsłowym. W prezentowanej publikacji przedstawiono wyniki badań wskazujących

KEYWORDS:

periodontitis, vitamin D, vitamin D receptor

HASŁA INDEKSOWE:

zapalenie przyzębia, witamina D, receptor witaminy D

Introduction

Periodontal disease (periodontitis) is a multifactorial inflammatory disease of tissues surrounding the teeth. It appears in two forms – as chronic or aggressive periodontitis. It is characterized by a loss of connective tissue attachment, destruction of periodontal ligament and alveolar bone. It is a major cause of tooth loss.¹ Recent studies have shown that periodontal disease is conditioned by the presence of bacteria. Other risk factors include smoking and genetic differentiation in many loci encoding cytokines (IL-1a, IL-1b, IL-6, TNF-a) and the vitamin D receptor (VDR). The destruction of tissue in periodontitis is dependent on the release of pro-inflammatory cytokines by the adjacent tissues and immune cells. This occurs in response to the presence of bacteria in the dental plaque, and its products and metabolites.

Vitamin D

Vitamin D is a secosteroid hormone thought to potentially reduce the risk of periodontal disease through three mechanisms: maintenance of oral bone health, anti-inflammatory and antimicrobial activity. It appears in two forms – as vitamins D2 (ergocalciferol) and D3 (cholecalciferol); the latter is produced by human skin following exposure to ultraviolet radiation formed through the photochemical reaction of 7-dehydrocholesterol. Only 15% of the available cholecalciferol is transformed into provitamin D. Both D2 and D3 forms can be supplied with food. They are metabolized in the liver and undergo transition to 25-hydroxyvitamin D, the main indicator of the level of vitamin D in the human body, with half-life of 15 days. The most active form of vitamin D is 1,25-hydroxyvitamin D (calcitriol), formed in the kidneys as a result of transformation with

na spływanie kieszonek przyzębnych (PD), zmniejszenie krwawienia podczas sondowania (BOP), wskaźnika dziąsłowego (GI), zmniejszenie poziomu utraty przyczepu łącznotkankowego (CAL) oraz poziomu utraty kości wyrostka zębodołowego (BL) po suplementacji witaminy D w określonych dawkach.

Wprowadzenie

Zapalenie przyzębia (periodontitis) jest wieloczynnikową chorobą zapalną tkanek otaczających zęb. Występuje w dwóch formach jako przewlekłe oraz agresywne zapalenie przyzębia. Charakteryzuje się utratą przyczepu łącznotkankowego, destrukcją więzadeł ozębnej oraz kości wyrostka zębodołowego i jest główną przyczyną utraty zębów.¹ Najnowsze badania dowodzą, że zapalenie przyzębia uwarunkowane są występowaniem bakterii, a czynnikami ryzyka są również palenie tytoniu oraz genetyczne zróżnicowanie w wielu loci genowych kodujących specyficzne cytokiny (IL-1a, IL-1b, IL-6, TNF-a) oraz receptor witaminy D (VDR). Destrukcja tkanek przyzębia uzależniona jest od uwolnienia przez sąsiadujące tkanki oraz komórki odpornościowe cytokin prozapalnych. Następuje to w odpowiedzi na obecność bakterii w płytce nazębnej oraz wytwarzane przez nie produkty i metabolity.

Ogólna charakterystyka witaminy D

Witamina D jest hormonem seko-steroidowym, który potencjalnie może mieć wpływ na występowanie zapalenia przyzębia za pośrednictwem trzech mechanizmów: utrzymania prawidłowego stanu kośćca jamy ustnej, działania przeciwzapalnego oraz przeciwbakteryjnego. Występuje w dwóch formach: jako witamina D2 (ergocalciferol) oraz D3 (cholecalciferol). Forma D3 jest cząsteczką produkowaną przez ludzką skórę po ekspozycji na promieniowanie ultrafioletowe. Powstaje ona poprzez fotochemiczną reakcję 7-dehydrocholesterolu. Jedynie 15% dostępnego cholecalciferolu zostaje przekształcone w witaminę D. Zarówno forma D2, jak i D3 są dostarczane wraz z pożywieniem. Obydwie formy są metabolizowane w wątrobie i ulegają transformacji do 25-hydroksywitaminy D, która jest głów-

