

L'importanza della vitamina D in odontoiatria: rassegna della letteratura

The role of vitamin D in dentistry: a literature overview

Ricevuto il 6 novembre 2024
Accettato il 13 febbraio 2024

*Autore di riferimento
Luigi Checchi
luigi.checchi@unibo.it

Vittorio Checchi¹
Erica Morsut²
Gianmarco Imperiali³
Luigi Checchi^{3*}

¹Dipartimento Chirurgico, Medico, Odontoiatrico e di Scienze Morfologiche, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena
²Oraltec S.r.l., Firenze
³Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi di Bologna, Bologna
⁴Professore Ordinario F.R. di Parodontologia e Implantologia, Università degli Studi di Bologna, Bologna

RIASSUNTO

OBIETTIVI

Sempre più diffusamente si parla di vitamina D (vit. D) e del suo contributo nel mantenere un'adeguata mineralizzazione dello scheletro osseo attraverso il controllo delle concentrazioni sieriche di calcio e fosforo, nonché del suo supporto al sistema immunitario, ma sono rari e poco valutati gli studi riportanti i suoi effetti sulle ossa mascellari umane e sulla prevenzione di parodontiti e perimplantiti. In questa rassegna della letteratura vengono evidenziati i percorsi ormonali e paracrini, le fonti di derivazione della vit. D, i relativi ma complicati passaggi metabolici e le sue

funzioni, specie come prevenzione sia in implantologia che in parodontologia.

MATERIALI E METODI

In questa rassegna della letteratura è stata condotta una revisione della letteratura nazionale ed internazionale sull'argomento, sono stati raccolti i dati scientifici pubblicati fino ad oggi e descritte le caratteristiche, le funzioni e l'utilità clinica dell'assunzione di vitamina D nel contesto parodontale ed implantare.

RISULTATI E CONCLUSIONI

La vitamina D nell'uomo viene introdotta attraverso il cibo (20% del

fabbisogno), dove si trova sotto forma di D2 o anche D3, e dalla cute stimolata dai raggi solari ultravioletti sottoforma di D3, in misura pari all'80% del fabbisogno. La vitamina D3 è quella più efficace nel generare gli effetti biologici. Dopo essere stata introdotta, la vit. D3 va al fegato dove viene trasformata in calcidiolo, di cui è possibile misurare la concentrazione ematica, e in questa forma, stoccata. Al bisogno viene prelevata ed inviata ai reni dove si trasforma in calcitriolo che è la forma biologicamente attiva. Quindi la vit. D nel nostro organismo è presente contemporaneamente almeno in 4 forme: la D2, il colecalciferolo (o D3), il calcidiolo

(valutabile attraverso il dosaggio plasmatico) ed il calcitriolo (forma questa biologicamente attiva).

SIGNIFICATO CLINICO

Il ruolo della Vitamina D nella terapia chirurgica orale sta emergendo con alcune evidenze scientifiche che delineano un ruolo importante, sia pure come co-fattore, nel successo implantare e parodontale.

PAROLE CHIAVE

- Vitamina D
- Prevenzione
- Parodontite
- Implantologia
- Perimplantite

ABSTRACT

OBJECTIVES

Vitamin D is increasingly recognized for its role in maintaining adequate bone mineralization

through the regulation of serum calcium and phosphorus levels, as well as for its support of the immune system. However, stud-

ies reporting its effects on human jaw bones and on the prevention of periodontitis and peri-implantitis are rare and

poorly evaluated. This literature overview highlights the hormonal and paracrine pathways of vitamin D, its sources of derivation,

its complex metabolic processes, and its functions, particularly in the prevention of bone loss in implantology and periodontology.

MATERIALS AND METHODS

This manuscript is a literature overview of the national and international literature on this topic; the scientific data published to date have been collected, and the characteristics, function and clinical utility for vitamin D consumption

in periodontology and implant dentistry have been analyzed.

RESULTS AND CONCLUSIONS

In humans, vitamin D is introduced through diet (accounting for 20% of the requirement), where it is found in the form of D2 or D3, and from the skin, stimulated by ultraviolet solar rays, in the form of D3, in an amount equal to 80% of the requirement. Vitamin D3 is the most effective in producing biological effects. After

being introduced, vit. D3 goes to the liver where is converted into calcidiol, whose blood concentration can be measured and stored in this form. When needed, it is transported to the kidneys, where it is converted into calcitriol, which is the biologically active form. Therefore, vitamin D in the body is simultaneously present in at least four forms: D2, cholecalciferol (D3), calcidiol (measurable through plasma levels), and calcitriol (the biologically active form).

CLINICAL SIGNIFICANCE

Emerging scientific evidence suggests that vitamin D plays a significant role, although as a co-factor, in the success of implant and periodontal therapies.

KEY WORDS

- Vitamin D
- Prevention
- Periodontitis
- Implantology
- Peri-implantitis

1. INTRODUZIONE

Le vitamine sono un insieme molto eterogeneo di sostanze chimiche normalmente necessarie in minime quantità, denominati anche micronutrienti, e sono indispensabili per le fondamentali funzioni dell'organismo nel quale regolano il metabolismo, la crescita, le divisioni cellulari, l'azione antiossidante, la visione oculare e la risposta immunitaria. Esse devono essere assunte obbligatoriamente attraverso la dieta, con l'eccezione della vit. D e della niacina^{1,2,3} e si dividono, in base alla loro solubilità, in liposolubili (A D E K) e idrosolubili (complesso B e C)¹.

