

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
"VICTOR BABEȘ" TIMIȘOARA  
FACULTATEA DE MEDICINĂ  
DEPARTAMENTUL IV

DIANA MARIAN



# TEZĂ DE DOCTORAT

IMPLICAȚII ALE VITAMINEI D ÎN ETIOPATOGENIA  
BOLII PARODONTALE

REZUMAT

Conducător Științific  
**PROF. UNIV. DR. ANGHEL ANDREI**  
Conducător Științific Cotutelă  
**PROF. UNIV. DR. VALERICA BELENGEANU**

Timișoara  
2018

# CUPRINS

Lista lucrărilor publicate .....	VI
Lista abrevierilor.....	VII
Indexul Figurilor .....	VIII
Indexul Tabelelor .....	XI
Mulțumiri .....	XIII
INTRODUCERE.....	XIV
<b>PARTEA GENERALĂ .....</b>	<b>1</b>
1. Boala parodontală .....	1
1.1. Generalități.....	1
1.2. Etiologia bolii parodontale .....	2
1.2.1. Agenți infecțioși .....	4
1.2.1.1. Aspecte microbiologice caracteristice bolii parodontale .....	4
1.2.1.2. Biofilmul plăcii bacteriene .....	9
1.3. Factorii sistemici implicați în etiologia bolii parodontale .....	12
1.3.1. Factori hormonalți .....	12
1.3.2. Deficiențe nutriționale.....	12
1.3.3. Boli metabolice .....	13
1.3.4. Factori medicamentoși .....	14
1.3.5. Factori emoționali .....	14
1.3.6. Factori genetici .....	15
2. Vitamina D .....	17
2.1. Generalități.....	17
2.2. Modul de acțiune al 1Alfa, 25-dihidroxiciferolul .....	19
2.3. Necesarul zilnic .....	22
2.4. Deficitul vitaminei D3 - corelat cu o multitudine de afecțiuni .....	22
2.4.1. Deficitul vitaminei D în boala parodontală și caria dentară .....	23
2.4.2. Deficitul vitaminei D în bolile autoimune .....	25
2.4.3. Deficitul vitaminei D în infecții .....	26
2.4.4. Deficitul vitaminei D în boli neurologice .....	27
2.4.5. Deficitul vitaminei D în boli metabolice.....	28
2.4.6. Deficitul vitaminei D în bolile maligne.....	28
2.5. Receptorul vitaminei D (VDR) .....	29
2.6. Polimorfismele receptorului vitaminei D .....	31
2.6.1. Polimorfismul FokI (rs2228570) .....	32
2.6.2. Polimorfismul BsmI (rs1544410) .....	33

2.6.3. Polimorfismul Apal (rs7975232) .....	34
2.6.4. Polimorfismul TaqI (rs731236) .....	34
<b>PARTEA SPECIALĂ</b>	
1. Scopul și obiectivele studiului .....	36
1.1. Scopul studiului .....	36
1.2. Obiectivele studiului .....	36
2. Considerații privind asocierea polimorfismului receptorului pentru vitamina D și parodontita cronică marginală .....	39
2.1. Introducere .....	39
2.2. Scopul studiului .....	41
2.3. Material și metodă .....	42
2.3.1. Examinarea clinică parodontală .....	44
2.3.2. Extracția și determinarea genotipului receptorului pentru vitamina D .....	45
2.3.3. Analiza statistică .....	51
2.4. Rezultate .....	52
2.5. Discuții .....	71
3. Considerații privind asocierea nivelului seric scăzut al vitaminei D <sub>3</sub> cu parodontita cronică marginală .....	73
3.1. Introducere .....	73
3.2. Scopul studiului .....	73
3.3. Material și metodă .....	73
3.3.1. Parametrii clinici parodontali .....	76
3.3.2. Determinarea cantitativă a nivelului seric al vitaminei D <sub>3</sub> .....	79
3.3.3. Analiza statistică .....	80
3.4. Rezultate .....	81
3.5. Discuții .....	86
3.6. Concluzii .....	87
4. Considerații privind prevalența parodontopatogenilor: <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> , <i>Porphyromonas gingivalis</i> , <i>Tannerella forsythensis</i> , <i>Treponema denticola</i> și <i>Prevotella intermedia</i> la pacienții cu parodontită marginală cronică .....	88
4.1. Introducere .....	88
4.2. Material și metodă .....	89
4.3. Analiza statistică .....	96
4.4. Rezultate .....	97
4.5. Discuții .....	105
4.6. Concluzii .....	107
CONCLUZII FINALE .....	108
CONTRIBUȚII PROPRII .....	110
BIBLIOGRAFIE .....	113
ANEXE .....	I

**CUVINTE CHEIE:** parodontită marginală cronică, vitamina D<sub>3</sub>, polimorfism, receptorul vitaminei D

## REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**PARTEA GENERALĂ** tratează în mod sistematizat date referitoare la boala parodontală și implicațiile vitaminei D în etiopatogenia acestei afecțiuni.

