

D-vitamin och parodontium

Michaela Österlund HLK

Institutionen för odontologi

Helsingfors 9.12.2016

Avhandling

michaela.osterlund@helsinki.fi

Handledare: HLT, EHL, professor, övertandläkare Timo Sorsa

HELSINGFORS UNIVERSITET

Medicinska fakulteten

HELSINGIN YLIOPISTO - HELSINGFORS UNIVERSITET

Tiedekunta/Osasto – Fakultet/Sektion – Faculty Medicinska fakulteten		Laitos – Institution – Department Odontologiska institutionen	
Tekijä – Författare – Author Michaela Österlund			
Työn nimi – Arbetets titel – Title D-vitamin och parodontium			
Oppiaine – Läroämne – Subject Odontologi			
Työn laji – Arbetets art – Level Avhandling	Aika – Datum – Month and year 9.12.2016		Sivumäärä - Sidoantal - Number of pages 53
<p>Tiivistelmä – Referat – Abstract</p> <p>Detta arbete är en litteraturstudie vars syfte är att undersöka vetenskapliga artiklar för att ta reda på hur D-vitamin påverkar parodontala vävnaden och om det finns belägg för att D-vitamin har en positiv effekt på parodontala hälsan.</p> <p>D-vitamin är ett prohormon som reglerar immunförsvaret och kroppens absorption av kalcium och fosfor. Parodontit är en kronisk inflammatorisk sjukdom som bryter ner tänderns stödjevävnad samt käkarnas alveolarben och ger upphov till tandlossning. Denna studie letar i den vetenskapliga litteraturen om det finns kausalitets samband mellan D-vitaminbrist och parodontit eftersom båda tillstånden är skelettala och inflammatoriska sjukdomar. Både parodontit och D-vitaminbrist är vanligt förekommande i den finska befolkningen.</p> <p>Detta arbete är baserat på litteratursökning i PubMed, Melinda, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews och internet hemsidan terveysportti.fi.</p> <p>Litteraturgranskningens resultat är att sambandet mellan D-vitamin halten i serum och parodontal infektion är svag. Populations studier visar att D-vitamin brist har försumbar gynnsam effekt på parodontal infektion. Däremot har D-vitamin i teorin positiv effekt på alveolarbenets mineraldensitet och immunförsvaret. Denna studie visar att D-vitaminbrist kan vara orsaken till ett svagt parodontologiskt behandlingssvar om andra starkare parodontologiska riskfaktorer är uteslutna.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords Vitamin D, periodontal disease, periodontium, immunity, historical, rickets			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited			
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information			

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

1 Inledning	1
2 Litteratur granskning	3
2.1 D-vitaminets historia	3
2.2 D-vitamin källor	6
2.3 D-vitamin omsättning	7
2.4 Vitamin D receptor (VDR)	7
2.5 Klassiska biologiska effekter av D-vitamin	8
2.6 Extrarenal 1,25(OH) ₂ D produktion.....	11
2.7 1,25(OH) ₂ D hämmar pro-inflammatoriska signalvägar.....	12
2.8 Ospecifika immunförsvaret.....	14
2.8.2 Makrofager	14
2.8.3 Dendrit celler.....	16
2.9 Specifika immunförsvaret, även kallat adaptiva immunförsvaret	18
2.9.1 T-lymfocyter.....	18
2.9.2 B-lymfocyter	20
2.10 Gingivit och parodontit patogenes.....	23
2.10.1 Initial lesion.....	24
2.10.2 Tidig lesion.....	25
2.10.3 Etablerad lesion.....	26
2.10.4 Avancerad lesion.....	26
2.11 Parodontit	27
2.12 D-vitamins effekt på parodontala vävnaden.....	28
2.13 D-vitamin och parodontal hälsa.....	30
2.14 X-kromosombunden hypofosfatemisk rakit och dentala manifestationer.....	33
3 Avhandlingens mål	35
4 Material och metoder.....	36
5 Resultat.....	36
6 Diskussion.....	37
7 Referenser	38

1 Inledning

D-vitamin brist leder till rakit hos barn och osteomalaci hos vuxna, detta är skelettala sjukdomar. D-vitamin brist leder också till störningar i immunförsvaret. Lokal benresorption och inflammation finns i sjukdomen parodontit. Eftersom det finns likheter mellan rakit och parodontit vill denna litteraturgranskning undersöka om D-vitaminbrist kan vara en riskfaktor för parodontitens progression.

Enligt Finska Hälsa 2000-befolkningstudien (1) är parodontala infektionssjukdomar ett vanligt folkhälsoproblem i Finland, D2D-befolkningstudien 2007 (2) visar att även D-vitamin brist är vanligt förekommande i den finska befolkningen. Eftersom både parodontit och D-vitamin brist är vanligt förekommande i den finska befolkningen är viktigt att undersöka om D-vitamin brist kan utgöra riskfaktor för utveckling av parodontit så att man kan göra förbyggande åtgärder för att gynna den orala hälsan. Eftersom parodontala sjukdomar kan leda till tandlossning, ökad infektionsbelastning på kroppen och tandvårdskostnader är det viktigt att hitta bra metoder för att förebygga och behandla parodontala sjukdomar.

D-vitamin är ett prohormon som kan tillföras kroppen genom att utsätta huden för solljus eller genom att inta kost som innehåller vitaminet. Det har länge varit välkänt att D-vitamin främjar absorptionen av kalcium i tarmen som hjälper kroppen att upprätthålla ett mineraliserat skelett (15). D-vitamin brist leder till kalcium och fosfor brist i kroppen som gör att mineraliseringen av benvävnaden hämmas. Benvävnaden blir då mjukare och gravitationen gör att benen i skelettet kan bli deformerade, barn får de typiska kännetecknen ko- eller hjulbenthet. Denna sjukdom kallas rakit hos barn och osteomalaci hos vuxna (17).

För att D-vitamin skall kunna ha fysiologisk effekt måste det först metaboliseras i levern till 25-hydroxyvitamin D (kalcidiol, 25(OH)D) och sen ytterligare omvandlas i njuren till dess aktiva form 1,25-dihydroxyvitamin D (kalcitriol, 1,25(OH)₂D). 1,25(OH)₂D cirkulerar i blodet och binder till vitamin- D-receptorn (VDR) i målcellerna som sedan reglerar vitamin-D beroende gener. Då 1,25(OH)₂D binder till VDR i tunntarmen och njurarna leder det till ökat kalcium upptag till kroppen. Då födan inte tillgodoser kroppens kalcium behov binder 1,25(OH)₂D till VDR i benvävnaders osteoblaster som då leder till osteoklast aktivering. Osteoklasterna löser upp

mineraliserat kalcium som då förflyttas till blodcirkulationen. D-vitamin bidrar således till att upprätthålla fysiologiska intra- och extracellulära kalcium koncentrationer (15). Efter upptäckten att D-vitamin har en essentiell roll i kalcium homeostasen har det också visat sig att D-vitamin har immunmodulerande effekter (21).

År 1979 uppdagades det för första gången att D-vitamin inte bara har kalcium homeostas reglerande effekter utan att dom flesta celler på kroppen har vitamin-D-receptorer (26). $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ hämmar specifika immunförsvaret genom att minska T-lymfocyternas proliferering (29, 41, 104) och B-lymfocyternas differentiering och antikropp syntes (28). $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ stimulerar ospecifika immunförsvaret genom att öka differentiering av monocyter till makrofager (31) samt ökar ospecifika försvarets antimikrobiella egenskaper (31, 32, 33).

Eftersom D-vitamin påverkar immunförsvaret och värdens immunförsvaret spelar en avgörande roll i utvecklingen av parodontit (25, 97) är det viktigt att reda ut om det finns ett samband mellan D-vitamin brist och utvecklingen av parodontit. Parodontit är en vanlig sjukdom (23) därför det viktigt att kartlägga riskfaktorerna för att utveckla sjukdomen så man kan göra förebyggande åtgärder för att minska risken att drabbas av parodontit. På nordliga breddgrader är tillgången på solljus begränsad vilket är en vanlig orsak till D-vitamin brist (70).

Parodontologiska sjukdomar initieras av på bakterie ansamling i form av en biofilm vid gingivala marginalen på tänderna. Bakterierna utsöndrar enzymer och toxiner som startar en inflammations reaktion i värdens tandkött. När mikroberna i biofilmen s.k. plack får ackumulera i flera dygn leder värdens lokala inflammationsreaktion till att kollagenet i bindväven bryts ned. Det är främst värdens eget immunförsvaret som orsakar destruktions av parodontiumet (25, 97). Gingivitis är den vanligaste parodontologiska sjukdomen (23). Kollagenförlusten och den lokala inflammations reaktion gör att tandköttet förlorar sin strama konsistens och blir svullen, rödaktig och blöder lätt (24, 25). Parodontit är en allvarligare parodontologisk sjukdom eftersom den är kronisk och orsakar tandlossning. Det är generellt accepterat att parodontit initieras av gingivitis. Kännetecknen för parodontit är gingival inflammation, bindväv- och benvävnads förlust, samt apikal migrering av parodontala ligament och kontaktepitel (eng. junction epithelium) (22).

Eftersom parodontitens sjukdomsförlopp kontrolleras av både specifika och ospecifika immunförsvaret är det rimligt att anta att D-vitamin förutom dess benvävnads upprätthållande egenskaper även kan påverka parodontium genom immunomodulerande mekanismer (68).

2 Litteraturgranskning

2.1 D-vitaminets historia

D-vitamin brist hos barn leder till sjukdomen rakit och beskrivningar av rakit kan dateras tillbaka till 1600 talet i Rom av läkaren Soranus av Ephesus. Första publiceringen beträffande rakit kan dateras tillbaka till 1645 då engelska läkaren Daniel Whistler skrev avhandlingen "Inaugural medical disputation on the disease of English children which is popularly termed the rickets". Whistler beskrev rakitens kliniska symptom t.ex. att de drabbade led av deformerade ben och även försenad eruption av tänder. Whistler trodde att etiologin bakom rakit var att modern drack för mycket alkohol, detta påstående visade sig sedan vara felaktig. Brittiska läkaren Francis Glissons publicerade år 1650 en text som noggrant beskrev rakit symptomen som grundade sig på kliniska och postmortel iakttagelser. Jędrzej Sniadecki en polsk läkare upptäckte år 1822 att etiologin bakom rakit var brist på solljus exponering (5).

Rakit epidemin blommade ut i Europa och norra Amerikas förenta stater i början av 1900 talet i samband med industrialiseringen och urbaniseringen. Inomhusvistelse, överbefolkning och smog hindrade UV-B strålningen från att nå huden och initiera D-vitamin produktion (4, 5).

År 1922 bekräftade amerikanska läkaren Alfred F. Hess och hans forskar team Sniadeckis observation att brist på solljus var den dominerande riskfaktorn för att utveckla rakit (5). Hess såg i sin forskning att mörkhyade spädbarn var speciellt benägna att utveckla sjukdomen (16). Hess uppmärksammade också att frekvensen drabbade barn var säsongsbetingat när gällde tempererade klimat och att antalet rakit drabbade barn var fler på vintern och hösten för att sedan avta under sommaren (5). Genom studier på råttor framhöll Hess och hans forsknings team att det var UVB strålning (våglängderna 289 och 302nm) som hade en skyddande effekt mot rakit (6, 10).

Hess uttryckte sig insiktsfullt i sin artikel år 1922 att ”Vi har vetat att en växande planta inte kan frodas i mörkret, men vi har inte tidigare insett att samma lagar gäller för växande djur” (7, citerad från s.106).

År 1923 studerade pediatrikern Martha May Eliot från Amerikas förenta stater effekten av torskleverolja och solljus för att förebygga eller reversera rakit hos spädbarn (8). Studierna hade positiva resultat och upptäckten gjorde att det inrättades en kampanj som rekommenderade solning och D-vitamin berikad kost. Kampanjen hade en viktig roll i att förebygga rakit (4).

År 1924 gjorde Harry Steenbock och Archie Black experiment på råttor som visade att föda som strålats med UV-ljus m.h.a. en kvicksilverånglampa fick antirakitiska egenskaper jämfört med icke bestrålad föda (5, 7). Senare gjorde Hess och Weinstock liknande studier som också demonstrerade antirakitisk effekt av bestrålad föda (9). Upptäckten att bestråla föda för att få antirakitiska egenskaper var ett genombrott som gjorde det möjligt att berika spädbarns mat med D-vitamin på ett billigt sätt (5).

Alfred F. Hess, Adolf Windaus, Otto Rosenheim och Thomas A. Webster gjorde experiment för att identifiera strukturen och egenskaper hos D-vitamin. De konkluderade år 1927 att ergosterol aktiveras av UV strålning till s.k. antirakitiskfaktor som senare skulle få namnet D-vitamin (12, 13).

Det var först år 1930 som Fredrick Alfred Askew och hans forsknings team isolerade och identifierades vitamin-D₂ genom att UV-bestråla ergosterol och sedan extrahera vitamin-D₂ genom destillation. Antirakitiska faktorn som framställdes ur ergosterol m.h.a. UV-strålning fick namnet D₂-vitamin eller calciferol. Dess korrekta struktur identifierades 1936 av Windaus A och Thiele W (13).

Eftersom ergosterol inte syntetiseras i däggdjur förstod man att det måste finnas en förening i kroppen som omvandlas till antirakitiskfaktor m.h.a. solljus. Windaus och F. Bock identifierade och isolerade år 1937 7-dehydrokolesterol (7-DHC) som finns i huden och omvandlas till vitamin-D₃ eller kolecalciferol av UV-strålning (13, 61). År 1978 isolerade och identifierade Esvelt vitamin-D₃ genom masspektrometri (61).