25(OH)D-1 α -hydroxylase.² This transformation is regulated by parathyroid hormone, involved in the regulation of calcium and phosphate balance in the body. The half-life of calcitriol is about 4 to 6 hours. Some studies indicate that 25(OH)D-1 α -hydroxylase occurs not only in the kidney but is also detected in other tissues.³

1,25-hydroxyvitamin D is an important factor affecting endocrine functions such as regulation of bone metabolism, blood pressure and insulin secretion. Recent studies also emphasize its effect on the auto- and paracrine functions, such as inhibition of cell proliferation, enhancement of cell differentiation, and the regulation of the immune system and apoptosis.^{4,5} There are many studies demonstrating that calcitriol may influence the occurrence of chronic inflammation in tissues. The biological effects of vitamin D depend on the activation of vitamin D receptor (VDR), belonging to the family of nuclear receptors, as well as steroid hormone receptors and thyroid hormones.⁶ The gene-encoding VDR is located on chromosome 12 and has four polymorphic regions that are possible to detect by using restriction enzymes BsmI, ApaI, TaqI, and FokI.^{7,8} VDR is not only found in tissues associated with calcium and phosphate metabolism (bone, skin, kidney and intestine), but also in tissues belonging to the immune system.^{9,10}

Another important element for the activity of vitamin D is vitamin D binding protein (DBP). This protein is the major transporter protein for cholecalciferol, influencing the bioavailability of the molecule. This protein also has anti-inflammatory and immunomodulatory functions independent of vitamin D, such as coactivation of macrophages, increase of chemotactic activity of the proteins associated with the complement component C5, and the ability to connect with the surface of immunocompetent cells (e.g. neutrophils). It removes actins produced by necrotic cells, binds fatty acids and has an influence on bone metabolism.^{11,12}

Proper levels of vitamin 25(OH)D in serum of people living in central Europe are in the range of 30-50 ng/ml. Insufficient vitamin D is diagnosed when its level in serum is 21-29 ng/ml

nym wskaźnikiem poziomu witaminy D w organizmie człowieka, a jej okres półtrwania wynosi 15 dni. Najbardziej aktywną formą witaminy D jest 1,25-hydroksywitamina D (kalcytriol), która powstaje w nerkach w wyniku transformacji z udziałem 25(OH)D-1 α -hydroksylazy.² Powyższa przemiana jest regulowana przez parathormon, który odpowiada za gospodarkę wapniową i fosforanową. Okres półtrwania kalcytriolu wynosi od 4 do 6 godzin. Istnieją badania, które dowodzą, że 25(OH)D-1 α -hydroksylaza występuje nie tylko w nerkach, ale jest wykrywana również w innych tkankach.³

1,25-hydroksywitamina D jest ważnym czynnikiem wpływającym na funkcje endokrynne, takie jak regulacja metabolizmu kości, ciśnienia krwi oraz wydzielania insuliny. Najnowsze badania podkreślają również jej wpływ na funkcje auto- i parakrynne, takie jak inhibicja proliferacji komórek, wzmaganie różnicowania się komórek oraz regulacja układu odpornościowego i apoptozy.^{4,5} Istnieje wiele badań naukowych dowodzących, że kalcytriol może mieć wpływ na powstanie przewlekłego stanu zapalnego w tkankach. Efekty biologiczne witaminy D zależą od aktywacji receptora witaminy D (VDR – vitamin D receptor), należącego do rodziny receptorów jądrowych, podobnie jak receptory hormonów steroidowych i hormonów tarczycy.⁶ Gen kodujący VDR znajduje się na chromosomie 12 i posiada 4 regiony polimorficzne, wykrywane przy użyciu enzymów restrykcyjnych BsmI, ApaI, TaqI oraz FokI.^{7,8} VDR występuje nie tylko w tkankach związanych z gospodarką wapniowo-fosforanową (kościach, skórze, nerkach i jelicie), ale również w tkankach należących do układu odpornościowego.^{9,10}