În capitolul 1 este descrisă boala parodontală -o boală infecțioasă care rezultă în urma inflamării țesutului de suport al dinților, pierderea progresivă a atașamentului epitelial și a osului alveolar.

Boala parodontală este o entitate multifactorială în care bacteriile, gazda și factorii de mediu interacționează între ei. Factorii ce contribuie la boala parodontală includ: placa bacteriană, tartrul, tipul microbilor, răspunsul imun, bolile sistemice, variantele genetice etc.

Această afecțiune poate apare doar atunci când se produce un dezechilibru între flora microbiană de la nivel parodontal și mecanismul de apărare al organismului, dezechilibru produs atât prin creșterea numerică a bacteriilor sau a virulenței acestora, cât și prin apariția unor boli sistemice favorizante, care însă nu ar fi parodontal patologice în lipsa unui spectru bacteriologic favorizant.

Bacteriile se organizează sub forma unui biofilm parodontal, colonizând suprafețele radiculare și ale pungilor parodontale, evitând mecanismele defensive ale gazdei și alterând direct țesutul parodontal. Biofilmul constă în celule microbiene încorporate în matricea extracelulară ce conține substanțe precum proteine, polizaharide și acizi nucleici. Organizarea microorganismelor în biofilm le conferă proprietăți care nu pot fi găsite în cazul coloniilor individuale de bacterii, crescute independent.

În capitolul 2 este prezentată vitamina D. Sunt descrise în detaliu modul de acțiune al metabolitului activ al acestei vitamine -1Alfa, 25-dihidroxiciferolul, precum și corelarea dintre deficitul vitaminei D<sub>3</sub> cu o multitudine de afecțiuni: bolile autoimune, infecții, boli neurologice, metabolice, maligne, precum și boli din sfera orală (boala parodontală și caria dentară). Deasemenea, este scos în evidență receptorul vitaminei D (VDR) și polimorfismele receptorului vitaminei D, care pot fi un factor de risc sau un factor de protecție pentru o anumită afecțiune, acest lucru depinzând de gena influențată.

**PARTEA SPECIALĂ** prezintă sistematic și concis obiectivele și design-ul studiului, metodele și instrumentele de investigare, rezultatele obținute, discuțiile și concluziile a trei studii, având ca și element comun boala parodontală și diverse aspecte etiopatogenetice ale vitaminei D<sub>3</sub>.

**Obiectivele studiului** au fost:

- Identificarea unei asocieri între polimorfismele receptorului pentru vitamina D și parodontita cronică marginală
- Identificarea unor asocieri între nivele serice ale vitaminei D<sub>3</sub> și pacienții cu parodontită cronică, comparativ cu pacienții fără afectare parodontală.
- Determinarea prevalenței a cinci parodontopatogeni: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis*, *Treponema denticola* și *Prevotella intermedia*, la pacienții cu parodontită marginală, precum și asocierea acestora cu valorile serice scăzute ale vitaminei D.

Obiectivele studiului au fost materializate în trei studii clinice, prospective, multicentrice, ale căror rezultate au fost publicate în jurnale de specialitate.

## **1. CONSIDERAȚII PRIVIND ASOCIEREA POLIMORFISMULUI RECEPTORULUI PENTRU VITAMINA D ȘI PARODONTITA CRONICĂ MARGINALĂ**

Polimorfismul genei receptorului vitaminei D (VDR) reglează densitatea minerală și transformarea osoasă. Există o ipoteză că dacă polimorfismul genei receptorului vitaminei D (VDR) influențează expresia genei, acest polimorfism ar putea avea un rol în patogenia bolii parodontale cu implicarea țesutului osos.