År 1980 publicerade Michael F. Holick et al. en artikel som förklarade de kemiska reaktionerna i huden för syntesen av vitamin-D₃ ur 7-dehydrokolesterol (7-DHC) efter

att UVB strålar aktiverat reaktionen. Holick framhöll också att vitamin-D₃ binder till vitamin D-binding protein (DBP) i blodet som transporterar vitamin-D₃ i blodcirkulationen (14).

År 1925 lyckades Steenbock utveckla och patentera en strålning process som berikade mjölk och andra mjölkprodukter med ergokalciferol m.h.a. Wisconsin Alumini Reserch foundation som sålde licenser. Mjölken berikades med 10 mg D-vitamin per liter vilket motsvarar en tesked torskleverolja. Detta revolutionerade preventionen av rakit (11).

År 1952 upptäckte Arvid Carlsson att D-vitamin mobiliserar kalcium från benvävnaden till blodcirkulationen för att upprätthålla neuromuskulära cellfunktioner (62).

Ragnar Nicolaysen et al. beskrev år 1953 att D-vitamin ökar absorptionen av kalcium från tunntarmen (63).

Tai C. Chen gjorde experiment på råttor år 1974 som visade att fosfat absorption ur tarmen är en aktiv process som är kalcium beroende vilket i sin tur är D-vitamin beroende (64).

År 1983 gjordes upptäckten att vitamin D receptor (VDR) finns i aktiverade leukocyter (40) och sedan dess har det gjorts forskning på sambandet mellan D-vitamin och immunförsvaret.

År 1984 upptäcktes det att 1,25(OH)₂D har receptor medierad hämning av T-lymfocytens proliferation (41) och anti-proliferativ effekt på mononukleära celler samt hämmar deras antikropp (immunoglobulin, Ig) syntes (44).

Det var ett utbrett fenomen under 1800 talet att behandla tuberkulos med torsklever olja under 1800 talet (47). År 1986 gjordes studier som visade att 1,25(OH)₂D kan inhibera M. Tuberculosis tillväxten i monocytter (43).

D-vitamins alla fysiologiska mekanismer är fortfarande ouppklarade därför görs det ännu idag forskning på ämnet. Speciellt mycket forskas det kring dess effekt på immunförsvaret.

2.2 D-vitamin källor

Hos människor finns två källor varifrån man kan tillgodose sitt D-vitamin behov, från kosten och från solljusets UV-strålningar som initierar D-vitamin syntes i huden.

Det finns väldigt lite D-vitamin i naturliga livsmedel, därför det är svårt att tillgodose D-vitamin behovet genom enbart kosten (35, 99). Animaliska produkter som t.ex. fet fisk, fiskleverolja och hönsägg innehåller D₃-vitamin (kolekalciferol) (35). Svampar och jäst som UVB bestrålats innehåller D₂-vitamin (ergokalciferol). D₂-vitamin och D₃-vitamin metaboliseras enligt samma reaktionsmekanismer och är lika potenta i att bilda aktivt D-vitamin (37). Det finns också livsmedel som har berikats med D-vitamin på konstgjord väg t.ex. mejeriprodukter, apelsinjuice och müsliprodukter (15). D-vitamin finns också som kosttillskott. Barn i Finland under 3 år bör enligt nordiska rekommendationer inta 10 µg D-vitamin i form av supplement dagligen. Barn i åldern 3-18 år rekommenderas inta 7,5 µg D-vitamin per dag (36).

Naturligt solljus är den huvudsakliga D-vitamin källan. Då UVB-strålar i våglängden 290-315 nm träffar huden omvandlas 7-dehydrokolesterol (7-DHC) till provitamin-D₃. Termodynamiskt ostabila provitamin-D₃ isomeriserar av värme till vitamin-D₃. Vitamin-D₃ diffunderar ut ur plasmamembranet till extracellulära rummet där det genom diffusion når blodcirkulationen (Figur 1).

Mörk hudpigmentering och solkrämer blockerar UVB strålarna från att tränga in i huden och därmed begränsas vitamin-D₃ syntesen. Melanin absorberar effektivt UVB-strålningen (290-315nm) som syntetiserar vitamin-D₃, därför behöver mörkhyade längre tid i solen för att fotosyntetisera lika mycket vitamin D₃ som ljushyade. Folk som bor under vinterhalvåret vid höga ekvatoriella latituder har mindre tillgång till naturligt D-vitamin eftersom UVB strålar absorberas här i stratosfärens ozonlager. Med åldern minskar hudens koncentration av 7-DHC och därmed även fotosyntesen av vitamin D₃ (70, 65).

2.3 D-vitamin omsättning

Efter att D-vitamin syntetiserats i hudens epidermis eller upptagits genom kosten diffunderar D-vitamin till blodet och binder till vitamin D bindande protein (DBP, eng. vitamin D-binding protein). D-vitamin transporteras till leverns mitokondrier där enzymet 25-hydroxylas (25-OHase) omvandlar vitamin-D till 25-hydroxivitamin-D (kalcidiol, 25(OH)D). 25(OH)D produktionen är substrat beroende (Figur 1.) (17).

Serum 25(OH)D är den D-vitamin form som mäts vid blodprov för att undersöka patientens D-vitamin status. Inaktiva 25(OH)D transporteras vidare med blodcirkulationen till njurarna och enskilda celler i kroppen. I njurarna filtreras DBP-25(OH)D komplexet genom glomerulus och m.h.a. endocytotiska receptorn megalin reabsorberas DBP-25(OH)D från lumen till nefronets proximala tubuli epitelceller (34). 25(OH)D hydroxyleras sedan i njurarna av 1α -hydroxylas (1α -OHase) till den aktiva formen 1,25-dihydroxivitamin-D₃ (kalcitriol, 1,25(OH)₂D).

Regleringen av 1α -OHase gen uttryckningen sker genom produktens (1,25(OH)₂D) negativa återkoppling. Vid låga serum halter av Ca²⁺ ökar utsöndringen av parathormon (PTH) som stimulerar njurarnas 1α -OHase gen uttryckning. Fibroblast growth factor 23 (FGF 23) utsöndras av osteocyter vid förhöjda koncentrationer fosfat i serum, detta inhiberar uttryckningen av 1α -OHase genen i njurarna och minskar därför 1,25(OH)₂D syntesen (Figur 1.) (38). 1,25(OH)₂D reglerar även sin egen nedbrytning genom att binda till VDR och inducera 24(OH)ase syntesen för att skydda kroppen mot hyperkalcemi (19).

2.4 Vitamin D receptor (VDR)

1,25(OH)₂D är fettlöslig vars fysiologiska effekter baserar sig på bindning till nukleära receptorn VDR (35). Då 1,25(OH)₂D₃ binder till målcellens nukleära receptor (VDR) så heterodimerizeras VDR med retinoid X receptorn (RXR). VDR-RXR komplexet binder till vitamin D response elements (VDREs) i mål genens promoter, tillsammans med koaktivatörer påverkas då gen transkriptionen. Proteinet som genen kodar kan sedan påverka kalcium metabolismen och immunförsvaret (19).

2.5 Klassiska biologiska effekter av D-vitamin

D-vitamins målvävnader har klarlagts genom att använda radioaktiv märkning av D-vitamin. Det detekterades att levern, njurar, tarm och ben var D-vitamins främsta målvävnader (99).

D-vitaminets mest kända fysiologiska funktion är att upprätthålla en positiv kalcium och fosfat balans i kroppen. När kalcium och fosfat behovet tillgodoses genom kosten har $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ främst effekt på tarmen eftersom PTH sekretionen är då låg. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ aktiverar kalcium och fosfat absorptionen ur tunntarmen till blodcirkulationen. Då kalcium inte tillgodoses tillräckligt från kosten utsöndras PTH som ytterligare stimulerar bildningen av $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, detta leder till reabsorption av kalcium i distala nefron samt resorption av benvävnad (Figur 1). Detta upprätthåller fysiologiska koncentrationer kalcium i serum för att upprätthålla neuromuskulära funktioner. Hypokalcemi rättas till på bekostnad av benvävnaden för att undvika hypokalcemiska kramper (tetani) som är livshotande (93).

PTH blockerar fosfat reabsorption i njurar, FGF 23 ökar av $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ vilket också leder till fosfat diures.

I tunntarmen och distala nefron leder $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ till syntes av Ca^{2+} -transport protein som ökar upptaget av kalcium till kroppen. I målcellerna binder $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ till nukleära receptorn, vitamin-D-receptorn (VDR) som påverkar cellernas genuttryck.

$1,25(\text{OH})_2\text{D}$ i njurarnas distala tubuli ger ökad expression av epitel kalciumkanal (eng. epithelial calcium channel) (TRPV5) och kalbindin (eng. calbindin) detta ökar kalcium reabsorption i distala tubuli (20).

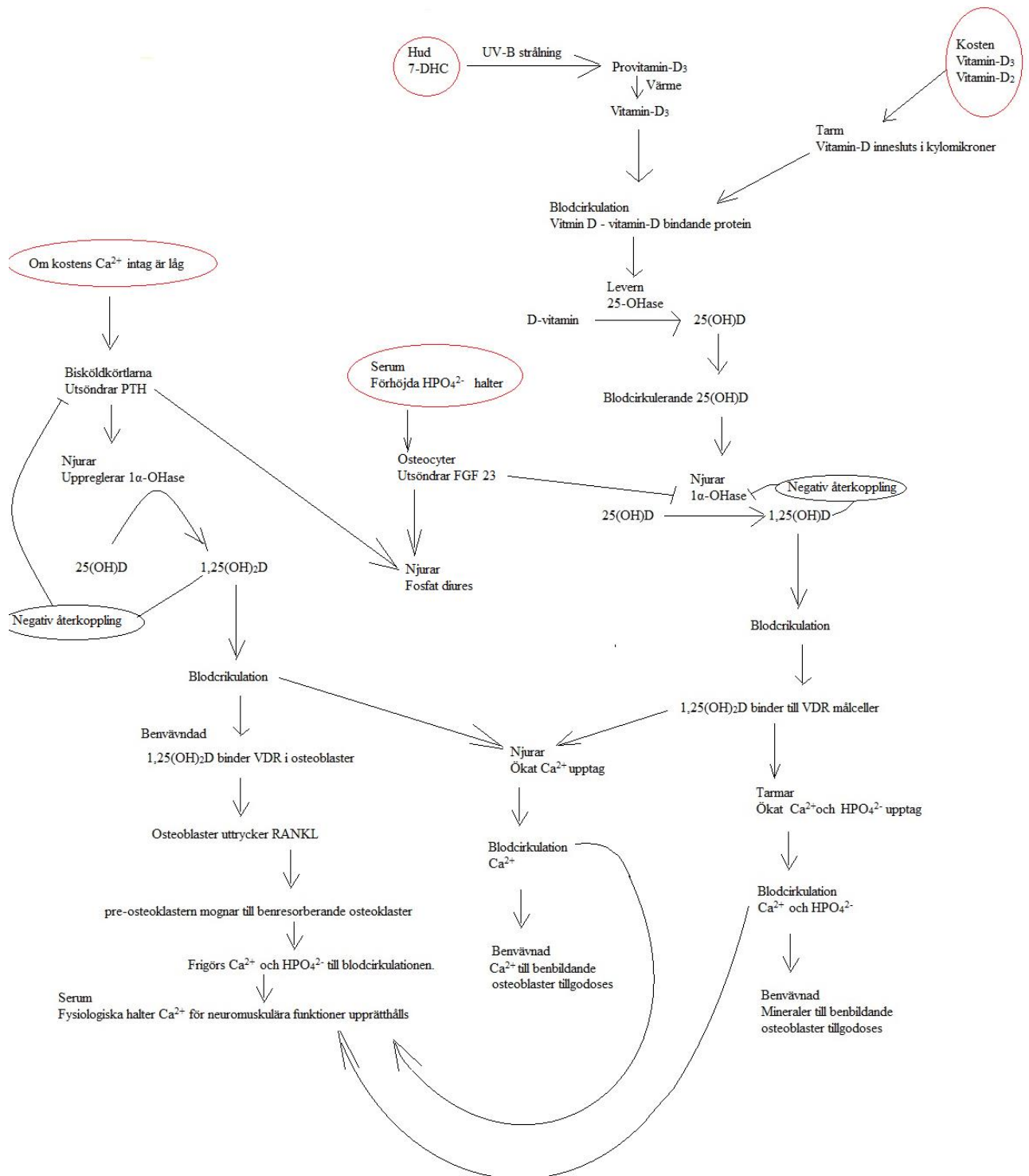
I tunntarmen ökar $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ kalcium absorptionen genom att öka expression av transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 6 (TRPV6) som transporterar kalcium från tarmlumen in till tarmepitelcellerna och kalbindin-D9K som transporterar kalcium transcellulärt (19). $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ökar även fosfor absorption ur tarm lumen genom att stimulera uttryckning av Na-Pi kotransporter (15, 20).

På bisköldkörtlarnas celler finns kalciumreceptorer (eng. kalcium-sensingreceptorer) som känner av när extracellulära halten kalcium är låg i blodcirkulationen, då utsöndras parathormon (PTH). PTH binder till sina målcellers parathormonreceptorer (PTHr) (18). PTH uppreglerar 1α -OHase transkription som resulterar i syntes av aktivt $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ binder till negativa VDRE i bisköldkörtlarna och ger negativ återkoppling till PTH syntesen (15).

När kalcium intag från kosten är för låg registrerar kalcium-sensingreceptorer detta och frigör PTH. PTH uppreglerar 1α -OHase som resulterar i ökad mängd $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ binder till VDR i skelettets osteoblaster som ökar uttryckningen av RANKL. RANKL binder till pre-osteoklasternas RANK receptorer, detta stimulerar bildningen av mogna osteoklaster som resorberar benvävnad för att frigöra kalcium och fosfat till blodcirkulationen. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ inhiberar också OPG syntes vilket leder till ökad osteoklast aktivitet (20).