Kolejnym ważnym elementem warunkującym działanie witaminy D jest proteina wiążąca witaminę D (DBP – vitamin D-binding protein). Proteina ta jest głównym białkiem transportującym cholekalcyferol, mającym wpływ na biodostępność cząsteczki. Białko to posiada również funkcje przeciwzapalne i immunomodulujące niezależne od witaminy D, takie jak koaktywacja makrofagów, zwiększanie chemotaktycznej aktywności białek związanych z komponentą C5 dopeł-

and deficiency requiring supplementation when less than 20 ng/ml. High calcitriol levels are in the range of 50-100 ng/ml, and toxic effects are observed above 200 ng/ml.¹³

As production of vitamin D depends on the exposure to sunlight and the level of cholecalciferol produced by the skin, the main health and nutrition organizations tend to recommend supplementation to prevent vitamin D deficiency. According to the Institute of Medicine of the National Academy of Sciences in the United States, adults 70 years of age are recommended to take 600 IU of vitamin D per day. The elderly (over 71 years) should take 800 IU of vitamin D daily. *Pludowski et al.*¹³ recommend supplementation at 800-2000 IU for adults of normal weight in the period from September to April, and the same dose throughout the whole year in patients with insufficient cutaneous production of vitamin, and in those over 65 years of age. The maximum daily dose that does not show symptoms of poisoning is 4000 IU/day.

The impact of vitamin D on periodontal tissues

There is evidence that vitamin D levels may inversely correlate with the occurrence of gingivitis and periodontitis. This thesis, however, is still the subject of numerous studies.

*Dietrich et al.*¹⁴ (2004) showed that the concentration of vitamin 25(OH)D₃ is significantly inversely associated with the loss of clinical attachment level (CAL) in women and men over 50 years of age. In that research, the research group of 11,202 patients aged 20 years and over was divided by gender and age. The difference in the loss of CAL among those with the highest and lowest levels of vitamin D₃ was 0.39 mm in men and 0.26 mm in women. No statistically significant differences were observed in people under the age of 50.

The subject of scientific interest is also the influence of vitamin 25(OH)D concentration on gingivitis. Research conducted on 6,700 participants aged 13 to over 90, who declared themselves non-smoking, showed a 20% lower incidence of bleeding on probing in those with the highest levels of vitamin D.¹⁵

niacza oraz możliwość łączenia z powierzchnią komórek immunokompetentnych (np. neutrofilii). Oprócz tego może usuwać aktywny wyprodukowane przez komórki martwicze, wiąże kwasy tłuszczowe i wpływa na metabolizm kości.^{11,12}

Prawidłowy poziom witaminy 25(OH)D w surowicy osób zamieszkujących Europę centralną mieści się w granicach 30-50 ng/ml. Niewystarczającą ilość witaminy D w organizmie rozpoznaje się, gdy poziom w surowicy wynosi 21-29 ng/ml, natomiast niedobór wymagający suplementacji – poniżej 20 ng/ml. Wysoki poziom kalcydiolu stwierdza się w zakresie 50-100 ng/ml. Za wartość toksyczną uważa się poziom 200 ng/ml.¹³

Ze względu na zależność produkcji witaminy D w organizmie od stopnia nasłonecznienia oraz od poziomu wytwarzanego przez skórę cholekalcyferolu, główne organizacje zajmujące się zdrowiem i odżywianiem zalecają jej suplementację. Według Instytutu Medycyny Narodowej Akademii Nauk w Stanach Zjednoczonych dorosłym do 70 roku życia zaleca się przyjmowanie 600 IU witaminy D dziennie. Osoby w podeszłym wieku (powyżej 71 roku życia) powinny przyjmować 800 IU witaminy D dziennie. *Pludowski i wsp.*¹³ zaleca suplementację w dawce 800-2000 IU dla osób dorosłych o normalnej masie ciała w okresie od września do kwietnia, oraz takiej samej dawki przez cały rok u osób, u których skórna produkcja witaminy może być niewystarczająca oraz u osób powyżej 65 roku życia. Maksymalna dobowo dawka nie powodująca objawów zatrucia to 4000 IU /dobę.

Wpływ witaminy D na tkanki przyzębia

Istnieją dowody na to, że poziom witaminy D może korelować z występowaniem zapaleń dziąseł i przyzębia. Powyższa teza jest jednak wciąż przedmiotem licznych badań.