**SCOPUL STUDIULUI.** Ca o consecință a numărului scăzut de studii pe populația caucaziană din literatura de specialitate asupra acestui subiect, acest studiu a avut ca și scop să investigheze dacă polimorfismul genei receptorului vitaminei D (VDR) este asociat cu parodontita cronică (CP) la populația din vestul României, determinând prevalența genotipurilor BsmI (rs1544410), ApaI (rs7975232), TaqI (rs731236) și FokI (rs2228570) și comparând grupul bolnavilor cu parodontită cronică cu cel al pacienților sănătoși parodontal.

**MATERIAL ȘI METODĂ.** Acest studiu caz-control a fost realizat asupra populației din vestul României, incluzând 100 de pacienți, dintre care 53 cu parodontită cronică marginală și 47 sănătoși, toți caucazieni. Pacienții au fost selectați dintr-o clinică dentară din vestul României și au fost tratați în Departamentul de Parodontologie al Universității de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” din Timișoara în perioada 2013-2016. Toți pacienții au înțeles scopul studiului și au fost de acord cu examenul clinic și furnizarea probelor biologice. Studiul a fost aprobat de Comisia de etică a Universității de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” din Timișoara, (nr. 10/2013) și a fost realizat în concordanță cu Declarația de la Helsinki (octombrie, 2013). Diagnosticul de parodontită cronică s-a bazat pe criteriile raportate de Comisia pentru clasificarea bolii parodontale din 1999. (International Workshop for a Classification of Periodontal Diseases and Conditions -IWCP). Pacienții din grupul cu parodontită cronică au avut o pierdere a atașamentului gingival de cel puțin 3 milimetri la mai mult decât un dinte, mai mult de 3 situri cu adâncime de sondaj mai mare de 5 mm și leziuni distribuite la mai mult de 2 dinți în fiecare cadran.

Pacienții din grupul de control nu au avut pierdere a atașamentului gingival sau osoasă, fapt care a fost confirmat radiologic, precum și o adâncime de sondaj mai mică de 3 mm, absența oricărui semn de parodontită și fără existența unui istoric de boală parodontală. Criteriile de excludere au fost: diabet, graviditate/ lactație, medicație antiinflamatorie în ultimele 3 luni, imunosupresoare, decompensare cardiovasculară, renală, respiratorie sau boli autoimune. În acest studiu au fost incluse doar persoane nefumătoare.

**Examinarea clinică parodontală.** Toți pacienții au fost examinați de același parodontolog. Au fost examinați următorii parametri parodontali: indicele de placă (PI), (Silnes și Loe 1964), sângerarea în timpul sondajului (BOP), adâncimea de sondaj (PD) care a fost înregistrată ca și medie, precum și valoarea maximă a adâncimii de sondaj la nivelul tuturor dinților. Nivelul atașamentului clinic gingival (CAL) calculat ca și o diferență

între adâncimea de sondaj și marginea gingivală și numărul dinților pierduți. Au fost efectuate radiografii panoramice digitale.

**Extracția și determinarea genotipului receptorului pentru vitamina D.** Determinarea celor 4 genotipuri TaqI, BsmI, FokI și ApaI ale polimorfismului receptorului pentru vitamina D s-au realizat folosind setul TaqMan (ThermoFisher Scientific, Waltham, MA, USA), specific alelelor de interes pentru studiu.

Pentru **analiza statistică** a datelor s-a folosit programul R, versiunea 3.2.4 (2016) (137). Pentru comparațiile între grupuri în cazul variabilelor cantitative au fost folosite teste Mann-Whitney. În cazul variabilelor categoricale, tabelele de contingență au fost analizate cu ajutorul testelor chi-pătrat și Fisher, după caz. Estimarea raportului de șanse (odds ratio, în continuare notat OR) s-a făcut prin intermediul modelelor de regresie logistică. Aceste modele au considerat probabilitatea de prezență a parodontitei cronice ca și variabilă dependentă și polimorfismele VDR ca și predictor. Variabilele clinice pentru care analizele univariate au indicat diferențe statistic semnificative între grupul de pacienți și cel de control (i.e. vârsta și nivelul seric al vitaminei D) au fost considerate covariate în modelele extinse de regresie.

**REZULTATE.** A fost găsită o asocierie relevantă între polimorfismul *FokI* (rs2228570) și parodontita cronică. Subiecții cu genotip CC pentru acest SNP au o predispoziție la boala parodontală de 19 ori mai mare (OR 19.58, 95% CI 2.67 – 198.92), iar cei cu genotip de TC de aproximativ 8 ori (OR 7.86, 95% CI 1.29 – 61.56) decât subiecții cu genotip TT așa cum se arată în analiza de regresie ajustată. În plus prezența genotipului C crește susceptibilitatea la parodontită cronică ( $p=0.030$ ).