Aktiva $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ nedregleras genom att $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ stimulerar D-24-hydroxylase (24-hydroxylase, 24-OHase) uttryckning i celler som har VDR (39). Högst 24-OHase aktivitet finns i njurarna (99). 24-OHase omvandlar aktiva $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ till mindre aktiva 1,24,25-trihydroxyvitamin D3 (39).

D-vitamin brist under fostertiden och barndomen kan leda till benvävnads deformation och tillväxthämning, sjukdomen heter rakit. D-vitamin brist hos vuxna kan leda till att mineralhalten i benvävnaden minskar vilket gör att benvävnaden blir mjukare och lättare frakturerar, denna bristsjukdom heter osteomalaci (17).



Figur 1. Förenklad beskrivning av klassiska D-vitamin metabolismen.

2.6 Extrarenal 1,25(OH)₂D produktion

År 1983 gjordes upptäckten att VDR finns i aktiverade leukocyter (40) samma år uppdagades det att patogena makrofager vid sjukdomen sarkoidos producerar höga halter 1,25(OH)₂D m.h.a. enzymet 1 α -OHase (42). I denna sjukdom är makrofagernas 1,25(OH)₂D produktion patologisk och ger hyperkalcemi (39).

Största källan till cirkulerande 1,25(OH)₂D är njurarna eftersom deras 1 α -OHase enzym uttryckning är högst, 1 α -OHase mRNA halter kan vara 40–50 gånger högre i njurarna än i extrarenala vävnader (99). Förmågan att uttrycka genen CYP27B1 som blir till enzymet 1 α -OHase som omvandlar 25(OH)D till aktiva 1,25(OH)₂D finns inte bara i njurarna utan även i många andra celler (38) bl.a. immunförsvars celler. Lokal produktion av aktivt 1,25(OH)₂D från inaktiva D-vitamin sker i t.ex. monocytter, antigenpresenterande dendritceller och makrofager, och epitelceller som har barriärfunktion som hud, distala nefron, tjocktarmen och lungor, dessa kan själva producera 1,25(OH)₂D m.h.a. 1 α -OHase. Till skillnad från njurceller nedregleras inte antigen-presenterande cellers 1 α -OHase av PTH eller FGF 23 (21,27).

Immunförsvarscellers 1,25(OH)₂D syntes beror på uttrycknings nivå av 1 α -OHase (99). Uttryckningen av 1 α -OHase regleras av cytokiner, tillväxt faktorer och andra immunomodulerande faktorer (38). Mängden 1,25(OH)₂D₃ beror på 25(OH)D substrat tillgängligheten (27).

Extrarenal 1,25(OH)₂D produktion kan ackumulera i lymfoida organ utan att spilla över till blodcirkulationen p.g.a autokrin induktion av 24-OHase (CYP24). Höga halter 1,25(OH)₂D inducerar uttryckningen av 24-OHase som omvandlar 1,25(OH)₂D till mindre aktiva 1,24,25(OH)₃D på detta vis hindras oönskade effekter som hyperkalcemi och benresorption. Effekten av normala immunförsvarets 1,25(OH)₂D syntes är auto- och parakrin, och påverkar sällan serum nivåer (39, 21).

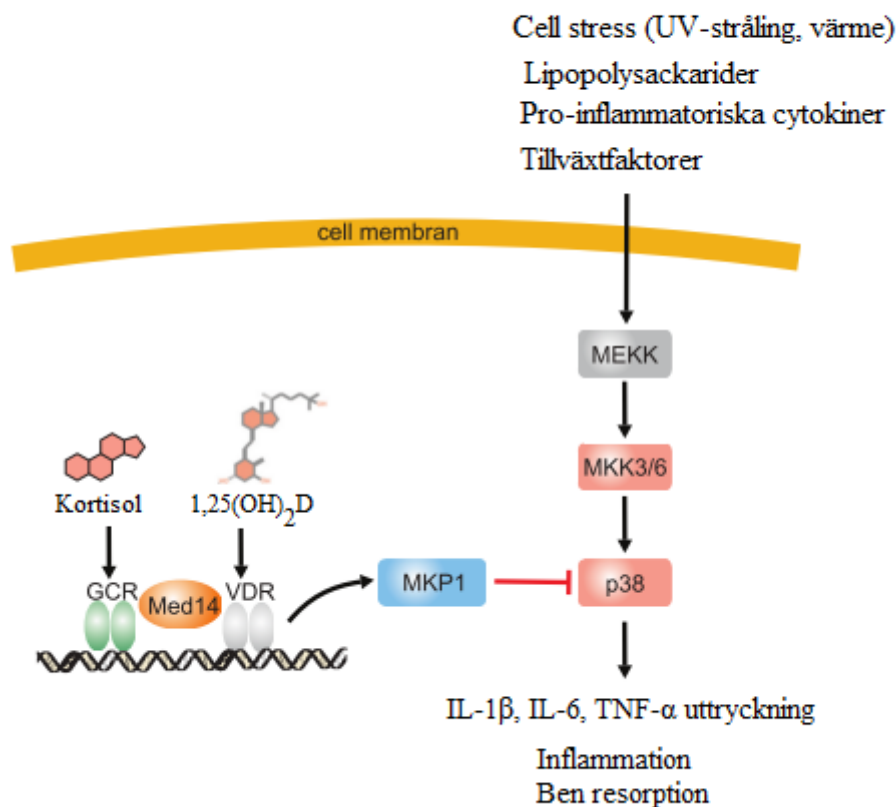
2.7 1,25(OH)₂D hämmar pro-inflammatoriska signalvägar

Mitogen-aktiverade proteinkinaser (MAPK) är intracellulära enzym som är centrala signal överförare av pro-inflammatoriska reaktioner. MAPK aktiverar signalvägar och transkriptions faktorer som gör att det produceras inflammatoriska cytokiner, vanliga målgener är IL-1, IL-6, TNF- α , COX-2 och MMPs (105) dessa associeras frekvent med parodontal inflammation och ben resorption (109). MAPK delas in i tre olika huvudklasser, p38, c-Jun N-terminal aktiverade kinaser (JNK1-3) och extracellulära activerade kinaser (ERK1,2).

I parodontium kan bakterie cellväggens LPS aktivera cellytors TLR vars fortsatta signal överförings kaskad är komplex men som slutligen leder till att ERK, p38, och JNK inducerar pro-inflammatoriska cytokin- och kemokin gentranskription faktors aktivering (108).

Djur modeller in vivo har visat att p38 MAPK signalvägen krävs för att inducera inflammation och benvävnads förlust vid parodontit (105, 106) och nya studier på vävnadsodlingar från människor indikerar att samma mekanismer gäller även för människor (105). Aktivering av p38 leder till produktion av IL-1 β , IL-6, and TNF- α genom gentranskriptions aktivering eller stabilisering av mRNA (106, 108). IL-1 β stimulerar uttryckningen av RANK och RANKL samt MMP-9 (Matrix metalloproteinase), effekten av dessa är att osteoklast aktiviteten ökar och proteinaserna bryter ner parodontal vävnadens bindvävnad. IL-6 ökar antalet osteoklaster som leder till benresorption. TNF- α uppreglerar värdens immunförsvars respons till bakterier, detta gör att inflammationen och benresorptionen i parodontium ökar (109).

Utan negativ återreglering av MAPK aktivering kan lesionen bli kroniskt inflammerad. Därför finns det MKP (MAPK fosfataser) som inaktiverar MAPK genom defosforylering. MKP-1 inaktiverar aktiverade p38 och JNK. Studier på humana blodceller har visat att D-vitamin uppreglerar MKP-1 syntesen hos LPS stimulerade monocyter och makrofager vilket reducerade p38 cytokin produktion (91). Detta betyder att D-vitamin inhiberar produktionen av pro-inflammatoriska cytokiner som IL-1 β , IL-6, and TNF- α i monocyter genom att inhibera p38 (Figur 2) (107).



Figur 2. Figuren är modifierad och hittad från Creative Commons BY-licenserade: Wöbke TK., Sorg BL, Steinhilber D. Vitamin D in inflammatory diseases. *Frontiers in Physiology*. 2014;5(244):1–20. Figur 1, "Inhibition of the p38 MAP kinase pathway by 1 α ,25(OH)₂D₃ and a mechanism for the synergistic anti-inflammatory effects of 1 α ,25(OH)₂D₃ and glucocorticoids". s. 4. [citerad 9.12.2016]

D-vitamin och dess VDR aktivering kan också interagera med NF- κ B och glukokortikoid receptor (GCR) och ge anti-inflammatoriska effekter (Figur 2) (107).

NF- κ B kan aktiveras av cytokiner t.ex. RANKL, TNF- α och IL-1 samt av bakteriella produkter som LPS. NF- κ B är en transkriptionsfaktor som stimulerar syntesen av pro-inflammatoriska cytokiner, samt har en central roll i osteoklastogenesen (108) som leder till osteolys av alveolarben vid parodontit (110). Vid parodontit är T- och B-celler primära källorna till RANKL som leder till osteolys av alveolarben (111). Studier har

visat att $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ nedreglerar T- och B-cellers NF- κB aktivering (107) vilket skulle innebära att D-vitamin skulle hämma den inflammatoriska osteolysen i parodontit.

D-vitamin kan också hämma NAFT. NAFT är en transkriptions faktor som aktiverar transkription av proinflammatoriska gener som IL-2 och COX-2 i T-celler (107).

2.8 Ospecifika immunförsvaret

VDR uttrycks konstitutivt i monocyter (100, 84) och antigenpresenterande celler (APC) som dendritceller och makrofager (51, 35, 101).

2.8.2 Makrofager

Ospecifika immunförsvaret, även kallat nativa- eller medfödda immunförsvarets makrofager spelar en skyddande roll i parodontium genom att fagocytera antigen och presentera antigen till T-celler som aktiverar specifika immunförsvaret. Makrofager kan också ha en destruktiv effekt på parodontium genom att frigöra pro-inflammatoriska cytokine som IL-1, IL-6 och TNF- α . Dessa kan uppreglera RANK uttryckning som leder till alveolarben osteolys (116 s.254).

Makrofager har överlag en ledande funktion i ospecifika immunförsvaret. Makrofager fagocyterar främmande celler och organismer samt mot död cellvävnad. Naturliga killer celler (NK-celler) och cytotoxiska T-lymfocyter (cytotoxiska T-celler) har liknande funktion som makrofager och tillsammans utgör dessa cell-medierad immunitet (21, 112).

Makrofager fungerar också som en viktig aktiverande kontaktlänk till specifika immunförsvaret. Efter att makrofager fagocyterat antigenet presenterar de det på cellytan genom MHC class II (major histocompatibility complex class II) molekyler till T-celler som känner MHC class II komplexet (117). Detta aktiverar specifika immunförsvaret. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ stimulerar monocyter att differentiera till makrofager (21, 50, 52, 102).

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ kan reducera uttryckningen av MHC II och därmed minskar antigen-presentations stimulering av T-cellerna (52, 51). Samtidigt ökar kemotaktiska och fagocytos funktionen hos monocyter och makrofager av $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Alltså $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ har en förstärkande effekt ospecifika immunförsvaret (52, 51, 21).

Makrofager som stimuleras av $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ökar prostaglandin E_2 (PGE_2) syntesen mångfaldigt (30, 50, 51). PGE_2 benämns oftast som pro-inflammatorisk mediator men har även anti-inflammatoriska effekter. Klassiska effekter av PGE_2 är värme, ödem, och smärta. Effekten av PGE_2 beror på vilka PGE_2 receptorer som finns på målcellens yta. I parodontium finns PGE_2 receptorerna EP_2 och EP_4 vars cellsignalering stimulerar osteoklast och MMPs aktivering vilket leder till osteolys av alveolarben (113). Av prostaglandinerna är PGE_2 den mest utmärkande i parodontit och kan mätas till betydligt högre halter i GCF hos inflammerat tandkött än i friskt tandkött (113), i detta avseende skulle D-vitamin inte ha en gynnsam effekt mot tand lossning.

Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) är ett cytokin som syntetiseras av aktiverade makrofager, aktiverade T-celler, endotelceller och fibroblaster. GM-CSF aktiverar proliferation och differentiering av granulocyter (neutrofiler, eosinofiler, and basofiler) och monocytter (21, 54). Då $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ binder till makrofagers VDR leder det till en direkt nedreglering av granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) uttryckningen (21, 54). Detta gör att $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ har en anti-inflammatorisk effekt eftersom proliferationen av immunförsvars celler hämmas.

Cytokinet IL-12 utsöndras av antigen-presenterande celler (APC) och stimulerar omogna T-celler att differentiera till Th1 celler. Hos aktiverade makrofager (och dendritceller) inhiberar $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ genuttryckningen av IL-12. Alltså $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ger en Th2 dominerande inflammations profil (55). Det är generellt accepterat att parodontitiska inflammationen förmedlas av en Th2 profil (94).

Makrofager som bland annat finns i gingivans epitellager fagocyterar patogener mha. pattern-recognition receptorer (PRR) som är toll-like receptorer (TLR) som känner igen patogen-associated molecular patterns (PAMP). Då TLR binder till PAMP induceras antimikrobiell peptider och reaktiva syreföreningar (eng. reactive oxygen species, ROS) vars syfte är att döda inkräktande organismen. Katelicidin är en antimikrobiell peptid vars transkription induceras av $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -VDR komplexet (49, 27, 112).

Makrofager har också 1α -OHase enzym som gör att de kan katalysera sista reaktionen för att bilda aktivt D-vitamin alltså $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ av $25(\text{OH})\text{D}_3$ (21, 27, 49).

IFN- γ inducerar uttryckningen av 1α -OHase enzym hos aktiva makrofager (21) och IFN- γ halter i GCF är förhöjda vid gingival inflammation (113).