2. LA VITAMINA D

Vitamina D: funzione ormonale e funzione paracrina

Con il termine di vitamina D si intende un gruppo di pro-ormoni liposolubili che include cinque diverse forme: D1, D2, D3, D4 e la vitamina D5. La struttura chimica di entrambe queste cinque forme è quella tipica degli steroidi^{1,2}.

Le principali forme di vitamina D in natura sono rappresentate dalla vitamina D2 di origine vegetale e dalla D3 di origine animale. Il suo ruolo principale è quello di

mantenere un'adeguata mineralizzazione dello scheletro attraverso il controllo delle concentrazioni sieriche di calcio e fosforo³. Alla vitamina D viene attribuita una duplice funzione, quella ormonale e quella paracrina (cioè di raggiungere il tessuto bersaglio tramite il liquido extra cellulare). L'attività ormonale, che è simile a quella di un ormone steroideo, compresa la capacità di interagire con il DNA, agisce nell'assorbimento intestinale di calcio e fosforo e conseguentemente nella mineralizzazione dell'osso. L'attività paracrina invece coinvolge molti altri meccanismi, tra i quali la protezione immunitaria, le malattie cardiovascolari ed alcuni tipi di neoplasie^{1,2}, nonché la regolazione dell'espressione genica (3000 geni del genoma umano interagiscono con la vit. D)⁴.

Pro ormone o vitamina?

La vitamina D è quindi un pro-ormone di tipo steroideo che non solo viene assorbito attraverso l'alimentazione (20%) ma è anche sintetizzato direttamente dalla pelle sotto l'influenza dei raggi UV (80%)³.

Di conseguenza, la luce del sole non è strettamente necessaria in quanto è stato ampiamente dimostrato come i raggi UV riescano a penetrare attraverso le nubi come

anche attraverso vestiti leggeri. Questa capacità la distingue nettamente dalle altre vitamine, rendendola essenziale non solo per il benessere generale dell'individuo, ma anche per processi specifici, come la regolazione dell'omeostasi minerale, il supporto all'osteointegrazione degli impianti dentali e, indirettamente, il mantenimento della salute del parodonto, rinforzando il sistema immunitario. La sua funzione va ben oltre il tradizionale concetto di vitamina, sottolineando il suo ruolo cruciale nelle dinamiche della salute sistemica ed orale^{3,4}.

Fonti di vitamina D

I livelli plasmatici di vitamina D derivano principalmente da due fonti. La prima è endogena (ovvero cutanea) che viene stimolata dai raggi solari e partecipa per l'80% del fabbisogno; la seconda è alimentare, che garantisce il restante 20%⁵.

La formazione cutanea della vitamina D3 sotto l'influenza dell'esposizione solare è piuttosto rapida ed avviene entro poche ore. Il grado di pigmentazione dell'epidermide, l'intensità dell'esposizione solare (legato al numero di fotoni UVB-) e l'utilizzo di creme protettive, sono correlati con il tempo richiesto per raggiungere il massimo livello di concentrazione plasmatica. Quan-

do viene raggiunto un livello massimo di vitamina D, interviene un processo chiamato fotolisi, che scompone la vitamina in eccesso. Questo meccanismo protegge l'organismo, impedendo una sintesi eccessiva di vitamina D dovuta ad un'esposizione prolungata alla luce del sole^{1,2}.

La vitamina D di origine alimentare comprende due forme: la vitamina D2 (ergocalciferolo), sintetizzata fotochimicamente nelle piante, e la vitamina D3 (colecalfiferolo) di origine animale. Le due forme condividono un'elevata somiglianza strutturale³.

Esistono però differenze fra la D2 e la D3 nella loro affinità di legame con il trasportatore plasmatico, con la proteina legante la vitamina D (VDBP) e nella capacità di produrre effetti biologici dato dalla maggiore affinità della vitamina D3⁶. Questa è più stabile durante i processi di attivazione e metabolismo e rappresenta a tutti gli effetti la forma più abbondante, visto che la produzione endogena copre l'80% del fabbisogno. Tutto questo si traduce in una maggior efficacia della D3 nel mantenere livelli plasmatici ottimali² e rappresenta anche il motivo per cui si fa sempre riferimento ad essa, trascurando, di fatto, il contributo portato dalla vitamina D2 (10% circa di quel 20% di origine alimentare).

La vitamina D3, prodotta dalla cute o introdotta con la dieta, e la vitamina D2 introdotta con la dieta, seguono un percorso metabolico parallelo simile che le trasforma da una forma inattiva ad una forma attiva, permettendo di espletare le funzioni biologiche tramite meccanismi d'azione genomici e non⁷.

Passaggi metabolici della vitamina D

Nel descrivere i passaggi metabolici principali verrà fatto riferimento al solo colecalfiferolo (D3), ricordando però che lo stesso vale per la D2 (fig. 1).