Badania *Dietrich i wsp.*¹⁴ z 2004 roku dowodzą, że stężenie witaminy 25(OH)D₃ jest istotnie i odwrotnie proporcjonalnie powiązane z kliniczną utratą przyczepu łącznotkankowego (CAL) u kobiet i mężczyzn powyżej 50 roku życia. Badania były przeprowadzone na 11 202 pacjentach w wieku powyżej 20 roku życia. Grupa badawcza została podzielona ze względu na płeć i wiek. Różnica

Millen et al.¹⁶ (2013) demonstrated an inverse relation between the level of 25-hydroxyvitamin D and periodontitis among 92 postmenopausal women. The target concentration of 25(OH)D according to the authors was ≥ 50 nmol/L. Decreases in clinical attachment level (CAL) and the pocket depth (PD) were 33% lower in women with the aforementioned levels of vitamin D. The results based on analysis of the alveolar bone level and loss of teeth showed no correlation with vitamin D levels in serum.

Antonoglou et al.¹⁷ (2014) confirm the relationship between low levels of 1,25(OH)D and classification of patients to the periodontitis group. However, they found no evidence for a relationship between 25(OH)D and periodontitis. The study was based on a 55-person group of patients diagnosed with periodontitis and 30 control subjects.

The impact of vitamin D on the expression of pro-inflammatory interleukins

The latest studies focus on the effect of the two forms of vitamin D on the expression of interleukin 6 and 8, which are clearly the factors contributing to the occurrence of periodontitis. IL-6 may have a modulating effect on the cascade of inflammatory factors in chronic periodontitis. IL-8 is an important pro-inflammatory cytokine and chemokine, which is a chemotactic for example to polymorphonuclear leukocytes, influencing the initiation and course of periodontitis and secondarily periodontal tissue destruction.

Studies which combined human periodontal ligament cells (hPDLCs) with *Porphyromonas gingivalis* showed increased protein expression and mRNA determining production of both IL-6 and IL-8 compared to the control group, not exposed to the bacteria. Upon application of vitamin 1,25(OH)D on the probe, a decreased level of expression of IL-8 and IL-8 mRNA was noted. There was no effect of vitamin 1,25(OH)D on the expression of IL-6.¹⁸

Also Andrukhov et al.¹⁹ demonstrated that both 25(OH)D and 1,25(OH)D decreased the expression of IL-8 and MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1) by primary hPDLC

w poziomie CAL pomiędzy osobami z najwyższym i najniższym poziomem witaminy D3 wyniosła kolejno u mężczyzn i kobiet 0,39 oraz 0,26 mm. U osób w wieku poniżej 50 roku życia nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

Obiektem zainteresowania naukowców jest również wpływ stężenia witaminy 25(OH)D na zapalenie dziąseł. Badania przeprowadzone na 6700 uczestnikach w wieku od 13 do ponad 90 lat negujących palenie tytoniu wykazały 20% rzadsze występowanie krwawienia podczas sondowania u osób z najwyższym poziomem witaminy D.¹⁵

Badania Millen i wsp.¹⁶ z 2013 roku przeprowadzone wśród 92 kobiet w wieku pomenopausalnym wykazały związek pomiędzy poziomem 25-hydroksywitaminy D a zapaleniem przyzębia. Prawidłowe stężenie 25(OH)D według autorów wynosi ≥ 50 nmol/L. Poziom utraty przyczepu łącznotkankowego (CAL) oraz głębokość kieszonek przyzębnych (PD) były o 33% niższe u kobiet z prawidłowym poziomem witaminy D. Wyniki badania oparte na analizie wysokości grzbietu wyrostka zębodołowego oraz utraty zębów nie wykazały związku ze stężeniem witaminy D w surowicy.

W badaniach Antonoglou i wsp.¹⁷ w 2014 roku potwierdzono związek pomiędzy niskim poziomem 1,25(OH)D a zakwalifikowaniem chorego do grupy z zapaleniem przyzębia. Nie wykazano jednak związku pomiędzy 25(OH)D a periodontitis. Badania oparte były na 55-osobowej grupie pacjentów z rozpoznaniem zapaleniem przyzębia oraz 30-osobowej grupie kontrolnej.