I granulomatösa sjukdomar som sarkoidos och tuberkulos är regleringen av makrofagernas $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ syntes stört uppreglerad vilket gör att $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ spiller över till blodcirkulationen som leder till att patienterna kan lida av hyperkalcemi (20).

Då $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ binder till makrofagers VDR ökar dess kemotaktiska och fagocytotiska egenskaper, samt katelicidin och defensin- β 2 transkriptionen aktiveras. Alltså gör $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ att ospecifika immunförsvaret förstärks (48).

2.8.3 Dendrit celler

Dendritceller (DC) finns i vävnader som exponeras för omgivningens organismer t.ex. slemhinnor och hud. DC har pattern recognition receptorer (PRR), när PRR binder till ett antigen fagocyterar och degraderar de antigenet och DC mognar. Antigenet kan vara partiklar som t.ex. lipopolysackarider (LPS), nekrotiska cellpartiklar och extracellulära nukleotider (56). Efter antigen upptaget mognar DC cellen till en antigen presenterande cell (APC) som har immunostimulerande egenskaper. DC:n migrerar med lymfvätskan till lymfkörtlar för att visa upp antigenet m.h.a. major histocompatibility complex (MHC) och kostimulerande molekyler som känns igen av T-celler som då aktiverar adaptiva immunförsvaret (53). Dendritceller är alltså antigen presenterande celler och fungerar som en aktiverande länk mellan nativa och adaptiva immunförsvaret (56).

Dendrit celler finns också i parodontium där de kontrollerar inflammationen och begränsar invaderingen av mikrober till värden. Omogna dendritceller som vid inflammation stimuleras av M-CSF och RANK differentierar till osteolytiska osteoklaster (116 s. 253).

Studier har visat att $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ har överlag en hämmande effekt på dendritceller som gör att deras proliferation, differentiering och överlevnad minskar. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ minskar även monocytens differentiering till omogna dendritceller (53).

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ inhiberar dendritcellers mogning genom att binda till deras VDR som påverkar transkriptionen så att uttryckningen av MHC II och kostimulerande molekyler

(CD40, CD80, CD86) minskar, vilket leder till reducerad antigen presentation och därmed minskad initiering av T-cell aktivering (51).

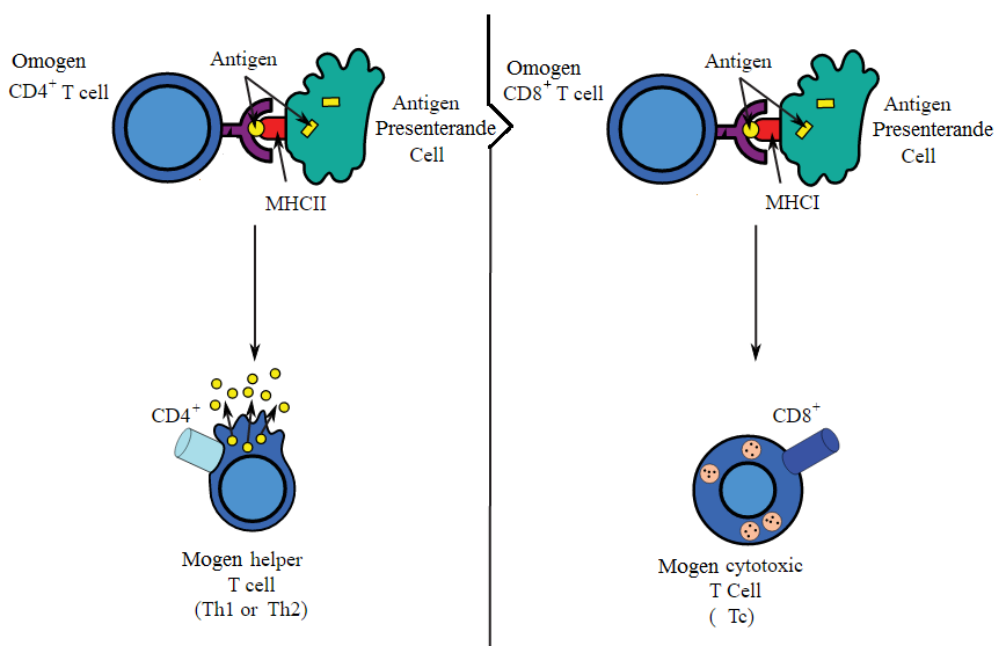
1,25(OH)₂D₃ behandlade DC celler kan minska IFN- γ produktion i T-lymfocyter som leder till en Th2 profil (53, 21).

1,25(OH)₂D₃ ökar gen uttryckningen av IL-10 (i DC) som hindrar Th1 dominans (51, 53).

1,25(OH)₂D minskar IL-12 och ökar IL-10 cytokin gen transkriptionen. IL-12 är en cytokin som stimulerar utvecklingen av Th1 CD4⁺. IL-10 är en cytokin som dämpar Th1 aktivering. 1,25(OH)₂D₃ eliminerar därför Th1 responsen som ger en ökad proportion av regulatoriska T-celler (Treg). Treg producerar ytterligare IL-10 (51).

2.9 Specifika immunförsvaret, även kallat adaptiva immunförsvaret

Aktivering av CD4⁺ och CD8⁺ T-lymfocyter (T-celler) och B-lymfocyter (B-celler) inducerar respektives VDR uttryckning (51, 35, 101). CD4⁺ T-celler blir till T-hjälpar celler (Figur 3.) som aktiverar B-cellers antikropp produktion. CD8⁺ T-celler är huvudsakligen cytotoxiska celler (Figur 3.) som attackerar intracellulära antigen (t.ex. virus och bakterier) (104). CD8⁺ T-celler orsakar inte vävnads nedbrytning i parodontala sjukdomar (116 s. 251).



Figur 3. User:Sjef. Antigen presentation stimulates T cells to become either "cytotoxic" CD8⁺ cells or "helper" CD4⁺ cells. 2008. [citerad 29.11.2016]. Bilden är modifierad och originalet kan hämtas från:

http://commons.wikimedia.org/wiki/Image:Antigen_presentation.jpg. (CC BY-SA 3.0)

2.9.1 T-lymfocyter

Th1 uttrycker höga halter IFN- γ . Ju allvarligare parodontal sjukdom desto högre halter IFN- γ kan registreras i parodontium. IFN- γ är ett starkt proinflammatoriskt cytokin som ökar fagocytos aktivitet och inducerar uttryckningen av cytokin och kemokin som leder till osteoklast aktivering och alveolarben resorption (116 s.251).

Th2 uttrycker höga halter IL-4 som främjar Th2-cell differentiering. IL-4 kan hämma IFN- γ uttryckningen och gynna anti-inflammatorisk IL-10 uttryckningen.

Studier har också visat att IL-4 kan höja osteoklastogenes hämmande osteoprotegerin (OPG) och inhibera syntesen av MMP och RANKL. Th2 uttrycker IL-4 och IL-6 som aktiverar B-cellers differentiering och antikropp syntes.

En stark Th2 respons i parodontal sjukdom kan leda att B-cellerna börjar producera RANKL som aktiverar osteoklaster (116 s.252).

Vare sig en Th2 profil eller Th1 profil är fördelaktigare för begränsning av parodontal sjukdoms progression är ännu inte avgjort och behöver mera forskning (116 s.253).

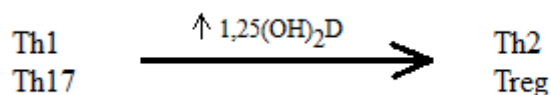
T-lymfocytens effekt påverkas av $25(\text{OH})_2\text{D}_3$ både indirekt via dendritceller och direkt via inhibering av T-cellers proliferation. T-celler har VDR som gör att när $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ binder till denna receptor aktiveras en process som ger en direkt inhiberande effekt på cellcykelns progression från G1a till G1b (57). Överlag nedreglerar $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ T-hjälparcellers immunrespons (59).

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ har även inhiberande verkan på T-hjälparcell-1 (Th1) cytokin IFN- γ och IL-2 transkription (45, 57, 95). Minskad IFN- γ produktion minskar rekryteringen av T-lymfocyter (45, 57). Minskad expression av Th1 cellers autokrina tillväxtfaktor IL-2 hindrar deras aktivering och proliferation (45, 58, 95). Följderna av detta är att T-celler blir uppreglerade till en T-hjälparcell-2 (Th2) fenotyp vars immunrespons har ökad IL-4 och IL-10 produktion. Dessa interleukiner som är anti-inflammatoriska.

Th17-celler och IL-17 finns i parodontitiskt sjuk vävnad. IL-17 har pro-inflammatoriska egenskaper genom att öka uttryckningen av IL-1 β , IL-6, TNF- α , RANKL och MMP detta ökar destruktions av parodontium. Studier på möss har visat att IL-17 verkar ha en viktig roll i att mobilisera neutrofiler till parodontium (116 s.252).

Treg har en anti-inflammatorisk effekt i parodontium. Treg uttrycker IL-10 och transforming growth factor-beta (TGF- β). TGF- β har en hämmande effekt på IL-1 β , TNF- α och MMPs (116 s.253).

Th2 och Treg främjas av $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ och proinflammatoriska Th1 och Th17 inhiberas av $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (Figur 4.).



Figur 4. Vid tillräckliga halter 1,25(OH)₂D polariseras immunresponen från Th1 och Th17 till Th2 och Treg dominerande immunrespons. Th1 aktiverar cell-medierad immunrespons mot intracellulära antigen. Th17 förstärker immunrespons mot extracellulära antigen. Th2 aktiverar B-cellers och deras antikropp produktion. Treg har anti-inflammatorisk och anti-osteolytisk effekt på parodontium (113).

2.9.2 B-lymfocyter

B-lymfocyter eller B-celler har antikropps medierad immunrespons till antigen, antikropparna speciellt IgG och IgA anses ha en skyddande uppgift i parodontala sjukdomar. En teori är att patienter som är mer disponerade till att utveckla parodontit är oförmögna att bilda hög affinitets-antikroppar mot patogena mikroberna (114).

B-celler uttrycker 1 α -OHase enzym som gör att de kan katalysera reaktionen för att bilda aktivt D-vitamin alltså 1,25(OH)₂D₃ av 25(OH)D₃. Uttryckningen av 1 α -OHase enzymet regleras av immunförsvarets signaler. Studier har visat att 1,25(OH)₂D₃ inhiberar pågående proliferation av aktiverade B-celler samt inhiberar differentieringen av plasma-celler och minnes-celler. 1,25(OH)₂D₃ inducerar också apoptos hos aktiverade B-celler. Även immunoglobulin (IgG, IgM) sekretionen hämmas av 1,25(OH)₂D₃ (35, 46).

Cell typ	Skyddande roll i parodontium	Destruktiv roll i parodontium	Effekt av 1,25(OH) ₂ D
Makrofager	Fagocyterar antigen. Presenterar antigen till T-celler.	Frigör proinflammatoriska cytokiner → vävnad bryts ner.	↓ antigen presentation till T-celler → hämmar specifika immunförsvarets aktivering ↑ fagocytos ↑ kemotaxi ↑ PGE ₂ → osteolys av alveolarben ↓ GM-CSF → anti-inflammatorisk effekt ↑ Katelicidin ↑ Defensin-β ₂
Dendrit celler	Aktiverar specifika immunförsvaret och begränsar mikrob belastning.	Omogna dendritceller differentierar till osteoklaster.	↓ Proliferation, differentiering och överlevnad. ↓ antigen presentation till T-cell. ↓ IFN-γ produktion i T-celler och ↑ IL-10 i DC → ↑ Th2 profil
Th1-celler	IFN-γ → ↑ fagocytos	IFN-γ → ↑ proinflammatorisk cytokin syntes. IL-12 → ↑ Th1 celler och IFN-γ syntes.	↓ T-cell proliferation direkt. ↓ IFN-γ → ↓ Th1-cell rekrytering. ↓ IL-2 → ↓ Th1-cell proliferation.
Th2-celler	IL-4 och IL-6 → ↑ B-cells respons. IL-4 → ↑ OPG, ↑ IL-10, ↓ MMP, ↓ RANKL, ↓ IFN-γ.	Kan bilda RANKL uttryckande B-celler	↓ T-cell proliferation direkt. ↑ Th2 profil
Th17	IL-17 mobiliserar neutrofiler.	IL-17 → ↑ RANKL och MMP uttryckning IL-17 → ↑ proinflammatorisk cytokin uttryckning.	↓ Th17 respons
Treg	IL-10 och TGF-β har anti-inflammatorisk effekt.		↑ Treg profil
B-celler	Ig produktion.	Kan bilda RANKL auto-antikroppar.	↓ Proliferation, differentiering och överlevnad. ↓ Ig sekretion.

Tabell 1. Sammanfattning på immunförsvarscellernas och D-vitamins effekt i parodontium.

Cytokin	Cytokinens roll	Förändringar i parodontitisk GCF	Förändringar av 1,25(OH) ₂ D
IL-1 α	Pro-inflammatorisk	↑ (109)	Okänd
IL-1 β	Pro-inflammatorisk	↑ (109)	↓ (107)
IL-2	Pro-inflammatorisk	Okänd	↓ (107)
IL-4	Anti-inflammatorisk	↓ (116 s.252)	↑ (35)
IL-6	Pro-inflammatorisk	↑(109, 86, 87)	↓ (107)
IL-8	Kemotaktisk	↑ (87, 110)	↓ (87, 110)
IL-10	Anti-inflammatorisk	Inga eniga studieresultat. (113)	↑ (51, 87, 88, 89)
IL-12	Pro-inflammatorisk	↑ (113)	↓ (51, 55)
IL-17	Pro-inflammatorisk	↑ (113)	↓ (35)
IL-18	Pro-inflammatorisk	↑ (113)	Okänd
IL-21	Pro-inflammatorisk	↑ (113)	↓ (35)
IFN- γ	Pro-inflammatorisk	↑ (113, 116)	↓ (21, 53)
TNF α	Pro-inflammatorisk	↑(109, 92)	↓ (107, 90)
PGE ₂	Pro-inflammatorisk	↑ (113)	↑ (30, 50, 51)

Antimikrobiell peptid	Förändringar i parodontitisk GCF	Förändringar av 1,25(OH) ₂ D
Katelicidin	↑ (102)	↑ (48, 102)
Defensin- β 2	↑ (102, 83)	↑ (48, 83)

Tabell 2. Cytokinhaltens och antimikrobiella peptiders förändringar i parodontitisk GCF samt 1,25(OH)₂D effekt på immunceller.