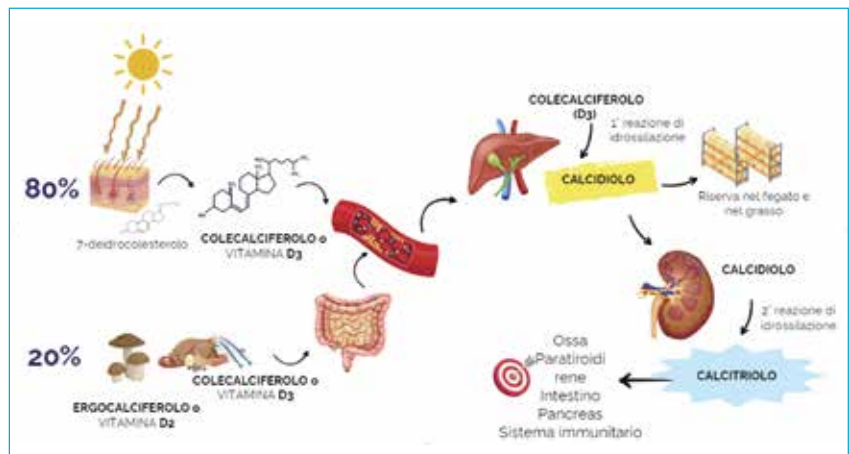


Fig. 1 Vie metaboliche di attivazione della vitamina D

Ecco i passaggi principali:

- 1. Assorbimento.** Il colecalfiferolo (o vit. D3) viene assorbito per via alimentare nell'intestino tenue. Questo assorbimento è facilitato, visto il carattere liposolubile, dalla presenza di grassi nella dieta¹⁻³.
- 2. Trasporto al fegato e successiva idrossilazione.** Dopo l'assorbimento, la vitamina D3 entra nel flusso sanguigno tramite i vasi linfatici e viene trasportata al fegato legata alle proteine trasportatrici chiamate Vitamin D-binding protein (VDBP). Nel fegato subisce una reazione di idrossilazione catalizzata dall'enzima 25-idrossilasi e questo processo converte il colecalfiferolo (D3) in 25-idrossicolecalfiferolo, noto anche come calcidiolo. Il calcidiolo è la forma in cui la vitamina D viene poi immagazzinata nel tessuto adiposo e nel muscolo scheletrico e utilizzato al bisogno. Il calcidiolo rappresenta il principale indicatore dello stato di vitamina D nell'organismo. Leggere il valore di vit. D sul referto di laboratorio significa aver misurato la concentrazione di calcidiolo e non della vitamina D attiva¹⁻³.

- 3. Trasporto ai reni e seconda idrossilazione.** In caso di necessità, il calcidiolo viene trasportato ai reni dove va incontro ad una seconda idrossilazione. L'enzima 1-alfa-idrossilasi converte il calcidiolo in un metabolita super-attivo, il calcitriolo. Questa è la molecola biologicamente attiva che svolge l'importante lavoro della vitamina D, come per esempio la regolazione dei livelli di calcio e fosforo nell'organismo, la salute ossea e quella del sistema immunitario. Il calcitriolo è circa mille volte più attivo della forma immagazzinata e, una volta prodotto, sopravvive solo per 6-8 ore⁸. La vitamina D immagazzinata nell'organismo ha una durata maggiore, alcune decine di giorni. Questa riserva tende a ridursi in modo significativo durante l'inverno, quando l'esposizione alla luce solare è limitata e la produzione ridotta^{2,3}.

Funzioni della vitamina D

La funzione canonica della vitamina D è quella di regolare l'assorbimento del calcio a livello intestinale attraverso un meccanismo di trasporto attivo mediato dalla calbindina, la cui azione è quella di facilitare il passaggio del calcio dal lume intestinale al sangue⁹.

Analoga azione viene svolta sulle cellule epiteliali dei tubuli renali distali e corticali. Queste cellule possiedono recettori per il calcitriolo. Quando il calcitriolo si lega a questi recettori stimola l'espressione di proteine trasportatrici di calcio sulla membrana apicale delle cellule epiteliali dei tubuli renali. Le proteine trasportatrici consentono al calcio di attraversare la membrana cellulare e di essere riassorbito dalle cellule e successivamente rilasciato nella circolazione sanguigna. Questo processo di riassorbimento del calcio aiuta a mantenere i livelli di calcio nel sangue entro limiti appropriati^[10].

Il range di normalità della concentrazione sierica di calcio totale è molto ristretto, compreso tra 8.8 e 10.4 mg/dL e per questo necessita di una regolazione assai raffinata che si avvale di altri 2 fattori oltre alla vitamina D: il paratormone (PTH) e la calcitonina.

Il PTH secreto dalle paratiroidi è, assieme alla vitamina D ed alla calcitonina, il principale responsabile dell'omeostasi del calcio, o della regolazione continua delle concentrazioni plasmatiche di questo catione. Le cellule paratiroidi sono sensibili alla diminuzione del calcio sierico e, in risposta, aumentano il rilascio di paratormone preformato nella circolazione. Il paratormone, nell'arco di alcuni minuti, influenza l'attivazione renale del calcidiolo a calcitriolo, aumentando quindi l'assorbimento intestinale del calcio assunto con la dieta ed il suo riassorbimento renale (azione indiretta).

^[11] Aumenti protratti della secrezione di paratormone provocano inoltre un riassorbimento osseo attraverso l'inibizione della funzione osteoblastica e la promozione dell'attività osteoclastica con l'obiettivo di riportare i parametri plasmatici dello ione bivalente entro la norma (azione diretta) (fig. 2).