Wpływ witaminy D na ekspresję interleukin prozapalnych

Przedmiotem najnowszych badań^{18,19} jest wpływ obydwu form witaminy D na ekspresję interleukiny 6 i 8, będących niewątpliwie czynnikami sprzyjającymi występowaniu i progresji periodontitis. IL-6 może wpływać modulująco na kaskadę czynników zapalnych przewlekłego zapalenia przyzębia. IL-8 jest ważną prozapalną cytokiną i chemokiną, która może działać chemotaktycznie, np. na leukocyty wielojądrzaste, wpływając na powstanie i przebieg periodontitis i wtórnie destrukcji tkanek przyzębia.

cells and identified no significant effect on the expression of IL-6.

Genetic factors on the metabolism of vitamin D

Karasneh et al.²⁰ (2013) studied the impact of VDR receptor-encoding gene polymorphism on the development of chronic and aggressive periodontitis. The study was based on a group of 99 patients with chronic periodontitis, 63 patients with aggressive periodontitis and 126 control subjects. The results showed an increased risk of chronic periodontitis in patients with inherited genotypes BsmI bb and ApaI aa. The same patients had a reduced risk of aggressive periodontitis.

Deng et al.²¹ conducted a meta-analysis that showed that the reduced frequency of BsmI bb genotype and increased frequency of ApaI AA and TaqI TT genotype are associated with the occurrence of chronic periodontitis, but they did not find any association with the occurrence of aggressive periodontitis.

Meta-analysis carried out by Chen et al.²² proved that the TaqI TT genotype was associated with the occurrence of chronic periodontitis in Asian patients, but did not confirm a similar relationship in Caucasians. Other polymorphisms showed no statistically significant relationship to the occurrence of chronic or aggressive periodontitis, either in Asian or Caucasian patients.

Vitamin D binding protein (DBP)

A study by Zhang et al.²³ explored the level of vitamin D binding protein (DBP) in gingival crevicular fluid and serum of patients with generalized aggressive periodontitis (GAgP) compared to the controls, and confirmed a relationship between DBP and GAgP. They took into consideration clinical parameters such as: probing depth, bleeding index, and clinical attachment level (CAL). The results showed that patients with generalized aggressive periodontitis had higher plasma DBP levels.

The impact of vitamin D supplementation on the course of periodontitis treatment

Synthesis of vitamin D in the body depends

Badania, w których połączono ludzkie komórki więzadła przyzębnego (hPDLCS – human periodontal ligament cells) z *Porphyromonas gingivalis* wykazały podwyższoną ekspresję protein oraz mRNA warunkujących produkcję zarówno IL-6, jak i IL-8 w porównaniu do grupy kontrolnej bez kontaktu z bakterią. Po zadziałaniu na preparat witaminą 1,25(OH)D występowało obniżenie poziomu ekspresji białka IL-8 oraz mRNA IL-8. Nie wykazano natomiast wpływu witaminy 1,25(OH)D na ekspresję IL-6.¹⁸

Również Andrukhov i wsp.¹⁹ dowiedli, że zarówno forma 25(OH)D, jak i 1,25(OH)D powodują obniżenie ekspresji IL-8 oraz MCP-1 (monocyte chemotactic protein – 1) przez komórki hPDLCS oraz zaznaczyli brak znaczącego wpływu na ekspresję IL-6.

Uwarunkowania genetyczne metabolizmu witaminy D

Badania Karasneh i wsp.²⁰ z 2013 roku zajmowały się badaniem wpływu polimorfizmu genu kodującego receptor VDR na wystąpienie przewlekłego i agresywnego zapalenia przyzębia. Badania opierały się na grupie 99 pacjentów z przewlekłym zapaleniem przyzębia i 63 pacjentów z agresywnym zapaleniem przyzębia oraz 126-osobowej grupie kontrolnej. Wyniki wskazywały na zwiększone ryzyko wystąpienia przewlekłego zapalenia przyzębia u pacjentów dziedziczących genotyp BsmI bb oraz ApaI aa. U tych samych pacjentów stwierdzono zmniejszone ryzyko wystąpienia agresywnego zapalenia przyzębia.