2.10 Gingivit och parodontit patogenes

Gingivala fickan är det ända stället i människokroppen där mjukvävnad (kontaktepitel) fäster till en hårdvävnad (emalj) som inte förnyas eller deskvamationeras (119).

Immunförsvaret i gingivala fickan är unikt och olika patienter kan ha olika immunförsvars respons till mikroberna som härstammar från biofilmen (118).

Man har länge känt till att plack är en etiologisk faktor till att utveckla gingivit, men alla faktorer som bidrar till patientens sjukdoms mottaglighet är inte fullt kända.

Fiskt tandkött fästs till tanden via kontaktepitellets hemidesmosomer (116 s. 243) och supra alveolära fibrer som fästs till rotcementet.

I friska tandköttet sker en kontinuerlig migrering av PMN från blodcirkulationen, genom kontaktepitelet till gingivalsulcus. Här bildar PMN en barriär mot biofilmens mikrober. PMN hindrar mikrobernas invadering, ackumulering och infektion av gingivala vävnaden (115).

Gingivit och parodontit är en infektions sjukdom som orsakas av bakterier men värdens modifierande faktorer spelar en stor roll i sjukdomens allvarlighetsgrad, progression och läkning. Gingivit utvecklas inte alltid till parodontit men modifierande faktorer som t.ex. malnutrition, cigarettrökning och systemiska sjukdomar kan interferera med värdens immunförsvaret genom att störa aktivering, inhibering och reglering av komponenter i immunförsvaret och därmed störa parodontiumets homeostas och reparation. Forskning har visat att kroppens immunförsvars respons mot patogener i parodontium har en skyddande effekt mot infektion men har samtidigt en destruktiv effekt på tandens stödjevävnad (96).

Page och Schroeder beskrev år 1976 gingivit och parodontitens inflammations utveckling och delade in sjukdomsförloppet i fyra olika faser: initial lesion, tidig lesion, etablerad lesion och avancerad lesion (25, 98).

2.10.1 Initial lesion

Begynnande subkliniska lesioner i tandköttets gingivala marginal uppstår inom 4 dagar efter plack ackumulering. I histologiska undersökningar ses ödem, ökad gingivalexudat (eng. gingival crevicular fluid, GCF), polymorphonucleär neutrofil (PMN) ackumulering och förlust av bindvävnad. Organismer som koloniserat pelliceln producerar enzymer och metaboliska produkter som ökar kontaktepitelets (eng. junction epithelium) permeabilitet, vilket medför att ytterligare invasion av mikrobiella organismer i gingivala vävnaden. GCF flödet ökar också i initiala gingivitisfasen och består till största delen av samma komponenter som interstitial vätska. GCF innehåller komplementfaktorer som aktiverar komplementsystemet.

LTA (eng. lipoteichoic acid) och peptidoglykaner som finns i cellvägen hos bakterier som tidigt koloniserar pelliceln kan aktivera komplementsystemet främst genom "alternativa vägen" då bildas s.k. komplementpeptider (eng. anaphylatoxins). Komplementpeptiderna diffunderar tillbaka in i gingivala vävnaden och triggar degranulering av mastcellernas vasoaktiva aminer, dessa ökar vaskulära permeabiliteten så det bildas lokalt ödem. Mastceller frigör också bl.a. TNF- α (tumor necrosis factor-alpha) som gör att endotelceller uttrycker adhesionsmolekyler så att PMN migrerar till tandköttsfickan (eng. gingival sulcus). Kemotaktiska substanser från bakterier och C5a komplement gör så att PMN migrerar till tandköttsfickan. PMN kan inte genom fagocytos avlägsna biofilmens bakterier istället frigör PMN lysozym och enzymer till tandköttsfickan som leder till lokal destruktions av bindvävnaden. Det är troligt att PMN frigör neutrophil extracellular traps (NET) redan i initiala gingivitisstadiet som fångar in och dödar patogena mikrober.

PMN frigör också IL-1 och IL-17. IL-17 inducerar IL-8 produktion i tandköttsfickans epitelceller som stimulerar NET produktion (103 s. 242-3).

2.10.2 Tidig lesion

Tidig gingival lesion uppstår efter 4-7 dagar av plack ackumulering. Kliniskt kan man se inflammatoriska förändringarna som ödem och erytem.

Andelen makrofager och lymfocyter i tandköttet ökar och dominerar. Vaskulära permeabiliteten ökar ytterligare tillsammans med peri-vaskulära inflammations infiltrering samt GCF flödet ökar.

Då intercellulära rummen mellan epitel cellerna vidgas ökar infiltrationen av bakterie substanser in till gingivala vävnaden. Som i initiala lesioner sker fortsatt frisättning av TNF- α , IL-17 från mastceller, PMN frisätter NET, epitelceller utsöndrar IL-8 och adhesionsmolekyler som ELAM-1 (endothelial-leukocyte adhesion molecule-1) och ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule-1) gör så att flödet PMN genom kontaktepitel till tandköttsfickan upprätthålls.

Infiltrat består främst av T-celler i förhållandet 2:1 av T-hjälparceller:cytotoxiska T-celler, fagocytotiska makrofager infiltrerar också. Dendritiska antigenpresenterande celler finns lokalt. Dendritceller med bundet antigen migrerar till lokala lymfnoder där antigen-specifika T celler aktiveras. Aktiverade CD4⁺ T-celler producerar IFN- γ som ytterligare aktiverar PMN och makrofager. Immunförsvaret kan inte eliminera och döda alla bakterier i biofilmen men de kan begränsa infektionens fortskridning.

Aktiverade T-celler och fickepitelceller uttrycker MHC klass II antigen.

Kollagen i bindväven bryts ned men ger inte upphov till fästnings förlust till tanden. Då placken elimineras läker och remodelleras tandköttet, det återhämtar sig helt (103 s. 243-6).

2.10.3 Etablerad lesion

Etablerad lesion uppstår av 2-3 veckor gammal plack. Kliniskt kan man se ödem och erytem. Vid etablerad gingival lesion dominerar PMN infiltration i och genom kontakt- och fickepitelet till tandköttsfickan. Andelen plasmaceller och lymfocyter perifert i gingivan ökar (103 s. 257).

Kontaktepitelet kan börja proliferera och migrera djupare in i bindvävnaden, koronala kontaktepitelet börjar förvandls till sulcus epitel. Sulcus epitelet börjar också börja proliferera och migrerar djupare in i bindvävnaden. Detta gör tandköttsfickan blir djupare (25).

Bakteriefloran i tandköttsfickan polariseras till en högre andel parodontalt patogena bakterie (103 s.257).

Etablerad gingival lesion kan försvinna spontant, hållas kvar oförändrad eller fortskrida till parodontit (115).

2.10.4 Avancerad lesion

Vid avancerade lesion har gingivit utvecklats till parodontit. I avancerad lesion har parodontal ligament brutits ner och parodontal ficka med ulcerationer har bildats. Kontaktepitelet (fickepitel) migrerar apikalt samtidigt som tandens bindvävsfäste bryts ner. Avancerad lesion kan också ge upphov till varbildning, alveolarben resorption, tandmobilitet, tand migrering och slutligen tandlossning (25).

I avancerade lesionen är fibroblaster aktiverade. Då fibroblaster stimuleras av IL-1, IL-6, TNF- α och PGE₂ stimuleras de att utsöndra matrix metalloproteinaser (MMPs) som degraderar extracellulära matrixen (103 s. 257-8).

2.11 Parodontit

Parodontit är en sjukdom som orsakas av mikrober i biofilmen som täcker tandens yta, samt av värdens immunförsvars växelverkan med mikroberna. Det är generellt accepterat att vid övergången från frisk till sjukt parodontium förändras plackens bakterie flora från gram-positiv fakultativt anaerob till gram-negativ anaeroba bakterier.

Porphyromonas gingivalis, *Treponema denticola*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* och *Tannerella forsythia* är exempel på bakterier som associeras med parodontal destruktions och därmed ökar risken för att utveckla parodontit (119, 116 s. 244). Studier har visat att det finns människor som har dessa patogena mikrober i munhålan men parodontit manifesterar ändå inte hos dessa personer. Personerna är då i balans med din biofilm. När denna jämvikt rubbas p.g.a. olika parodontit riskfaktorer kan det resultera i att gingivitis utvecklas till parodontit. Bindvävs nedbrytning vid parodontit beror på immunresponsen till mikroberna i biofilmen och inte uteslutande p.g.a. bakteriernas metabolism.

Parodontit lesionens immunförsvar består främst av B-celler och plasma celler. Då gingivala lesionen fortskrider från T- cell till B-cell och plasma cell dominerad lesion leder detta till förlust av bindvävs vidfästning till tanden och kontaktepitelet migrerar apikalt samtidigt som en tandköttsficka bildas.

Mikroberna *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, och *Fusobacterium nucleatum* har egenskaper som inducerar klonisk B-cell aktivering. Främst produceras immunoglobulin IgG, IgM och IgA men dessa har ej förmågan att penetrera biofilmen så deras förmåga att eliminera subgingivala mikrober är osannolik. Inte heller PMN penetrerar biofilm och eliminerar infektion men PMN fortsätter ändå att migrera till tandköttsfickas sulcus för att begränsa mikrobernas fortskridning in i parodontium (103 s.259).

Då tandköttsfickan blir djupare ökar ulcerationen och permeabiliteten i fickans epitel så att mikrober kan invadera gingivala vävnaden ytterligare. Värdens producerar IL-1, TNF- α , PGE₂ (prostaglandin E₂). Lokala inflammationen leder till nedbrytning av bindväven i parodontium och osteoklastisk resorption av alveolarben. En fibrös kapsel omringar inflammationen. Detta är kroppens sätt att isolera infektion och hindra den

från att spridas till underliggande alveolarben vars infektion skulle ha mera livshotande följder som t.ex osteomyelit (25, 94).

En allmän hypotes är att parodontit utvecklas när immunförsvaret medieras genom en Th2 profil. Hypotesen är att ett starkt immunförsvaret upprätthåller en oföränderlig gingivitis, immunförsvaret utgörs då av PMN, makrofager och IL-12 som visar upp det främmande antigenet till specifika immunförsvarets lymfocyter och ger upphov till en Th1 respons. Ett svagt immunförsvaret däremot leder till Th2 dominans med B-cell aktivering som utvecklas till fortskridande parodontit (97, 103).

2.12 D-vitamins effekt på parodontala vävnaden

Gingivala epitelceller kan invaderas av bakterier paracellulärt (80), därför är det viktigt att icke-keratiniserade kontaktepitelet är intakt. Kontaktepitelet och fickepitelet är icke-keratiniserat och därmed mindre skyddat mot bakterie invadering jämfört med oralt epitel. Därför är uttryckningen av täta fogar (eng. tight junction) i kontaktepitelet och fickepitelet förhöjt. Bakterierna *P. gingivalis* och *T. Denticola* kan invadera gingivala vävnaden paracellulärt genom att utsöndrar proteaser som bryter ner zonula occludens-1, E-cadherin och occludin (111).

Studier har visat att gastrointestinala epitelceller har 1α -OHase som aktiverar D-vitamin till $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ uppreglerar syntesen av proteiner som t.ex. zonula occludens-1, occludin, E-cadherin and connexin 43. Hos gingivala epitelceller är dessa protein är viktiga för upprätthålla täta fogar (eng. tight junction), celladhesion (eng. adherent junction) och kanalförbindelser (eng. gap junction) (77, 78, 39, 81).

Av detta kan man därför dra slutsatsen att $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ är viktigt för att kontaktepitelet i gingivan ska kunna upprätthålla en intakt barriär mot munhålan (60).

Aktivt D-vitamin stimulerar ospecifika immunförsvarets syntes av antimikrobiella peptider som katelicidin och defensiner vilka har antimikrobiell effekt i gingivan (79). Katelicidin har också kemotaktisk effekt på neutrofiler, monocyter och på vissa T-celler. Katelicidin kan också inducera IL-8 sekretion från epitelceller och ha synergistisk effekt med GM-CSF för att effektivisera monocytens effekt och mobilisera neutrofiler.

Neutrofiler och gingivala epitelial celler kan bilda aktivt D-vitamin $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ som då binder till sin kärnreceptor (VDR) och inducerar LL-37 genen som har vitamin D response elements (VDRE) detta leder till ökad uttrykning av katelicidin som har antimikrobiell effekt mot parodontal sjukdoms associerade Gram-positiva and Gram-negativa bakterier. Även spottkörtlar syntetiserar katelicidin för att öka salivens försvarsmekanismer mot orala patogener (102).

LL-37 gen uttrykning som ger katelicidin induceras också av bakterie produkter som LPS som binder till värdens pattern recognition receptorer som Toll-like receptorer (TLR). Katelicidin har hög affinitet till LPS och neutraliserar dess bioaktivitet (79). Katelicidin uttrykning i gingivala epitel celler och neutrofiler uppregleras i inflammerad gingival vävnad jämfört med fisk gingival vävnad (102).