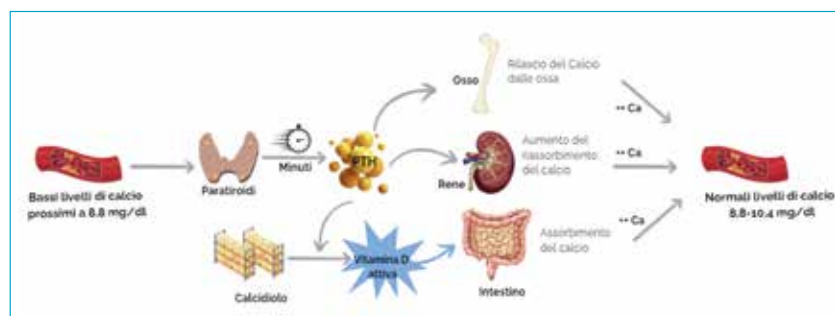


Fig. 2 Controllo dell'omeostasi del calcio

Diversamente la calcitonina, ormone secreto dalla tiroide in risposta all'ipercalcemia, lavora di fatto ad una riduzione della calcemia sopprimendo l'azione sugli osteoclasti: aumenta quindi la captazione cellulare del calcio, favorendo la formazione di tessuto osseo e l'escrezione renale dello ione bivalente^[12].

In sintesi, la vitamina D favorisce l'assorbimento intestinale del calcio, mentre la calcitonina ne aumenta la captazione cellulare e l'escrezione renale. Il paratormone invece agisce direttamente sul tessuto osseo, spostando il calcio dalle ossa al sangue, stimola i depositi di vit. D immagazzinati nel tessuto adiposo e attiva la vitamina D determinando un assorbimento intestinale del Ca ed un aumento della sua disponibilità nell'organismo. Il rene a questo punto riequilibra gli eventuali eccessi di Ca, riassorbendolo, e stimola la sintesi della forma attiva di vitamina D^[11].

Per un assorbimento ottimale del calcio, i livelli sierici di vitamina D devono essere almeno 30 ng/mL, perché al di sotto di questa soglia, l'efficienza dell'assorbimento del calcio diminuisce significativamente^[13] e parallelamente aumentano i livelli plasmatici di PTH.

Per questa stretta correlazione tra vitamina D e PTH si può pensare di considerare adeguati livelli plasmatici di vitamina D quelli in grado di spegnere il rilascio di paratormone e mantenere il suo valore

prossimo al limite inferiore di 15 pg/ml (i valori normali di PTH secondo le indicazioni dei laboratori sono compresi tra 15 e 65 pg/mL)^[14].

Valori plasmatici ideali di vitamina D

La determinazione ematica del calcidiolo è considerata lo standard clinico per valutare lo status di vitamina D, in quanto:

1. la sua emivita è sufficientemente lunga da permettere la determinazione della quota stabile nel sangue e quindi di un indicatore affidabile dello status vitaminico;
2. la sua concentrazione nel sangue è 1000 volte maggiore di quella della forma di-idrossilata (calcitriolo) e pertanto consente di disporre di metodi di misura con adeguata sensibilità analitica;
3. la sua concentrazione è la sommatoria della produzione endogena e dell'introduzione della vitamina con la dieta, che consente, quindi, una affidabile stima dello status vitaminico globale^[15].

La valutazione del calcitriolo invece viene consigliata solo in casi specifici come, ad esempio, malattie renali croniche, ipercalcemia o ipocalcemia ad eziologia sconosciuta, disordini del metabolismo fosfo-calcico, sarcoidosi, rachitismo o osteomalacia con eziologia incerta, so-

spetto di malattie rare legate al metabolismo della vitamina D^[15].

I livelli di calcidiolo nel sangue si possono esprimere con diverse unità di misura: ng/ml (nanogrammi/millilitro) oppure, secondo il Sistema Internazionale, in nmol/l (nanomoli/litro). Le formule per la conversione da un valore all'altro sono: nmol/l=ng/mlx2.3 e ng/ml=nmol/l:2.3. I livelli di calcitriolo invece sono espressi in pmol/l (picomoli/litro).

Le linee guida attuali per l'assunzione di vitamina D si concentrano principalmente sulla salute muscoloscheletrica, stabilendo livelli sierici target di calcidiolo e le dosi necessarie per raggiungerli in condizioni di esposizione solare minima o nulla. È ampiamente accettato che concentrazioni inferiori a 25-30 nmol/L (10-12 ng/mL) indichino carenza e necessitano di trattamento^[16]. C'è tuttavia ancora dibattito sulla soglia di sufficienza tra 50 nmol/L (20 ng/mL) e 75 nmol/L (30 ng/mL)^[17].

Misurare la concentrazione sierica del biomarcatore calcidiolo è una procedura facile e diretta, ma questo approccio non contempla la possibilità che gli individui mostrino una risposta personalizzata alla vitamina D. La variabilità individuale nella risposta alla vitamina D infatti è influenzata da molteplici fattori: esposizione solare, età, colore della pelle, condizioni cliniche, assunzione di farmaci e stato fisiologico^[18-19].