Deng i wsp.²¹ przeprowadzili metaanalizę dowodzącą, że zmniejszona częstotliwość występowania genotypu BsmI bb, oraz zwiększona częstotliwość genotypu AA ApaI oraz TT TaqI są powiązane z wystąpieniem przewlekłego zapalenia przyzębia, ale nie znaleźli oni związku z wystąpieniem agresywnego zapalenia przyzębia.

Metaanaliza przeprowadzona przez Chen i wsp.²² dowiodła, że genotyp TT TaqI był związany z wystąpieniem przewlekłego zapalenia przyzębia u osób rasy azjatyckiej, natomiast nie potwierdzono podobnego związku u osób rasy kaukaskiej. Pozostałe polimorfizmy nie wykazały statystycznie istotnych powiązań z wystąpie-

on a number of factors such as environmental conditions (location, pollution), local factors (length and time of exposure to sunlight), and genetics. However, even in countries with year-round insolation, vitamin D deficiency in the serum of adults and postmenopausal is frequently observed. Studies on an Indian population showed a significant effect of vitamin D supplementation (at a dose of 250 IU/day) and calcium (500 mg/day) on the result of non-surgical treatment of periodontal disease. The results were compared over a three-month interval in terms of gingival index (GI), simplified OHI, and bone density, assessed by panoramic x-ray.²⁴

The results of that study confirm the results obtained a few years earlier by Miley et al.,²⁵ showing a decrease in pocket depth (PD), reductions in bleeding on probing (BOP), gingival index (GI), clinical attachment level (CAL), and alveolar bone level (BL), after supplementation of vitamin D (≥ 400 IU/day) and calcium ($\geq 1,000$ mg/day) over a period of 18 months.

Research carried out by Garcia et al. in 2011²⁶ showed a statistically significant improvement in periodontal status after six months of supplementation of vitamin D and calcium but showed no significant difference after 12 months.²⁶ The percentage differences in periodontal parameters between the group receiving supplementation and not receiving supplementation on the measurement of CAL and PD were 11.51% and 7.03% at the baseline, and 22.84% and 16.32% after 6 months, respectively. The differences after a year of supplementation were 13.02% for CAL and 12.08% for PD.

Conclusion

This current review of literature demonstrates great interest in the effects of vitamin D on the health of periodontal tissues. It is not insignificant that 20% less BOP is found in people with the highest level of vitamin D in serum. Recent studies reported a vitamin D-induced reduction in expression of IL-8 and IL-6, important proinflammatory cytokines present in periodontitis. Analysis of the polymorphisms of the VDR receptor-encoding gene stressed the increased risk of developing

niem przewlekłego, jak i agresywnego zapalenia przyzębia, zarówno u osób rasy azjatyckiej, jak i kaukaskiej.

Proteina wiążąca witaminę D (Vitamin D binding protein – DBP)

Badania Zhang i wsp.²³ miały na celu zbadanie poziomu proteiny wiążącej witaminę D (DBP) w surowicy oraz płynie dziąsłowym u pacjentów z uogólnionym agresywnym zapaleniem przyzębia (GAgP) w porównaniu do grupy kontrolnej i potwierdzenie związku pomiędzy DBP a GAgP. Pod uwagę brane były takie kliniczne parametry, jak: głębokość kieszonek przyzębnych, wskaźnik krwawienia i utrata poziomu przyczepu łącznotkankowego (CAL). Wyniki wykazały, że pacjenci z uogólnionym agresywnym zapaleniem przyzębia mają wyższy poziom DBP w surowicy, ale niższy poziom DBP w płynie dziąsłowym.