D-vitamin stimulerar syntesen av β -defensin-2 vid tillräckliga serum $25(\text{OH})\text{D}$ nivåer. β -defensiners antimikrobiella verkan beror på destruktion av mikrobers cellvägg struktur som leder till att osmos som dödar mikroben. Oralt epitel, fickepitel och kontaktpitel producerar alla β -defensin. Defensiner finns också i saliv. β -defensin-1 uttrycks konstitutionellt i epitel vävnad (83). Medan β -defensin-2 och β -defensin-3 syntetiseras hos gingivala epitel celler av parodontala bakterier (102, 83).

Toll-like receptor aktivering hos monocyter och makrofager uppreglerar uttryckningen av 1α -OHase (CYP27B1) och VDR in vitro (85). Då monocyter differentieras till makrofager uttrycker de enzymet 1α -OHase som producerar aktivt $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ som har autokrin effekt. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ binder till differentierande monocytens vitamin D receptorer (VDR). $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ stimulerar monocytens att differentiera till makrofager, detta ökar antimikrobiella enzymaktiviteten, kemotaxi och fagocytos (84, 85).

Studier har också visat att $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ kan modulera inflammations reaktioner genom att reglera cytokin produktionen. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ inhiberar syntesen av mRNA för IL-6 och TNF- α hos makrofager in-vitro (89, 90). Dessa cytokiner är proinflammatoriska.

Speciellt IL-6 är relaterat till utvecklingen av parodontit. Studier har visat att IL-6 halten i gingival crevicular fluid (GCF) korrelerar med gingival inflammation, BOP, tandköttsficks djup och mängden alveolarben resorption (86, 87). $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ har

inhibitorisk effekt på pro-inflammatoriska cytokinen IL-6 syntes i makrofager (89) detta minskar därmed parodontala inflammationen och benresorptionen (87, 86).

1,25(OH)₂D₃ inhiberar TNF- α mRNA uttryck hos LPS stiumulerade monocyter och makrofager (89, 91, 60). TNF- α ökar RANK halter och ökar därmed osteoklast aktiviteten i alveolarben vid parodontal inflammation (92). Makrofager, monocyter, T-celler, glatta muskelceller, adipocyter och fibroblaster producerar TNF- α och många av dem har också VDR. TNF- α koncentrationen i serum är invers korrelerat med serum halten 25(OH)D. Därför kan man förmoda att 1,25(OH)₂D₃ hämmar TNF- α produktionen (90).

IL-8 är kemotaxisk och inducerar migrering av neutrofiler till parodontium och ökar akuta inflammations reaktionen. 1,25(OH)₂D₃ har inhibitorisk effekt på pro-inflammatoriska cytokinen IL-8 syntes i parodontal ligament celler (87, 110).

IL-10 är den mest potenta endogena inflammations inhibitor. IL-10 har anti-inflammatoriska egenskaper och spelar en stor roll i kontrolleringen av parodontal infektions progression. Studier har visat att parodontit patienter som får parodontal behandling genom depuration ger upphov till att parodontal inflammation minskar och uttryckningen av IL-10 ökar. 1,25(OH)₂D₃ har enligt studier ökat uttryckningen av anti-inflammatoriska cytokinen IL-10 i makrofager som kan hämma inflammations reaktionen och därmed minska värdens destruktion av parodontala vävnaden (87, 88, 89) .

2.13 D-vitamin och parodontal hälsa

Det har bevisats att D-vitamin krävs för behandling av rakit och osteomalaci. Randomiserade studier har visat att D-vitamin kombinerat med kalcium ökar bendensiteten avsevärt hos dem med låga serum 25(OH)D halter men inte nämnvärt hos dem med normala serum 25(OH)D halter (36). Studier har visat att minskad bentäthet i form av osteoporos påverkar också alveolarutskottets bentäthet och höjd. Studier på relationen mellan bentäthet och parodontalt fästeförlust har ännu inte överstämmande resultat, och detta samband är oklart (123). D-vitamin tillsammans med kalcium kan upprätthålla mineral densiteten även i käkben och dess alveolarutskott (69). Studier har också visat att D-vitamin upprätthåller immunrespons jämvikten (35). D-vitamin förstärker ospecifika immunförsvaret genom att öka makrofagers kemotaxiska och

fagocytotiska respons samt syntes av antimikrobiella protein som katelicidin.

1,25(OH)₂D₃ inhiberar direkt cytokin IL-2 och IFN- γ syntes hos Th1 samt inhiberar cytokin IL-17 och IL-21 syntes hos Th17 och stimulerar IL-4 syntes av Th2. I adaptiva immunförsvaret inhiberar 1,25(OH)₂D₃ expressionen av MHC-II och kostrimulatoriska molekyler hos antigenpresenterande celler. 1,25(OH)₂D₃ hämmar också IL-12 och IL-23 syntesen som indirekt leder till att T-celler polariseras från Th1 och Th17 till Th2 fenotyp. 1,25(OH)₂D₃ hämmar plasma-celler differentiering, IgG och IgM syntes och B-cell proliferation (35). D-vitamin verkar förstärka tidiga inflammatoriska reaktioner genom att öka värdens antimikrobiella peptider, cell rekrytering och koordination av infammatoriska reaktioner. Samtidigt hindrar även D-vitamin genom negativ återkoppling en överdriven inflammation som leder till vävnadsdestruktion (120).

Alltså D-vitamin brist kan leda till ett stört immunförsvaret med ökad tendens till infektion och autoimmunitet (35). Detta indikerar att det är rimligt att anta att D-vitamin brist kan vara en riskfaktor för parodontit (85, 69).

Det mest övertygande sättet att visa ett orsakssamband mellan D-vitamin och parodontit vore välutförda randomiserade kontroll studier, av denna studie typ finns dock bara en.

En randomiserad dubbelblind placebo kontroll studie med 145 friska män och kvinnor. Personerna var ≥ 65 år. Gruppen som fick tillskotten D-vitamin (17,5mg/d) och kalcium (500mg/d) under 3 år. Studien konkluderade att D-vitamin och kalcium tillskott gynnade tand retention eftersom gruppen som fick D-vitamin och kalcium tillskott hade 60 % mindre risk att förlora åtminstone en tand jämfört med placebo. Tandlossning var 13 % hos gruppen som tog tillskott och 27 % hos placebogruppen. Serum 25(OH)D halten mättes tyvärr inte hos personerna i studien. Studien visade att kalcium och D-vitamin tillskott gav friskare ben och mindre infektion vilket ledde till att tandförlusten reducerades till hälften efter 3 års supplementering (71).

En prospektiv kohortstudie som pågick under ett år innefattande 51 stycken patienter som var postmenopausala kvinnor och män i åldern 50-80 år som hade moderat kronisk parodontit. Studien visade att gruppen som tog D-vitamin och kalcium tillskott hade bättre parodontal hälsa än gruppen som inte tog tillskott. Även BOP och inflammationen var mindre hos gruppen som tog D-vitamin och kalcium tillskott. Studien konkluderade

att en D-vitamin dos på över 20- 25µg dagligen kan reducera allvarlighetsgraden hos parodontit. Tyvärr mättes inte serum 25(OH)D halten hos personerna i studien (67).

En kohortstudie som involverade ungefär 11 200 friska personer ≥ 20 år analyserade sambandet och mellan klinisk parodontal fästeförlust alltså avståndet mellan emalj-cementgränsen och botten på tandköttsfickan (eng. periodontal attachment loss) och serum 25(OH)D₃ halten. Studien visade en invers association mellan parodontala hälsan och serum halten 25(OH)D₃, men enbart hos personer ≥ 50 år. Personerna med lägsta kvantilen 25(OH)D₃ i serum ($\leq 40,2$ nmol/L) hade förlorat 25 % mera parodontalt fäste än personerna i högsta kvantilen 25(OH)D₃ i serum ($\geq 85,6$ nmol/L). Alltså låga 25(OH)D halter i serum korrelerar med parodontalt fästeförlust (72).

En kohortstudie som involverade 6700 icke-rökande personer i åldern mellan 13-90 år analyserade sambandet och mellan gingival inflammation och serum 25(OH)D₃ halten. Studien visade en invers association mellan gingival inflammationen och serum halten 25(OH)₂D₃. Personerna med högsta kvantilen 25(OH)D₃ i serum ($\geq 84,9$ nmol/L) var 20 % mindre sannolika att blöda vid sondering jämfört med personerna med lägsta kvantilen 25(OH)D₃ i serum ($\leq 39,7$ nmol/L). Enligt författaren till denna studie kommer anti-inflammatoriska effekten av serum 25(OH)D fram till sin fulla effekt först vid koncentrationer ≥ 90 to 100 nmol/L 25(OH)D (74).

Tvärsnitt studier har visat att D-vitamin och kalcium tillskott kan ha positiv effekt på parodontala hälsan (66). Dock är inte tvärsnitt studier ensamma tillräckliga bevis för att etablera ett orsakssamband mellan låga serum 25(OH)D halter och risk för att utveckla parodontit.

En tvärsnitt studie som involverade ungefär 1260 personer i Finland undersökte om det finns någon association mellan serum 25(OH)D halter och parodontala hälsan. Personerna var i åldern 30-49 år utan diabetes samt rökfria. Studien resultat visade att enbart personer med höge 25(OH)D halter (57-134 nmol/l) och god munhygien hade något färre tänder med fördjupade parodontala fickor (75) .

En möjlig förklaring varför det är svårt att bevisa ett samband mellan 25(OH)D serumkoncentration och parodontal hälsa är att sakkunniga inom D-vitamin området har svårt att fastställa en konsensus om vad optimal serumkoncentration 25(OH)D är.

Systematiska översikten för femte utgåvan av de nordiska näringsrekommendationerna (NNR 2012) framhäver att en serumkoncentration 25(OH)D \geq 50 nmol/L tycks vara tillräckligt för benvävnads och allmän hälsa. Rekommendationerna för tillskott är 10 mikrogram för barn, gravida, ammande och vuxna upp till 75 års ålder. För personer över 75 år rekommenderas 20 mikrogram (36).

Enligt finska god medicinsk praxis-rekommendationer definieras 25(OH)D-nivåer <25 nmol/L som brist, 25-50 nmol/L som insufficiens, >50 nmol/L som sufficiens och >75 nmol/L som optimal (Tabell 3.) (73).

Serum 25(OH)D halt	Beskrivning av D-vitamin nivå
<25 nmol/L	D-vitamin brist
25-50 nmol/L	D-vitamin insufficiens
>50 nmol/L	D-vitamin sufficiens
>75 nmol/L	Optimal

Tabell 3. D-vitamin halts definitioner enligt finska god medicinsk praxis-rekommendationer.

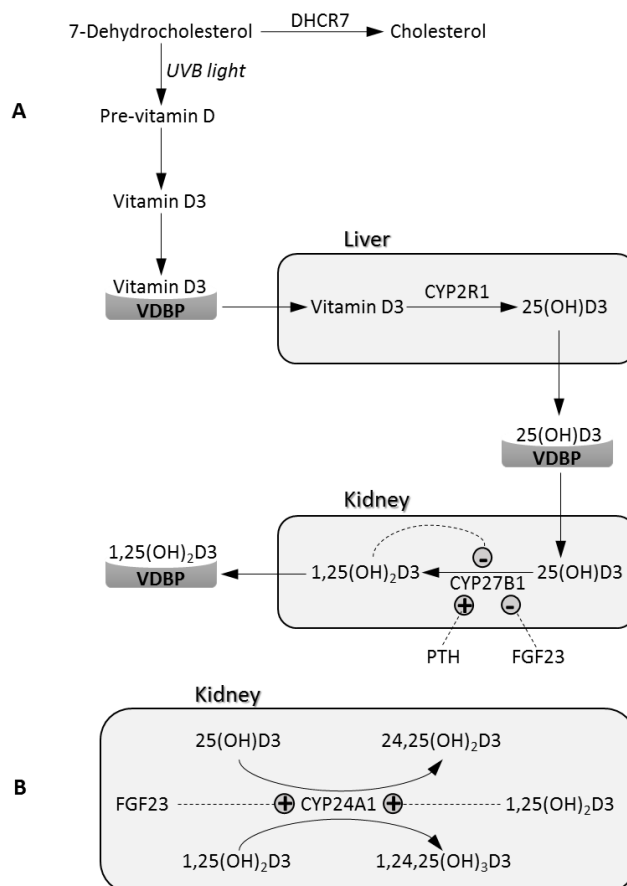
Det finns däremot forskare som anser att nordiska näringsrekommendationerna för D-vitamin tillskott är för konservativa och rekommenderar istället 20-25 mikrogram, till och med 50 mikrogram. Dessa anser att sufficienshalten 25(OH)D borde vara 75 nmol/l istället för 50 nmol/l (76).

2.14 X-kromosombunden hypofosfatemisk rakit och dentala manifestationer

X-kromosombunden hypofosfatemisk rakit är en sjukdom som orsakar en patologiskt förhöjd halt av FGF-23 i blodet detta leder till att aktiveringen av D-vitamin i njurarna hämmas (Figur 5). Kalciumupptaget från tarmen och benbildningen är försvagad och reabsorption av fosfat i njurarna är blockerad. Sjukdomen förknippas alltid med dentala sjukdoms manifestationer, D-vitamin bristens fysiologiska följder gör att utvecklingen av primära och permanenta tänder störs. Dentala kännetecken på rakitiska sjukdomar är höga pulphorn, stora pulparum, taurodontism, svaga lamina dura konturer, hypoplastisk

alverolär kant. Tänderna drabbas ofta abscesser även om de är karies- och traumafria, förmodligen eftersom bakterier infekterar pulpan via emalj och dentin tubuli defekter (Tabell 4.) (121).

Sjukdomar som amelogenesis imperfecta, dentinogenesis imperfecta, and dentin dysplasi ska beaktas som differential diagnostiska alternativ (122).