Questi fattori devono essere attentamente valutati per definire il dosaggio ottimale, sia per la prevenzione sia per il trattamento di una carenza. La personalizzazione è cruciale per massimizzare i benefici e ridurre i rischi associati alla supplementazione di vitamina D.^[18] La dose giornaliera raccomandata varia generalmente tra 400-800 UI per soddisfare i requisiti della maggior parte della popola-

zione, ma evidenze recenti suggeriscono che potrebbero essere necessarie dosi maggiori, fino a 2000 Unità Internazionali (UI), specialmente per individui con pelle scura o in regioni a latitudine elevata.^[19] È utile precisare che 1 UI di Vitamina D equivale a 0.025 µg di colecalciferolo (vitamina D3) o ergocalciferolo (vitamina D2), quindi 2000 UI di vitamina D corrispondono a 50 µg.

Ampi studi clinici controllati randomizzato supportano l'elevata sicurezza di integrazioni giornaliere fino a 2000 UI, rendendo tale approccio plausibile per raggiungere concentrazioni target di ≥ 75 nmol/L (30 ng/mL) in modo sicuro^[20].

Vitamina K2 e vitamina D: perché associarli

Non va dimenticata la necessità di associare sempre la vit. K2 alla vit. D in quanto entrambe svolgono un ruolo essenziale nel metabolismo del calcio. La K2 indica al Ca del sangue la via di deposito verso l'osso e non verso arterie, reni e tessuti molli. In altre parole, viene fissato prevalentemente all'osso. La K2, infatti, è collegata alla modulazione della proliferazione e differenziazione degli osteoblasti, all'inibizione dell'induzione dell'apoptosi degli osteoblasti ed all'aumento dell'espressione dei geni osteogenici. Un eventuale suo basso tasso ematico viene collegato a perdita ossea e ad un aumento del rischio di fratture in entrambi i sessi^[21].

3. L'IMPORTANZA DELLA VITAMINA D IN ODONTOIATRIA

Il ruolo della vitamina D in chirurgia orale

È ormai noto come una idonea alimentazione possa prevenire, curare o modificare positivamente il decorso delle malattie del cavo orale^[22-24]. La bocca, infatti non è solo e soltanto un apparato meccanico ma è un organo in continuo rimodellamento durante tutta la vita.

Analogamente all'acido folico in gravidanza ed alle vitamine del gruppo B che influenzano sulla sintesi della metionina (aminoacido il cui deficit fa aumentare il rischio di morte prematura), si ritiene che anche la vitamina D possa avere un ruolo principale positivo, agendo come co-fattore, sia in parodontologia che in implantologia^[25,26].

Vitamina D e parodontite

La parodontite è una malattia scatenata da microrganismi batterici e caratterizzata da una grave infiammazione cronica che porta alla progressiva distruzione dell'apparato di supporto del dente, alla perdita dello stesso (**fig. 3**) e conseguentemente a disfunzione masticatoria e fonetica, nonché ad un grave disturbo nella vita di relazione ed all'estetica del sorriso^[27,28].

Nella genesi della parodontite vanno considerati non soltanto i fattori microbiologici, considerati primari, ma anche i cofattori di rischio sia generali (immunologici, metabolici ed ormonali) che indivi-

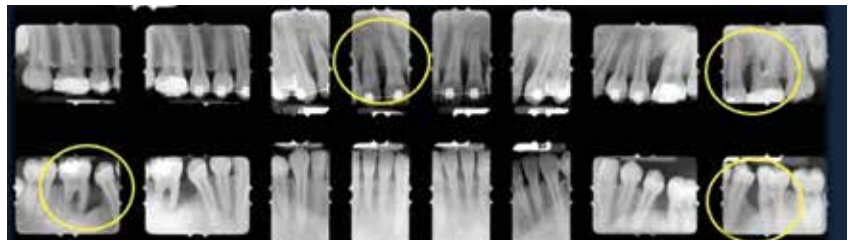


Fig. 3 Status radiografico parodontale in cui sono evidenziati gli elementi dentali colpiti da parodontite cronica localizzata (o parodontite stadio III e grado B)^[20]

duali, siano essi di natura genetica o acquisiti, locali o sistemici^[29,30].

Influenza della Vitamina D sulla parodontite

Una rassegna della letteratura del 2013 evidenzia come fra le condizioni “non sane” e quindi come importante cofattore di rischio, la bassa presenza di vitamina D e di calcio nella dieta^[31].

Uno studio del 2019 specifico sulla relazione clinico-biochimica, condotto su 168 soggetti con parodontite cronica, ha messo in relazione i livelli sierici di vitamina D con i vari indici parodontali. È risultata una relazione statisticamente significativa tra i livelli sierici di vitamina D e l'indice di infiammazione gengivale (GI), la profondità della tasca (PD) e livello di attacco clinico (CAL), mentre non è emersa alcuna relazione con l'indice di placca. Comunque, tutti i pazienti con parodontite cronica presentavano bassi livelli sierici di vitamina D^[25].

Interessante è una recente pubblicazione del 2024 nella quale si è voluto testare l'effetto della vit. D nei confronti dei batteri del complesso rosso su un campione di 98 pazienti parodontopatici. Il campione è stato diviso in due gruppi, tutti i pazienti sono stati sottoposti a scaling e root planing, e solamente al gruppo test è stato somministrato un supplemento di vit. D. Dopo 60 giorni i pazienti appartenenti al gruppo test presentavano una riduzione statisticamente significativa del *P. Gingivalis*, del *T. Denticola* e del *T. Forsythia*^[32].