Wpływ suplementacji witaminy D na przebieg leczenia zapalenia przyzębia

Synteza witaminy D w ciele człowieka jest uzależniona od wielu czynników, są to uwarunkowania środowiskowe (lokalizacja, zanieczyszczenie), czynniki lokalne (długość i czas ekspozycji na światło słoneczne) oraz genetyczne. Niemniej jednak nawet w krajach całorocznego nasłonecznienia stwierdza się często występujący niedobór witaminy D w surowicy u osób dorosłych i w wieku pomenopauzalnym. Badania przeprowadzone wśród populacji indyjskiej wykazały istotny wpływ suplementacji witaminy D (w dawce 250 IU/dzień) i wapnia (500 mg/dzień) na wynik niechirurgicznego leczenia choroby przyzębia. Wyniki zostały porównane w odstępie trzech miesięcy pod względem wskaźnika dziąsłowego GI, uproszczonego wskaźnika OHI oraz gęstości kości ocenianej na zdjęciu pantomograficznym.²⁴

Powyższe badania potwierdziły wyniki uzyskane kilka lat wcześniej przez Miley i wsp.²⁵ wykazujące spłylenie kieszonek przyzębnych (PD), zmniejszenie krwawienia podczas sondowania (BOP), wskaźnika dziąsłowego (GI), poziomu utraty przyczepu łącznotkankowego (CAL) oraz poziomu utraty kości wyrostka zębodołowe-

chronic periodontal disease in those who inherited specific genotypes. Because of the continuously frequently occurring deficiency of vitamin D in the serum of adults, both diagnostic and therapeutic procedure should consider the need for vitamin D supplementation in patients diagnosed with periodontitis. In conclusion, although the inverse relationship between the metabolism of vitamin D and the occurrence of periodontal disease is confirmed in various studies, further research into the mechanisms of this relation is required.

go (BL) po suplementacji witaminy D w dawce ≥ 400 UI/dzień oraz wapnia w dawce ≥ 1000 mg/dzień przez okres ponad 18 miesięcy.

Badania przeprowadzone przez Garcia i wsp. w 2011 r.²⁶ wykazały istotną statystycznie poprawę stanu przyzębia po półrocznej suplementacji witaminy D i wapnia, natomiast nie wykazały znaczącej różnicy po 12 miesiącach. Procentowe różnice parametrów przyzębia między grupą przyjmującą suplementację a nieprzyjmującą suplementacji dotyczące pomiaru CAL i PD wynosiły kolejno 11,51% oraz 7,03% na początku badania oraz 22,84% i 16,32% po 6 miesiącach. Różnice po rocznym przyjmowaniu preparatów witaminy D i wapnia wynosiły 13,02% dla CAL oraz 12,08% dla PD.

Podsumowanie

Przegląd piśmiennictwa wskazuje na duże zainteresowanie tematyką wpływu witaminy D na zdrowie tkanek przyzębia. Nie bez znaczenia jest również mniejszy o 20% BOP u osób z najwyższym poziomem witaminy D w surowicy. Najnowsze badania zwracają uwagę na fakt obniżenia ekspresji IL-8 i IL-6, które są ważnymi cytokinami prozapalnymi występującymi w zapaleniu przyzębia. Analiza polimorfizmu genu kodującego receptor VDR podkreśliła występowanie zwiększonego ryzyka zachorowania na przewlekłe zapalenie przyzębia u osób dziedziczących poszczególne genotypy. Z powodu wciąż często występującego niedoboru witaminy D w surowicy ludzi dorosłych należy w postępowaniu zarówno diagnostycznym, jak i leczniczym wziąć pod uwagę konieczność suplementacji witaminy D u osób z rozpoznaniem periodontitis. Reasumując można stwierdzić, że związek pomiędzy metabolizmem witaminy D a występowaniem zapalenia przyzębia jest potwierdzony, jednak wymaga przeprowadzenia dalszych badań naukowych.