Figur 5. Figuren är hittad från Creative Common Attribution Licenserade: Koudoro FH, Roberts RS, Elliott MS, Han Z. The Low Blood Level of 25-Hydroxy Vitamin D in African American Women: Is It Clinically Significant? *EC Nutrition*. 2016;3(2):611-20. Figure 1: "Metabolism of vitamin D and its regulation". [citerad 9.12.2016]

Kliniska och radiologiska tecken på kronisk D-vitamin brist som tandläkare kan upptäcka:
Svag lamina dura avgränsning (121)
Diffus alverolarkant (121)
Tunn emalj (122)
Stora pulparum (121, 122)
Taurodontism (121, 122)
Höga pulphorn (121, 122)
Spontana abscesser (121, 122)
Kort kropps längd och ko- hjulbenthet (17, 122)

Tabell 4. Kronisk D-vitamin brists fysiologiska följder gör att utvecklingen av primära och permanenta tänder störs, symptom har listats i tabellen ovan.

Riskfaktorer för att utveckla D-vitaminbrist:
Mörk hudpigmentering (2, 70, 65)
Hög ålder (2)
Väldigt lite utomhusvistelse eller bosatt på nordliga breddgrader med begränsad UVB-stålnings utsättning (2)
Lågt intag av vitamin berikade mjölkprodukter eller fet fisk (2)
Övervikt (2)

Tabel 5. Riskfaktorer för att utveckla D-vitaminbrist.

3 Avhandlingens mål

Detta arbetes mål var att ta reda på hur D-vitamin påverkar parodontala vävnaden och om det finns vetenskapliga belägg för att D-vitaminbrist kan vara en riskfaktor för att utveckla parodontit. Arbetets frågeställningar var: Genom vilka mekanismer reglerar D-vitamin alveolarbenets skelettmineralisering? Genom vilka mekanismer påverkar D-vitamin immunförsvaret i parodontium? Är D-vitaminbrist en riskfaktor för att utveckla parodontit?

4 Material och metoder

Detta arbete är en litteraturstudie som är baserat på litteratursökning i PubMed, Melinda, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews och terveysportti.fi internet hemsidan.

5 Resultat

D-vitamin är viktigt för att upprätthålla mineraliserad benvävnad och ett normalt immunförsvaret (20).

Studierna på D-vitamins effekt på immunförsvaret är ense om en förstärkande positiv effekt på ospecifika immunförsvaret, men effekten på specifika immunförsvaret är inte fullkomligt utredd och behöver mera forskning (120). Särskilt D-vitamins förstärkande effekt på ospecifika immunförsvaret genom att förstärka täta fogarna i tandköttets icke-keratiniserade epitel barriär mot munhålets mikrober och stimulera produktionen av antimikrobiella peptider har teoretiskt en positiv effekt på parodontala hälsan (60).

Vitamin-D tillsammans med kalcium gynnar tandretentionen genom att upprätthålla normal bendensitet och höjd i alveolarutskottet men till vilken utsträckning är ännu inte klarlagt (124).

Det är få studier som har forskat på D-vitamins effekt på parodontala hälsan men medicinska populations studier som inkluderats i denna litteraturgranskning har visat att låga D-vitamin halter associeras med ökad gingival inflammation, gingivalt fästeförlust och tandlossning (67, 71, 72, 74, 75). Därför drar denna litteraturstudie

slutsatsen att D-vitaminbrist inte leder till parodontit men D-vitaminbrist kan vara en riskfaktor för progression av parodontal sjukdom.

6 Diskussion

D-vitamin brist och lågt kalcium intag leder till en negativ mineral balans i kroppen som leder till lägre bendensiteten och höjd i käkarnas alveolarutskott (124). Dessutom visar studier att D-vitamin förstärker ospecifika immunförsvaret och sulcusepitelets mekaniska barriär mot mikrober i biofilmen (60).

Det är viktigt att ta i beaktande patienten som helhet då man behandlar parodontologiska sjukdomar för att få ett optimalt behandlingssvar. Om patienten är i riskgruppen för att lida av D-vitaminbrist (Tabell 5.) och patientens behandlingssvar inte är lika bra som väntat borde tandläkare ta detta i beaktande och informera patienten om nordiska D-vitamins närings rekommendationer och hänvisa patienten vidare till läkare (125).

För att visa ett orsakssamband mellan D-vitamin och parodontit borde det göras mer välutförda randomiserade kontroll studier. Det är svårt att bevisa ett samband mellan 25(OH)D serumkoncentration och parodontal hälsa eftersom parodontit är en mångfaktoriell sjukdom och låga 25(OH)D halter ofta är förknippad med försvagad allmänhälsa (125). Samt att det ännu inte finns konsensus om vad optimala D-vitamin nivån i serum är (76).

7 Referenser

1. Kansanterveyslaitos. Suomalaisten aikuisten suunterveys. Terveys 2000 - tutkimus. Kansanterveyslaitoksen julkaisuja 2004;B16:88-97. Hämtad från: <http://www.terveys2000.fi/julkaisut/2004b16.pdf>
2. Miettinen M, Kinnunen L, Keinänen-Kiukaanniemi S, Korpi-Hyövälti E, Niskanen L, Oksa H, et al. D-vitamiinin puutos on yleistä suomalaisessa aikuisväestössä - D2D-väestötutkimus 2007. Suomen lääkärilehti. 2013;68(4):211-215. Terveysportti, Lääkärin tietokanta. Hämtad 7.11.2016.
3. Dunn P M. Francis Glisson (1597-1677) and the “discovery” of rickets. 1998;78(2):F154–F155.
4. Rajakumar K, Greenspan SL, Thomas SB, Holick MF. Solar ultraviolet radiation and vitamin D: A historical perspective. American Journal of Public Health. 2007;97(10):1746–54.
5. Hess AF. The Prevention and Cure of Rickets by Sunlight. American Journal of Public Health. 1922;12(2):104–7.
6. Hess AF, Weinstock M A study of light waves in their relation to rickets. JAMA. 1923;80:687–690.
7. Steenbock H. The induction of growth-promoting and calcifying properties in a ration by exposure to light. Science. 1924;60(1549):224–225.
8. Eliot MM. The control of rickets. American Journal of Public Health. 2004;94(8):1321-3.
9. Rickets and light. Am J Public Health. 1925;15(4): 340–341.
10. Hess AF, Weinstock M. The antirachitic value of irradiated cholesterol and phytosterol. II. Further evidence of change in biological activity. J. Biol. Chem. 1925;64:181–191.
11. Schneider HA. Harry steenbock (1886–1967)-A biographical sketch. J. Nutr. 1973;103:1233–47.

12. Hess AF. The therapeutics of ultraviolet light. *Bull N Y Acad Med.* 1931;7(4):282–4.
13. Wolf G. The discovery of vitamin D: the contribution of Adolf Windaus. *The Journal of Nutrition.* 2004;134:1299–1302.
14. Holick MF, MacLaughlin JA, Clark MB, Hlick SA, Potts Jr JT, Anderson RR et al. Photosynthesis of previtamin D3 in human skin and the physiologic consequences. *Science.* 1980;210:203–205.
15. Holick MF. Vitamin D: evolutionary, physiological and health perspectives. *Current Drug Targets.* 2011;12(1),4–18.
16. Hess AF, Unger LJ. Prophylactic therapy of rickets in a Negro community. *JAMA.* 1918;70:900. Reprinted in: Hess AF. *Collected Writings.* Vol 1. Springfield, Ill: Charles C. Thomas; 1936:487–494.
17. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357:266–81.
18. Bienaimé F, Prié D, Friedlander G, Souberbielle JC. Vitamin D metabolism and activity in the parathyroid gland. *Molecular and Cellular Endocrinology.* 2011;347:30–41.
19. Christakos S, Dhawan P, Benn B, Porta A, Hediger M, T. OH G, et al. Vitamin D Molecular Mechanism of Action. *Acad. Sci.* 2007;1116:340–48.
20. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005;289:F8–F28.
21. Guillot X, Semerano L, Saidenberg–Kermanac’h N, Falgarone G, Boissier M. Vitamin D and inflammation. *Joint Bone Spine.* 2010;77:552–7.
22. Savage A, Eaton KA, Moles DR, Needleman I. A systematic review of definitions of periodontitis and methods that have been used to identify this disease. *Journal of Clinical Periodontology.* 2009;36(6):458–67.

23. Page RC. Oral health status in the United States: Prevalence of inflammatory periodontal diseases. *Journal of Dental Education*. 1985;49:354–64
24. Lindhe J, Liljenberg B, Listgarten M. Some microbiological and histopathological features of periodontal disease in man. *Journal of Periodontology*. 1980;51(5):264–9.
25. Kinane DF. Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology* 2000. 2001;25(1):8–20.
26. Stumpf WE, Sar M, Reid FA, Tanaka Y, DeLuca HF. Target cells for 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in intestinal tract, stomach, kidney, skin, pituitary, and parathyroid. *Science*. 1979;206(4423):1188–90.
27. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009;94:26–34.
28. Chen WC, Vayuvegula B, Gupta S. 1,25-dihydroxyvitamin D₃-mediated inhibition of human B cell differentiation. *Clin Exp Immunol*. 1987;69:639–46.
29. Rigby WF, Noelle RJ, Krause K, Fanger MW. The effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on human T lymphocyte activation and proliferation: a cell cycle analysis. *J Immunol*. 1985;135(4):2279-86.
30. Mathieu C, Adorini L. The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ analogs as immunomodulatory agents. *Trends in Molecular Medicine*. 2002;8:174–9.
31. Xu H, Soruri A, Gieseler RK, Peters JH. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ exerts opposing effects to IL-4 on MHC class-II antigen expression, accessory activity, and phagocytosis of human monocytes. *Scand J Immunol* .1993;38:535-40
32. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, Ochoa MT, Schaubert J, Wu K, Meinken C et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006;311(5768):1770-3.
33. Martineau AR, Wilkinson KA, Newton SM, Floto RA, Norman AW, Skolimowska K, Davidson RN, Sorensen OE, Kampmann B, Griffiths CJ,

- Wilkinson RJ. IFN-gamma- and TNF-independent vitamin D-inducible human suppression of mycobacteria: the role of cathelicidin LL-37. *Journal of Immunology*. 2007;178:7190-98.
34. Nykjaer A, Dragun D, Walther D, Vorum H, Jacobsen C, Herz J, Melsen F, Christensen E, Willnow T. An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH) vitamin D₃. *Cell*. 1999;96:507–15.
35. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: Modulator of the immune system. *Current Opinion in Pharmacology*. 2010;10:482–96.
36. Lamberg-Allardt C, Brustad M., Meyer HE, Steingrimsdottir L. Vitamin D a systematic literature - review for the 5th edition of the Nordic Nutrition Recommendations. *Food & Nutrition Research*. 2013;57:22671.
37. Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, Klein EK, Young A, Bibuld D, et al. Vitamin D₂ is as effective as vitamin D₃ in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:677- 81.
38. Henry HL. Regulation of vitamin D metabolism. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;25:531–41.
39. Hewison M., Zehnder D, Chakraverty R, Adams JS. Vitamin D and barrier function: a novel role for extra-renal 1 α -hydroxylase. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2004;215:31–8.
40. Provvedini DM, Tsoukas CD, Deftos LJ, Manolagas SC. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ Receptors in Human Leukocytes. *Science*. 1983;221:1181-3.
41. Rigby WFC, Stacy T, Fanger MW. Inhibition of T lymphocyte mitogenesis by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ (calcitriol). *Journal of Clinical Investigation*. 1984;74:1451–5.
42. Adams JS, Sharma OP, Gacad M.A, Singer FR. Metabolism of 25-hydroxyvitamin D₃ by cultured pulmonary alveolar macrophages in sarcoidosis. *Journal of Clinical Investigation*. 1983;72:1856–60.

43. Rook GA, Steele J, Fraher L, Barker S, Karmali R, O’Riordan J, Stanford J. Vitamin D₃, gamma interferon, and control of proliferation of *Mycobacterium tuberculosis* by human monocytes. *Immunology*. 1986;57:159–63.
44. Lemire JM, Adams JS, Sakai R, Jordan SC. 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ suppresses proliferation and immunoglobulin production by normal human peripheral blood mononuclear cells. *Journal of Clinical Investigation*. 1984;74:657–61.
45. Lemire JM, Archer DC, Beck L, Spiegelberg HL. Immunosuppressive actions of 1,25-dihydroxyvitamin D₃: preferential inhibition of Th1 functions. *Journal of Nutrition*. 1995;125:1704S–1708S
46. Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, Chen S, Lipsky PE. Modulatory Effects of 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ on Human B Cell Differentiation. *J Immunol*. 2007;179:1634-47.
47. Wejse C. Tuberculosis and Vitamin D – What Is the Evidence for Interaction? *European infectious disease*. 2008;107–110.
48. Lin R. Crosstalk between Vitamin D Metabolism, VDR Signaling, and Innate Immunity. *Biomed Res Int*. 2016.
- Hewison M. An update on vitamin D and human immunity. *Clinical Endocrinology*. 2012;76:315–25.
50. Koren R, Ravid A, Rotem C, Shohami E, Liberman UA, Novogrodsky A. 1,25-Dihydroxyvitamin-D₃ enhances prostaglandin E₂ production by monocytes. A mechanism which partially accounts for the antiproliferative effect of 1,25(OH)₂D₃ on lymphocytes. *FEBS Lett*. 1986;205(1):113–6.
51. Van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃: Basic concepts. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2005;97:93–101.