În cazul SNP rs1544410 (*BsmI*), purtătorii heterozigoți par să dezvolte boala parodontală de 4 ori mai frecvent, așa cum rezultă din analiza de regresie logistică simplă (Tabelul 2). Acest fapt arată că genotipul AG este un factor de risc pentru parodontita cronică independent de vârstă sau de nivelul seric al vitaminei D. Nu s-au găsit asocieri între purtătorii homozigoți ai variantei alele SNP rs1544410 și boala parodontală.

De asemenea nu au fost detectate asocieri semnificative între SNP *TaqI* (rs731236) și boala parodontală și nici între polimorfismul *ApaI* (rs7975232) și boala parodontală.

**CONCLUZII.** Prezența genotipului CC și TC al polimorfismului *FokI* (rs2228570) și a genotipului AG a polimorfismului *BsmI* (rs1544410) par să predisună indivizii la parodontită cronică. Nu au fost găsite asocieri între aceste două SNP-uri în studiul asupra populației din vestul României.

De asemenea, un nivel scăzut al vitaminei D a fost asociat cu parodontita cronică (CP). În acest studiu nu s-au găsit asocieri între severitatea bolii și nivelul de vitamina D sau între prezența genotipului CC ori TC al *FokI* (rs2228570) sau AG al *BsmI* (rs1544410). Determinarea variațiilor polimorfismului genei pentru vitamina D și nivelul seric al vitaminei D pot avea un important rol în viitor în profilaxia parodontitei cronice (CP), precum și a altor boli cu care este corelat.

## **2. CONSIDERAȚII PRIVIND ASOCIEREA NIVELULUI SERIC SCĂZUT AL VITAMINEI D<sub>3</sub> CU PARODONTITA CRONICĂ MARGINALĂ**

În ultimii 10 ani o atenție crescută a fost dată 1.25-dihidroxi vitaminei D<sub>3</sub> (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) - și anume formei active a vitaminei D- în bolile inflamatorii, infecțioase și autoimune. Un nivel seric scăzut de vitamina D a fost asociat cu o multitudine de boli precum afecțiuni osteoarticulare, metabolice, cardiovasculare, digestive, endocrine, neurologice și psihiatrice. Există câteva studii care au relatat asocieri între nivelul scăzut de vitamina D și infecția parodontală.

**SCOPUL STUDIULUI** a fost de a găsi o asociere între nivelul seric scăzut al vitaminei D și parodontita marginală cronică.

**MATERIAL ȘI METODĂ.** Acest studiu a inclus 56 de pacienți cu parodontită cronică și 56 pacienți sănătoși parodontal. Toți pacienții au fost selectați din cadrul pacienților care s-au adresat departamentului de Parodontologie a Universității de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" Timișoara, între anii 2014 și 2016.

Criteriile de excludere a pacienților au fost: graviditate, diabet, hepatită, cancer, HIV, tratament cu medicație antiinflamatorie și imunosupresoare. Toți pacienții au fost examinați de același medic specialist parodontolog.

Atât pacienților din grupul de parodontită cât și pacienților din grupul de control li s-a completat fișa cu informații privind vârsta, sexul și s-a realizat anamneza medicală, examenul clinic, radiologic și s-a enunțat diagnosticul parodontal.

Parametrii clinici parodontal măsurați au fost indicele de placă bacteriană (Silness & Loë 1964), adâncimea de sondaj parodontal, sângerarea la sondaj, nivelul atașamentului epitelial parodontal și numărul dinților absenți.. Parametrii clinici au fost înregistrați în fișa parodontala online a Departamentului de parodontologie a Universității din Berna.

Determinarea cantitativă a nivelului seric al vitaminei D<sub>3</sub> s-a realizat cu ajutorul kitului Eliza pentru Vitamina D<sub>3</sub> (Mybiosource, San Diego, Ca, USA).