È comunque evidente come vi sia una scarsità di letteratura scientifica sui rapporti fra malattia parodontale e vitamina D, pur possedendo una documentata attività anti-infiammatoria ed anti-microbica (regola infatti la produzione di peptidi antimicrobici come la defensina e la catelicidina)^[33], e quindi in grado di migliorare la guarigione

delle forme croniche e quindi anche della parodontite.

Al fine di produrre miglioramenti significativi in termini di densità ossea e riduzione dell'infiammazione gengivale, viene consigliata una supplementazione di vitamina con 250 UI giornaliera per tre mesi, in combinazione con 500 mg di calcio dopo terapia parodontale non chirurgica^[34-35].

Vitamina D e implantologia

Il ruolo della vitamina D nello sviluppo e nella progressione della malattia parodontale è declinabile in aspetti tissutali, immunologici (innati e acquisiti) e microbici (in particolare relativi al ruolo del microbiota)^[36].

È scientificamente accertato come la vitamina D svolga un ruolo fondamentale e sofisticato nell'omeostasi ossea. L'osso è una componente fondamentale del parodonto e, assieme al cemento radicolare (tessuto mineralizzato simile all'osso) ed al legamento parodontale, forma l'apparato di attacco che protegge il dente dalle forze masticatorie, dai contatti e dai precontatti dentari, distribuendo e riducendo gli stress.

Vi è quindi un razionale biologico su come la presenza di Vitamina D, regolatrice dell'assorbimento del calcio, sia essen-

ziale per la ricalcificazione post-terapia e nel mantenimento dell'osso alveolare, sia della parte trabecolare che di quella corticale, riducendo il rischio di mancata osteointegrazione e perimplantite (fig. 4)^[37,38]. Questo avviene specialmente in ambito implantare, durante il delicato processo di osteointegrazione, sconsigliandone addirittura l'intervento allorquando i valori plasmatici della vitamina D siano al di sotto di 20 ng per millilitro^[36].

Una revisione sistematica del 2022 effettuata analizzando studi su modello animale e umano, ha mostrato come la supplementazione con vitamina D abbia determinato un maggior tasso di sopravvivenza implantare, nonché una maggior percentuale di contatto osso impianto (BIC)^[37].

Una recente revisione sistematica della letteratura del gennaio 2024, realizzata su 7 articoli per un numero complessivo di 4450 impianti, con un tasso di perdita implantare variabile da un 3.9 ad un 11.4%, ha riscontrato che il tasso di perdita implantare più alto era associato ad una grave carenza di vitamina D, specie se concomitante con fumo e malattia parodontale, nonché un miglioramento della densità ossea post integrazione nei pazienti trattati per 12 settimane con vitamina D^[38]. Questo studio conferma l'im-

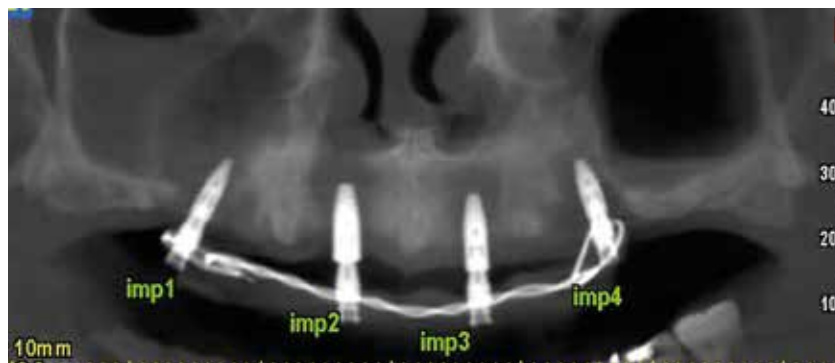


Fig. 4 Quadro radiografico di perimplantite generalizzata a carico degli impianti presenti. Si notino le aree di perdita ossea attorno agli impianti

patto significativo che i livelli ottimali di vitamina D possono avere sul successo degli impianti dentali.

Al fine di stabilire il corretto apporto di vitamina D per il singolo paziente ed ottenere i migliori risultati del trattamento, è consigliabile un controllo del parametro almeno tre mesi prima dell'intervento di implantologia così da avere tempo e modo di integrare il paziente con vitamina D e stabilizzare livelli ematici eventualmente inadeguati^[39]. Ulteriori studi clinici sono necessari per confermare l'associazione tra livelli sierici di vitamina D e osteointegrazione.

Aspetti immunologici e microbici

Ricordando che l'inserimento di un impianto porta all'apertura di un sistema chiuso, esponendolo al contagio batterico, la vitamina D può essere di fondamentale aiuto in questo sistema cosiddetto aperto nel quale vi è la necessità di una forte struttura difensiva per proteggere l'osso circostante. La vitamina D è infatti un'attrice chiave nei meccanismi di risposta immunitaria: non solo regola la produzione di peptidi antimicrobici come la defensina e la catelicidina^[33], ma è anche coinvolta nella modulazione dell'immunità innata.

Diverse ricerche scientifiche hanno evidenziato come la carenza di vitamina D possa influenzare negativamente la risposta del nostro organismo alle infezioni^[40]. In particolare, è emerso che durante l'esposizione ai patogeni, i monociti umani aumentano l'espressione di geni cruciali per la sintesi della forma attiva della vitamina D, il calcitriolo, e per il recettore VDR. Questo meccanismo migliora la capacità delle cellule di produrre vitamina D attiva nel sito di infezione, potenziando la risposta biologica all'agente patogeno^[41].