52. Xu H, Soruri A, Gieseler RK, Peters JH. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ exerts opposing effects to IL-4 on MHC class-II antigen expression, accessory activity, and phagocytosis of human monocytes. *Scand. J. Immunol.* 1993;38:535–40.
53. Penna G, Adorini L. 1 Alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T-cell activation. *J. Immunol.* 2000;164:2405–11.
54. Towers TL, Staeva TP, Freedman P. A two-hit mechanism for vitamin D₃-mediated transcriptional repression of the granulocyte- macrophage colony-stimulating factor gene: Vitamin D receptor competes for DNA binding with NFAT1 and stabilizes c-Jun. *Mol. Cell Biol.* 1999;19(6):4191–9.
55. D’Ambrosio D, Cippitelli M, Cocciolo MG, Mazzeo D, Di Lucia P, Lang R, Sinigaglia F, Panina-Bordignon P. 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;101:252–62.
56. Bscheider M., Butcher EC. Vitamin D immunoregulation through dendritic cells. *Immunology.* 2016;148:227-36.
57. Cippitelli M, Santoni A. Vitamin D₃: a transcriptional modulator of the interferon-gamma gene. *Eur. J. Immunol.* 1998;28;3017–30.
58. Takeuchi A, Reddy GS, Kobayashi T, Okano T, Park J, Sharma S. Nuclear factor of activated T cells (NFAT) as a molecular target for 1alpha,25-dihydroxyvitamin D₃-mediated effects. *J. Immunol.* 1998;160:209–18.
59. Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Savelkoul HF, O’Garra A. 1alpha,25-Dihydroxyvitamin D₃ has a direct effect on naive CD4+ T cells to enhance the development of Th2 cells. *J. Immunol.* 2001;167:4974–80.
60. Stein SH, Livada R, Tipton DA. Re-evaluating the role of vitamin D in the periodontium. *Journal of Periodontal Research.* 2014;49:545–53.
61. Deluca HF. History of the discovery of vitamin D and its active metabolites. *Bonekey Reports* 3. 2014;479.

62. Carlsson A. Tracer Experiments on the Effect of Vitamin D on the Skeletal Metabolism of Calcium and Phosphorus. *Acta Physiologica*. 1952;26:212-20.
63. Nicolaysen R, Eeg-Larsen N, Malm OJ. Physiology of calcium metabolism. *Physiol Rev*. 1953;33:424–44.
64. Chen TC, Castillo L, Korycka-Dahl M, DeLuca HF. Role of vitamin D metabolites in phosphate transport of rat intestine. *J Nutr*. 1974;104:1056–60.
65. Grant WB, Holick M F. Benefits and Requirements of Vitamin D for Optimal Health: A Review. *Altern Med Rev*. 2005;10(2):94-111.
66. Miley DD, Garcia MN, Hildebolt CF, Shannon WD, Couture RA, Annderson Spearie CL, et al. Cross-sectional Study of Vitamin D and Calcium Supplementation Effects on Chronic Periodontitis. *J Periodontol*. 2009;80:1433–39.
67. Garcia M, Hildebolt C, Miley D, et al. One-year Effects of Vitamin D and Calcium Supplementation on Chronic Periodontitis. *J Periodontol*. 2011; 82: 25-32.
68. Stein HS, Tipton DA. Vitamin D and its Impact on Oral Health — An Update. *Journal of Tennessee Dental Association*. 2011;91:30–33.
69. Hildebolt CF, Pilgram TK, Dotson M, Armamento-Villareal R, Hauser J, Cohen S. Estrogen and/or Calcium Plus Vitamin D Increase Mandibular Bone Mass. *J Periodontol*. 2004;75: 811–16.
70. Hagenau T, Vest R, Gissel TN, Poulsen CS, Erlandsen M, Mosekilde L, Vestergaard P. Global vitamin D levels in relation to age, gender, skin pigmentation and latitude: an ecologic meta-regression analysis. *Osteoporos Int*. 2009;20:133-140.
71. 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;111:452–6.

72. Dietrich T, Joshipura KJ, Dawson-hughes B, Bischoff-ferrari HA. Association between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D 3 and periodontal disease in the US population. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:108–13.
73. Käypä hoito suositus. Osteoporoosi. Publicerad: 24.04.2014 [Internet]. [cited 29.9.2016]. Tillgänglig från: <http://www.kaypahoito.fi/>
74. 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.
75. Antonoglou GN, Suominen AL, Knuuttila M, Ylöstalo P, Ojala M, Männistö S, Tervonen T. Associations Between Serum 25- Hydroxyvitamin D and Periodontal Pocketing and Gingival Bleeding: Results of a Study in a Non-Smoking Population in Finland. *J Periodontol.* 2015;86:755-65.
76. Vieth R. Why the minimum desirable serum 25-hydroxy vitamin D level should be 75 nmol/L (30 ng/mL). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25:681-691.
77. Clairmont A, Tessman D, Stock A et al. Induction of gap junctional intercellular communication by vitamin D in human skin fibroblasts is dependent on the nuclear vitamin D receptor. *Carcinogenesis* 1996;17:1389–91.
78. Gniadecki R, Gajkowska B, Hansen M. 1,25-dihydroxyvitamin D3 stimulates the assembly of adherens junctions in keratinocytes: involvement of protein kinase C. *Endocrinology.* 1997;138: 2241–48.
79. McMahon L, Schwartz K, Yilmaz O, Brown E, Ryan LK, Diamond, G. Vitamin D-mediated induction of innate immunity in gingival epithelial cells. *Infection and Immunity,* 2011;79:2250–56.
80. Lux R, Miller JN, Park NH, Shi W. Motility and chemotaxis in tissue penetration of oral epithelial cell layers by *Treponema denticola*. *Infect Immun* 2001;69:6276–83.

81. Schwalfenberg GK. A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2011;55:96–108.
82. Hosokawa I, Hosokawa Y, Komatsuzawa H, Goncalves RB, Karimbux N, Napimoga MH, et al. Innate immune peptide LL-37 displays distinct expression pattern from beta-defensins in inflamed gingival tissue. *Clin. Exp. Immunol*. 2006;146:218–25.
83. Marshall RI. Gingival defensins: Linking the innate and adaptive immune responses to dental plaque. *Periodontology 2000*. 2004;35(19):14–20.
84. Kreutz M, Andreesen R, Krause SW, Szabo A, Ritz E, Reichel H. 1,25-dihydroxyvitamin-D3 production and vitamin D3 receptor expression are developmentally regulated during differentiation of human monocytes into macrophages. *Blood*. 1993;82:1300–1307.
85. 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;311:1770-3.
86. Takahashi K, Takashiba S, Nagai A, Takigawa M, et al. Assessment of interleukin-6 in the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontol*. 1994;2:147-53.
87. Xu Q-A, Li Z-F, Zhang P, Cao L-H, Fan M-W. Effects of 1,25-dihydroxyvitamin-D3 on macrophage cytokine secretion stimulated by *Porphyromonas gingivalis*. *Japanese Journal of Infectious Diseases*. 2016.
88. Goutoudi P, Diza E, Arvanitidou M. Effect of periodontal therapy on crevicular fluid interleukin-1beta and interleukin-10 levels in chronic periodontitis. *J Dent*. 2004;7:511-20.
89. Li Z-F, Cao L-H, Wang Y, Zhang Z, Fan M-W, Xu Q-A. Inhibitory effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on *Porphyromonas gingivalis*-induced inflammation and bone resorption in vivo. *Archives of Oral Biology*. 2016;72,146–56.

90. Peterson CA, Heffernan ME. Serum tumor necrosis factor- α concentrations are negatively correlated with serum 25(OH)D concentrations in healthy women. *Journal of Inflammation*. 2008;5:10
91. Zhang Y, Leung D YM, Richers BN, Liu Y, Remigio LK, Riches DW, Goleva E. Vitamin D inhibits monocyte/macrophage proinflammatory cytokine production by targeting MAPK phosphatase-1. *Journal of Immunology* 2012;188:2127–35.
92. Wei S, Kitaura H, Zhou P, Ross FP, Teitelbaum SL. IL-1 mediates TNF-induced osteoclastogenesis. *J Clin Invest*. 2005;115:282–90.
93. DeLuca HF. The vitamin D story: a collaborative effort of basic science and clinical medicine. *Harvey Lect*. 1981;75:333-79.
94. Berglundh T, Donathi M. Aspects of adaptive host response in periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2005; 32(6):87–107.
95. Rigby WFC, Denome S, Fanger MW. Regulation of Lymphokine Production and Human T Lymphocyte Activation by 1,25-Dihydroxyvitamin D₃. *J. Clin. Invest*. 1987;79:1659-64.
96. Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ, Kornman KS. Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontology 2000*. 1997;14:216-48.
97. Ohlrich EJ, Cullinan MP, Seymour GJ. The immunopathogenesis of periodontal disease. *Australian Dental Journal* 2009;54:S2–S10.
98. Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab Invest*. 1976;34(3):235-49.
99. Omdahl JL, Morris HA, May BK. Hydroxylase enzymes of the vitamin D pathway: expression, function, and regulation. *Annu. Rev. Nutr*. 2002;22: 139–66
100. Hayes CE, Nashold FE, Spach KM, Pedersen LB. The immunological functions of the vitamin D endocrine system. *Cell. Mol. Biol*. 2003;49(2):1-24

101. Maria C, Borges MD, Lígia A, Martini Ph.D, Marcelo M. Rogero Ph.D. Current perspectives on vitamin D, immune system, and chronic diseases. *Nutrition*. 2011;27:399–404.
102. Lemire JM, Adams JS, Sakai R, Jordan SC. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin-D₃ Suppresses Proliferation and Immunoglobulin Production by Normal Human Peripheral Blood Mononuclear Cells. *J. Clin. Invest.* 1984;74:657-61.
103. Lang NP, Lindhe J. *Clinical periodontology and implant dentistry*, 2 volume set. 6th edition. Wiley blackwell. 2015. 241-3, 257.
104. Cantorna MT, Snyder L, Lin Y-D, Yang L. Vitamin D and 1,25(OH)₂D Regulation of T cells. *Nutrients*. 2015;7:3011-21.
105. Travan S, Li F, D’Silva N J, Slate EH, Kirkwood KL. Differential expression of mitogen activating protein kinases in periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*. 2013;40:757–64.
106. Kirkwood KL, Li F, Rogers JE, Otremba J, Coatney D D, Kreider JM, et al. A p38 Slective Mitogen-Activated Protein Kinase Inhibitor Prevents Periodontal Bone Loss. *The juornal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2007;320:56–63.
107. Wöbke TK., Sorg BL, Steinhilber D. Vitamin D in inflammatory diseases. *Frontiers in Physiology*. 2014;5(244):1–20.
108. Intini G, Katsuragi Y, Kirkwood KL, Yang S. Alveolar bone loss: mechanisms, potential therapeutic targets, and interventions. *Advances in Dental Research*. 2014;26:38–46.
109. Graves DT, Oates T, Garlet GP. Review of osteoimmunology and the host response in endodontic and periodontal lesions. *Journal of Oral Microbiology*. 2011;3:3504
110. Xu J, Wu HF, Ang ESM, Yip K, Woloszyn M, Zheng MH, Tan RX. NF-kB modulators in osteolytic bone diseases. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2009;20:7–17.

111. Kawai T, Matsuyama T, Hosokawa Y, Makihira S, Seki M, Karimbux NY, Taubman M A. B and T lymphocytes are the primary sources of RANKL in the bone resorptive lesion of periodontal disease. *Am J Pathol.* 2006;169:987–98.
112. Hewison M P. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010;39(2):365-79.
113. Yucel-Lindberg T, Båge T. Inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontitis. *Expert Reviews in Molecular Medicine.* 2013;15:e7.
114. Krall E A. Osteoporosis and the risk of tooth loss. *Clin. Calcium.* 2006;16:287–90.
115. Page RC, Schroeder HE. Current status of the host response in chronic marginal periodontitis. *Journal of Periodontology.* 1981;52(9):477–91.
116. Bertl K, Pietschmann P, Matejka M. Osteoimmunological aspects of periodontal diseases, i Pietschmann P. *Principles of Osteoimmunology, Molecular Mechanisms and Clinical Applications.* Ed. Springer, New York, NY, USA, 2012.
117. Danner OK, Matthews LR, Francis S, Rao VN, Harvey CP, Tobin RP, Childs EW. Vitamin D3 Suppresses Class II Invariant Chain Peptide Expression on Activated B-Lymphocytes: A Plausible Mechanism for Downregulation of Acute Inflammatory Conditions. *Journal of Nutrition and Metabolism.* Volume 2016, Article ID 4280876.
118. Kinane DF. Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology* 2000. 2001;25:8–20.
119. Ji S, Choi YS, Choi Y. Bacterial invasion and persistence: Critical events in the pathogenesis of periodontitis? *Journal of Periodontal Research.* 2015;50:570–85.
120. De Castro Kroner J, Sommer A, Fabri M.. Vitamin D every day to keep the infection away? *Nutrients.* 2015;7:4170–88.
121. Tejani Z, Mars M. X-linked hypophosphatemia: Dental and histologic findings. *Journal of the Canadian Dental Association.* 2006;72(1):69–72.

122. Chaussain-Miller C, Sinding C, Wolikow M, Lasfargues JJ, Godeau G, Garabédian M. Dental abnormalities in patients with familial hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets: Prevention by early treatment with 1-hydroxyvitamin D. *Journal of Pediatrics*. 2003;142(3):324–31.
123. Koudoro FH, Roberts RS, Elliott MS, Han Z. The Low Blood Level of 25-Hydroxy Vitamin D in African American Women: Is It Clinically Significant? *EC Nutrition*. 2016;3(2):611-20.
124. Wactawski-Wende J. Periodontal diseases and osteoporosis: association and mechanisms. *Ann Periodontol*. 2001;6:197-208.
125. Viken H, Søyland Espen, Holvik K, Preus HR. D-vitamiini ja parodontiitti. *Suomen Hammaslääkärilehti*. 2013;12:34-39