**ANALIZA STATISTICĂ** a fost realizată folosind programul R, versiunea 3.3.2. Comparațiile inter-grup pentru variabilele cantitative și ordinale au fost realizate cu ajutorul testelor Mann-Whitney, motivația fiind lipsa de normalitate a distribuției datelor. Pentru compararea proporțiilor au fost folosite teste chi-pătrat. Asocierea între nivelul de vitamina D și parametrii clinici ai subiecților a fost analizată cu ajutorul coeficienților de corelație Spearman. În final, pentru a investiga influența nivelului de vitamina D asupra statutului de sănătate parodontală, a fost considerat un model de regresie logistică binară având ca variabilă dependentă (răspuns) prezența/absența bolii parodontale și nivelul de vitamina D împreună cu vârsta pacientului ca și predictori.

**REZULTATE.** Nivelul seric al vitaminei D al pacienților cu parodontită cronică (13.01±5.10 ng/ml) a fost semnificativ mai scăzut decât în grupul de control (22.10±5.63 ng/ml) ( $p < 0.001$ ).

Toți parametrii clinici cu excepția indicelui de placă au fost corelați pozitiv unul cu celălalt și negativ cu nivelul de vitamina D. S-a estimat că șansele de a dezvolta o

parodontită cronică cresc cu 6.9% pentru fiecare an de înaintare în vârstă și scad cu 25.6 % pentru fiecare creștere cu o unitate a nivelului seric al vitaminei D.

**CONCLUZII.** Nivelul mediu seric al vitaminei D<sub>3</sub> la pacienții cu parodontită cronică a fost aproximativ jumătate din nivelul seric al vitaminei D<sub>3</sub> din grupul de control.

Următorii parametrii parodontali au fost corelați negativ cu nivelul seric al vitaminei D<sub>3</sub>: adâncimea de sondaj, sângerarea în timpul sondajului și pierderea atașamentului epitelial. Probabilitatea de a dezvolta boala parodontală crește cu 7% cu fiecare an de înaintare în vârstă. Șansele de a dezvolta parodontită cronică scad cu aproximativ 30% pentru fiecare creștere de un 1 ng/ml al nivelului seric al vitaminei D<sub>3</sub>.

### **3. CONSIDERAȚII PRIVIND PREVALENȚA PARODONTOPATOGENILOR: *AGGREGATIBACTER ACTINOMYCETEMCOMITANS*, *PORPHYROMONAS GINGIVALIS*, *TANERELLA FORSYTHENSIS*, *TREPONEMA DENTICOLA* ȘI *PREVOTELLA INTERMEDIA* LA PACIENȚII CU PARODONTITĂ MARGINALĂ CRONICĂ**

Debutul și progresia parodontitei marginale cronice sunt influențate de acțiunea simultană a multiplii factori, care inițiază boala: virulența periopatozenilor, condițiile locale și susceptibilitatea gazdei. Parodontopatozenii cei mai bine documentați până în prezent sunt *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tanerella forsythensis*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Campylobacter rectus*, *Eikenella corrodens*, *Peptostreptococcus micros*, *Eubacterium*.

Prezența parodontopatozenilor împreună cu răspunsul imun al gazdei par să se cumuleze, având ca rezultat distrugerea parodontală. Experimentele clasice au arătat faptul că acumularea plăcii bacteriene pe suprafețele dentare are ca rezultat un răspuns inflamator în gingia adiacentă, în timp ce îndepărtarea plăcii bacteriene duce la regresia simptomelor de inflamație gingivală. La ora actuală este cunoscut că mai mult de 500 de specii variate pot coloniza la nivelul cavității bucale, astfel că fiecare individ poate găzdui până la 50-150 de specii diferite.

**SCOPUL STUDIULUI.** Acest studiu și-a propus să analizeze determinarea cantitativă a 5 parodontopatozenilor prezenți în placa bacteriană supragingivală, și anume *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*(Aa), *Porphyromonas gingivalis*(Pg), *Tanerella forsythensis*(Tf), *Treponema denticola*(Td) și *Prevotella intermedia* (Pi), precum și asocierile lor la pacienții cu parodontită marginală.

**MATERIAL ȘI METODĂ.** Acest studiu caz-control a cuprins un număr de 110 pacienți din regiunea de vest a României, dintre care un număr de 60 cu parodontită marginală și 50 sănătoși parodontal. Pacienții au fost selectați și tratați în Clinica Departamentului de Parodontologie a Universității de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" din Timișoara în perioada din 2013-2016. Criteriile de excludere au fost: diabetul, hepatita, HIV, tumorile maligne, tratamentul îndelungat cu antiinflamatoare, imunosupresoare, graviditatea și lactația.