References

1. Phipps KR, Stevens VJ: Relative contribution of caries and periodontal disease in adult tooth loss for an HMO dental population. *J Public Health Dent* 1995; 55: 250-252.
2. Bikle DD: Vitamin D and bone. *Curr Osteoporosis Rep* 2012; 10: 151-159.
3. Jones G: Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 582S-586S.
4. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E: Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289: F8-28.
5. D'Ambrosio D, Cippitelli M, Cocciolo MG, Mazzeo D, Di Lucia P, Lang R, et al.: Inhibition of IL-12 production by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. Involvement of NF-kappaB downregulation in transcriptional repression of the p40 gene. *J Clin Invest* 1998; 101: 252-262.
6. Haussler MR, Whitfield GK, Haussler CA, Hsieh JC, Thompson PD, Selznick SH, et al.: The nuclear vitamin D receptor: biological and molecular regulatory properties revealed. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 325-349.
7. Morrison NA, Yeoman R, Kelly PJ, Eisman JA: Contribution of trans-acting factor alleles to normal physiological variability: vitamin D receptor gene polymorphism and circulating osteocalcin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 6665-6669.
8. Hustmyer FG, DeLuca HF, Peacock M: ApaI, BsmI, EcoRV and TaqI polymorphisms at the human vitamin D receptor gene locus in Caucasians, blacks and Asians. *Hum Mol Genet* 1993; 2: 487.
9. Zehnder D, Bland R, Williams MC, McNinch RW, Howie AJ, Stewart PM, et al.: Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin d(3)-1 alpha-hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 888-894.
10. D. Bikle: Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 26-34.
11. Verstuyf A, Carmeliet G, Bouillon R, Mathieu C: Vitamin D: a pleiotropic hormone. *Kidney Int* 2010; 78: 140-145.
12. Speckaert M, Huang G, Delanghe JR, Taes YE: Biological and clinical aspects of the vitamin D binding protein (Gc-globulin) and its polymorphism. *Clin Chim Acta* 2006; 372: 33-42.
13. Phudowski P, Karczarewicz E, Bayer M, Carter G, Chlebna-Sokół D, Czech-Kowalska J, et al.: Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol* 2013; 64: 319-327.
14. 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: 108-113.
15. Dietrich T, Nunn M, Dawson-Hughes B, Bischoff-Ferrari HA: Association between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and gingival inflammation. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 575-580.
16. Millen AE, Hovey KM, LaMonte MJ, Swanson M, Andrews CA, Kluczynski MA, et al.: Plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and periodontal disease in postmenopausal women. *J Periodontol* 2013; 84: 1243-1256.
17. Antonoglou GN, Knuuttila M, Niemela O, Raunio T, Karttunen R, Vainio O et al.: Low serum level of 1,25(OH)₂D is associated with chronic Periodontitis. *J Periodontol Res* 2015; 50: 274-280.
18. Tang X, Pan Y, Zhao Y: Vitamin D inhibits the expression of interleukin-8 in human periodontal ligament cells stimulated with Porphyromonas gingivalis. *Arch Oral Biol* 2013; 58: 397-407.
19. Andrukhov O, Andrukhova O, Hulan U, Tang Y, Bantleon HP, Rausch-Fan X: Both 25-Hydroxyvitamin-D₃ and 1,25-Dihydroxyvitamin-D₃ Reduces Inflammatory Response in Human Periodontal Ligament Cells. *PLoS One* 2014; 9: e90301.
20. Karasneh JA, Ababneh KT, Taha AH, Al-Abbadi MS, Marzouka NS, Jaradat SM, et al.: Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with chronic and aggressive periodontitis in Jordanian patients. *Eur J Oral Sci* 2013; 121: 551-558.
21. Deng H, Liu F, Pan Y, Jin X, Wang H, Cao J: BsmI, TaqI, ApaI, and FokI polymorphisms in the vitamin D receptor gene and periodontitis: a meta-analysis of 15 studies including 1338 cases and 1302 controls. *J Clin Periodontol* 2011; 38: 199-207.
22. Chen LL, Li H, Zhang PP, Wang SM: Association between vitamin D receptor polymorphisms and periodontitis: a meta-analysis. *J Periodontol* 2012; 83: 1095-1103.
23. Zhang X, Meng H, Sun X, Xu L, Zhang L, Shi D, et al.: Elevation of vitamin D-binding protein

- levels in the plasma of patients with generalized aggressive Periodontitis. *J Periodont Res* 2013; 48: 74-79.
24. *Perayil J, Menon KS, Kurup S, Thomas AE, Fenol A, Vylloppillil R, et al.*: Influence of Vitamin D & Calcium Supplementation in the Management of Periodontitis. *J Clin Diagn Res* 2015; 9: ZC35-8.
25. *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: 1433-1439.
26. *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: 25-32.

Address: 70-111 Szczecin, al. Powstańców Wlkp. 72 blok XVIII
Tel.: +4891 4661745
e-mail: malgorzata.mazurek@poczta.onet.pl

Received: 23rd September 2016

Accepted: 3rd January 2017