4. CONCLUSIONI

Un'alimentazione adeguata agli standard alimentari conosciuti, associata ad un inserimento mirato e personalizzato di integratori specifici e benefici della salute orale (meglio se accertati a seguito del profilo lipidomico del paziente stesso) appare logica, consequenziale ed obbligatoria e quindi da inserire nella terapia odontoiatrica, sia in chiave preventiva che nelle fasi riparative post-chirurgiche. In questa chiave la somministrazione di vitamina D appare di primaria importanza in campo parodontale e, specialmente, in quello implantare, al punto da sconsigliare la chirurgia implantare in caso di livelli non idonei.

I valori ottimali di vitamina D per affrontare terapie implantari e parodontali non sono chiaramente definiti in letteratura. Tuttavia, è noto che livelli di vitamina D inferiori alla norma (<30 ng/mL) sono associati a un maggiore rischio di insuccesso, sia per l'osteointegrazione che per la gestione della parodontite, a causa della ridotta capacità di regolazione ossea e immunitaria.

Per un approccio clinico pratico, è fondamentale garantire che i pazienti abbiano livelli di vitamina D nella norma prima di intraprendere tali trattamenti. Questo significa riportare i livelli sierici di 25(OH)D a valori ≥ 30 ng/mL, utilizzando, se necessario, la supplementazione con 1.000-2.000 UI/die per almeno 3 mesi, come suggerito da esperienza clinica.

Ulteriori ricerche sono necessarie per stabilire se valori superiori (ad esempio, >40-50 ng/mL) possano offrire ulteriori benefici per la terapia implantare o parodontale. Al momento, l'approccio più sicuro e scientificamente supportato è quello di riportare i livelli entro la norma, valutando il singolo paziente e le sue necessità cliniche.

Chiaro e senza alcun dubbio rimane il ruolo della terapia parodontale ed implantare tradizionale, pilastro principale dell'esito della terapia. Ad essa però vanno affiancate, perché scientificamente provate efficaci, quelle integrazioni alimentari che di fatto conducono a dei vantaggi clinici a breve e lungo termine.

Si ricorda infatti che medico e odontoiatra sono obbligati al rispetto delle *leges artis* nella sua evoluzione scientifica e nei conseguenti approcci terapeutici. Evitare quindi di tralasciare, trascurare, minimizzare o dimenticare di indirizzare il paziente verso un corretto approccio alimentare, modulando la cascata infiammatoria ed il conseguente stress ossidativo, trascurando di rafforzare i tessuti orali, è una responsabilità indubbiamente nuova ma che deve essere affrontata con un corretto aggiornamento. ■

CONFLITTO DI INTERESSI

Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi.

FINANZIAMENTI ALLO STUDIO

Gli autori dichiarano di non avere ricevuto nessun finanziamento per il presente studio.