Pacienții au fost examinați de doi specialiști (DR, MD). Pentru aceasta s-a folosit o sondă Williams cu gradațiile la 1, 2, 3, 5, 7, 9 și 10 mm. Parametrii parodontali înregistrați au fost: indicele de placă (IP Silness & Loe, 1964), sângerarea la sondaj, adâncimea de sondaj (valoare medie și maximă), nivelul atașamentului epitelial, numărul dinților absenți. Toate datele au fost înregistrate în fișa parodontală a Departamentului de Parodontologie a Universității din Berna.

Probele microbiologice din șanțul gingival pentru determinarea periopatogenilor *Aa*, *Pg*, *Pi*, *Tf* și *Td* au fost recoltate cu ajutorul unor conuri de hârtie sterile. Placa dentară supragingivală a fost îndepărtată, iar apoi s-au introdus conuri de hârtie sterile spre baza șanțului gingival unde au fost ținute timp de 30 de secunde. Fiecărui pacient din grupul de lucru i s-a prelevat proba din 6 puncte cu adâncime de sondaj de peste 4 mm. Pacienților din grupul martor li s-a prelevat proba din 6 puncte aleatorii. Conurile de hârtie au fost introduse în recipiente sterile și transportate în scurt timp la laboratorul Disciplinei de Biochimie din cadrul Universității de Medicină și Farmacie din Timișoara pentru identificarea markerilor patogenilor parodontali prin reacția de polimerizare în lanț.

S-a realizat extracția acizilor nucleici din lichid crevicular folosind kitul Qiagen (QIAamp DNA Mini Kit). S-au amplificat probele pentru micro-IDent. S-a făcut hibridizarea și reacția cu fosfataza alcalină pe o bandă de hârtie. La final s-au introdus datele în tabelul kitului micro-IDent, Hain Lifesciences, conform indicațiilor producătorului.

**ANALIZĂ STATISTICĂ.** În toate testele din acest studiu, unitatea statistică analizată a fost considerată a fi pacientul. Comparațiile inter-grup, în cazul variabilelor de tip cantitativ sau ordinal, au fost făcute prin teste Mann – Whitney (pentru două grupuri) și respectiv teste Kruskal – Wallis (pentru mai mult de două grupuri). Tabelele pentru variabilele categoricale au fost analizate utilizând testul chi-pătrat sau testul Fisher, după caz. O p-valoare mai mică decât 0.05 s-a considerat ca fiind semnificativă statistic. Acolo unde comparațiile multi-grup au arătat existența unei diferențe semnificative între grupurile analizate, acestea au fost urmate de teste post-hoc cu corecții Bonferroni. Cu ajutorul modelelor de regresie logistică au fost analizate asocierile între speciile microbiene, prin estimarea raportului de șanse (odds ratio).

**REZULTATE.** În cazul speciilor microbiene *Pg*, *Pi*, *Tf* și *Td*, proporția indivizilor pentru care specia microbiană investigată a fost prezentă e semnificativ mai mare pentru pacienții cu parodontită marginală decât pentru pacienții control, însă nu e diferită între grupurile parodontită marginală medie și severă. Prin comparație, pentru *Aa*, frecvența detecției este foarte mică în toate grupurile analizate și ele nu sunt diferite din punct de vedere statistic.

Scorurile de detectabilitate a celor cinci parodontopatogeni sunt toate corelate pozitiv, și toate corelațiile sunt semnificative ( $p < 0.05$ ), cele mai puternice fiind cele dintre *Pg*, *Tf* și *Td*. Scorurile de detecție pentru speciile analizate sunt negativ corelate cu nivelul seric al vitaminei D. Corelația este semnificativă în cazul *Pg*, *Tf*, *Td* și *Pi* și doar marginal semnificativă pentru *Aa*.

## CONCLUZII

- Toate speciile investigate au fost detectate mai frecvent la pacienții cu parodontită marginală cronică decât la pacienții din grupul control.
- Valorile cantitative ale parodontopatogenilor au fost mai crescute la pacienții cu parodontită marginală cronică comparativ cu cei ce nu prezentau afecțiunea.
- Nu au existat diferențe semnificative ale valorilor cantitative ale parodontopatogenilor în grupul pacienților cu parodontită marginală cronică medie comparativ cu cel al pacienților cu parodontită marginală cronică severă.
- Corelarea cantitativă semnificativă a parodontopatogenilor a fost cea dintre *Tanerella forsythensis*, *Treponema denticola* și *Porphyromonas gingivalis*, aparținători ai complexului roșu. Astfel prezența *Tanerella forsythensis* în șanțul gingival face ca șansele să existe și *Porphyromonas gingivalis* să fie de peste 40 de ori mai mari, comparative cu persoanele care nu au nici unul dintre parodontopatogeni. Deasemenea prezența *Treponema denticola* crește riscul la infectarea șanțului gingival cu *Tanerella forsythensis* de peste 35 de ori.
- Determinarea cantitativă a periopatogenilor folosind tehnica PCR este de un real folos în tratamentul antibiotic al parodontitei cronice, parodontologul putând alege astfel un tratament corect și eficient.