BIBLIOGRAFIA

1. **SINU - Società Italiana di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione.** LARN – Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana. V revisione, 2018.
2. **Mariani Costantini A, Cannella C, Tomassi G.** Alimentazione e nutrizione Umana (III edizione). Ed. Il pensiero scientifico, 2016.
3. **Arienti G.** Le basi molecolari della nutrizione. Ed. Piccin, 2016.
4. **Carlberg C.** Vitamin D and its target genes. *Nutrients* 2022;14(7):1354.
5. **Webb AR, Pilbeam C, Hanafin N, Holick MF.** An evaluation of the relative contributions of exposure to sunlight and of diet to the circulating concentration of 25-hydroxyvitamin D in an elderly nursing home population in Boston. *Am J Clin Nutr* 1990;51(6):1075-81.
6. **Chun RF, Shieh A, Gottlieb C, Yacoubian V, Wang J, Hewison M, et al.** Vitamin D Binding Protein and the Biological Activity of Vitamin D. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;10:718.
7. **Linus Pauling Institute's Micronutrient Information Center, Oregon State University.** Vitamin D. 2021 update. <https://lpi.oregonstate.edu/mic/vitamins/vitamin-D>.
8. **Bilezikian JP, Brandi ML, Cusano NE, Mannstadt M, Rejnmark L, Rizzoli R, et al.** Management of Hypoparathyroidism: Present and Future. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(6):2313-24.
9. **Fleet JC.** Vitamin D-Mediated Regulation of Intestinal Calcium Absorption. *Nutrients* 2022;14(16):3351.
10. **Editorial.** Precision medicine in nephrology. *Nat Rev Nephrol* 2020;16(11):615.
11. **Kužma M, Jackuliak P, Killinger Z, Payer J.** Parathyroid Hormone-Related Changes of Bone Structure. *Physiol Res* 2021;70(Suppl 1):S3-S11.
12. **Toni R.** La calcitonina: prime evidenze di un ormone del futuro. *L'Endocrinologo* 2022;23:638-641.
13. **Heaney RP.** Vitamin D in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(5):1535-41.
14. **Baidya S, Tuladhar ET, Sharma VK, Dubey RK, Raut M, Bhat-tarai A, et al.** Association of Low Vitamin D and Intact Parathyroid Hormone (iPTH) in Nepalese Population: When Does iPTH Exactly Rise? *J Endocr Soc* 2024;8(4):bvad143.
15. **Plebani M, Zaninotto M, Giannini S, Sella S, Fusaro M, Tripepi G et al.** Determinazione e supplementazione della vitamina D: come, a chi e perché. *Biochimica Clinica* 2022:1-13.
16. **Holick MF.** Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *Clin Invest* 2006;116:2062-2072.
17. **Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) and Italian Chapter of the American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE) Position Statement.** Clinical Management of Vitamin D Deficiency in Adults. *Nutrients* 2018;10(5):546.
18. **Vukić M, Neme A, Seuter S, Saksa N, de Mello VD, Nurmi T, et al.** Relevance of vitamin D receptor target genes for monitoring the vitamin D responsiveness of primary human cells. *PLoS One* 2015;10(4):e0124.
19. **Carlberg C, Haq A.** The concept of the personal vitamin D response index. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018;175:12-7.
20. **Wimalawansa SJ.** Physiology of Vitamin D-Focusing on Disease Prevention. *Nutrients* 2024;16(11):1666.
21. **Skalny AV, Aschner M, Tsatsakis A, Rocha JBT, Santamaria A, Spandidos DA, et al.** Role of vitamins beyond vitamin D(3) in bone health and osteoporosis (Review). *Int J Mol Med* 2024;53(1):9.
22. **Chan AKY, Tsang YC, Jiang CM, Leung KCM, Lo ECM, Chu CH.** Diet, Nutrition, and Oral Health in Older Adults: A Review of the Literature. *Dent J (Basel)* 2023;11(9):222.
23. **Botelho J, Leira Y, Viana J, Machado V, Lyra P, Aldrey JM, et al.** The Role of Inflammatory Diet and Vitamin D on the Link between Periodontitis and Cognitive Function: A Mediation Analysis in Older Adults. *Nutrients* 2021;13(3):924.
24. **Cazzato N, Khijmatgar S, Carloni P, Dongiovanni P, Meroni M, Del Fabbro M, et al.** What is the use of nutraceuticals in dentistry? A scoping review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2023;27(11):4899-4913.
25. **Bhargava A, Rastogi P, Lal N, Singhal R, Khatoun S, Ali Mahdi A.** Relationship between Vitamin D and chronic periodontitis. *J Oral Biol Craniofac Res* 2019;9(2):177-179.
26. **Ebersole JL, Lambert J, Bush H, Huja PE, Basu A.** Serum Nutrient Levels and Aging Effects on Periodontitis. *Nutrients* 2018;10(12):198.
27. **Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al.** Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol* 2018;89 Suppl 1:S173-S182.
28. **Trombelli L, Minenna L, Toselli L, Zaetta A, Checchi L, Checchi V, et al.** Prognostic value of a simplified method for periodontal risk assessment during supportive periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 2017;44(1):51-7.
29. **Checchi L, Gatto MR, Checchi V, Carinci F.** Bacteria prevalence in a large Italian population sample: a clinical and microbiological study. *J Biol Regul Homeost Agents* 2016;30(2 Suppl 1):199-208.
30. **Montevocchi M, Angelini F, Checchi V, Gatto MR, Checchi L.** Microbiological Distribution of Six Periodontal Pathogens Between Untreated Italian and Dutch Periodontal Patients. *Oral Health Prev Dent* 2016;14(4):329-37.
31. **Genco R, Borgnakke WS.** Risk factors for periodontal disease. *Periodontol* 2000 2013;62(1):59-94.
32. **Govindharajulu R, Syed NK, Sukumaran B, Seshadri PR, Mathivanan S, Ramkumar N.** Assessment of the Antibacterial Effect of Vitamin D3 against Red Complex Periodontal Pathogens: A Microbiological Assay. *J Contemp Dent Pract* 2024;25(2):114-7.
33. **Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, Nagai Y, Wang Q, Liao J, et al.** Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol* 2004;173(5):2909-12.
34. **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.
35. **Perić M, Maiter D, Cavalier E, Lasserre JF, Toma S.** The Effects of 6-Month Vitamin D Supplementation during the Non-Surgical Treatment of Periodontitis in Vitamin-D-Deficient Patients: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Nutrients* 2020;12(10):2940.
36. **Machado V, Lobo S, Proença L, Mendes JJ, Botelho J.** Vitamin D and Periodontitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2020;12(8):2177.

37. Werny JG, Sagheb K, Diaz L, Kämmerer PW, Al-Nawas B, Schiegnitz E. Does vitamin D have an effect on osseointegration of dental implants? A systematic review. *Int J Implant Dent* 2022;8(1):16.

38. Buzatu BLR, Buzatu R, Luca MM. Impact of Vitamin D on Osseointegration in Dental Implants: A Systematic Review of Human Studies. *Nutrients* 2024;16(2):209.

39. Makke A. Vitamin D Supplementation for Prevention of Dental Implant Failure: A Systematic Review. *Int J Dent* 2022;2022:2845902.

40. Herrera G. Vitamin D in massive doses as an adjuvant to the sulfones in the treatment of tuberculoid leprosy. *Int J Lepr* 1949;17(1-2):35-42.

41. Kim EW, Teles RMB, Haile S, Liu PT, Modlin RL. Vitamin D status contributes to the antimicrobial activity of macrophages against *Mycobacterium leprae*. *PLOS Negl Trop Dis* 2018; 12(7): e0006608.