## CONCLUZIILE PRINCIPALE conturate in această teză sunt:

1. Scopul studiului a fost acela de a determina implicațiile vitaminei D în etiopatogenia bolii parodontale.
2. Obiectivele studiului au constatat în identificarea unei asocieri între polimorfismul genic al receptorului vitaminei D, nivelul seric al vitaminei D, nivelul principalilor parodontopatogeni și parodontita marginală cronică la populația din zona de Vest a României.
3. În cazul investigației polimorfismelor receptorului vitaminei D s-au analizat patru polimorfisme: BsmI (rs1544410), ApaI (rs7975232), TaqI (rs731236) și FokI (rs2228570). Am identificat o asociere semnificativă între polimorfismul FokI (rs2228570) și parodontita cronică. În cazul acestui polimorfism, subiecții cu genotip CC riscă o incidență mai mare de circa 19 ori, în timp ce cei cu genotip TC de aproximativ 8 ori. În cazul genotipului BsmI (rs1544410), purtătorii heterozigoți au un risc de patru ori mai mare de dezvoltare a parodontitei cronice.
4. Analiza nivelului seric al vitaminei D a arătat că nivelul seric al vitaminei D al pacienților cu parodontită cronică ( $13,05 \pm 5,1$  ng/ml) a fost semnificativ mai scăzut decât în grupul control ( $22,10 \pm 5,63$  ng/ml) ( $p < 0,001$ ). În plus, un nivel scăzut al vitaminei D a fost asociat cu o creștere a valorilor indicilor inflamatorii ai bolii

parodontale și în special cu adâncimea de sondaj și pierderea atașamentului epitelial, aceștia fiind indicatori ai gradului de severitatea al bolii parodontale.

5. Investigarea parodontopatogenilor a inclus speciile: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis*, *Treponema denticola* și *Prevotella intermedia*. Toate speciile investigate au fost detectate mai frecvent și în cantități mai mari la pacienții cu parodontita cronică marginală, decât la pacienții din grupul control. A fost identificată o corelare cantitativă semnificativă între *Tannerella forsythensis*, *Treponema denticola* și *Porphyromonas gingivalis*. Prezența unuia dintre cei trei crește de zeci de ori șansele infectării și cu ceilalți doi.
6. Studiul de față a reprezentat o abordare complexă a factorilor implicați în etiopatogenia bolii parodontale. S-a demonstrat o asociere între boala parodontală și nivelul seric scăzut al vitaminei D, între boala parodontală și anumite genotipuri ai receptorului pentru vitamina D. Implicarea profundă a vitaminei D în buna funcționare a sistemului imunitar explică de ce modificările cantitative ale nivelului seric al vitaminei D, precum și modificările calitative ale genotipului VDR creează o vulnerabilitate a defensivei imune la nivelul parodontiului, fapt explicat cantitativ și calitativ de speciile parodontopatogene.
7. Studiul are și aplicații practice de investigație și terapie. Astfel, investigarea nivelului seric al vitaminei D trebuie urmat de suplimentarea cu vitamina D<sub>3</sub> în scopul atât al prevenției apariției bolii parodontale, cât și al tratării acesteia. Investigarea genotipului VDR a la nivelul FokI (rs2228570) și BsmI (rs1544410) are o valoare deosebită în prevenția apariției bolii parodontale prin adoptarea de măsuri profilactice corespunzătoare. Detectarea speciilor parodontopatogene prin genotipare permite instituirea rapidă a unui tratament antibiotic personalizat.
8. Studiul complex al etiopatogeniei bolii parodontale poate fi utilizat și în cazul etiopatogeniei și a altor boli ce afectează aparatul dentar, existând posibilitatea identificării unor factori comuni în declanșarea unor boli diverse la nivel dentar.