

Universitatea de Medicină și Farmacie Craiova

Facultatea de Medicină

***CERCETĂRI PRIVIND EFICIENȚA
TRATAMENTULUI CU ANTIBIOTICE ÎN
PARODONTITELE MARGINALE CRONICE LA
PACIENȚII CU DIABET ZAHARAT***

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător științific:

Prof. Univ. Dr. Florica Popescu

Student doctorand:

Gheorghîța Lelia Mihaela

CRAIOVA 2014

Cuprins

| | |
|---|----|
| INTRODUCERE | 3 |
| STADIUL CUNOAȘTERII | 3 |
| CONTRIBUȚII PERSONALE | 4 |
| Scopul și obiectivele cercetării | 4 |
| Studiul clinic și paraclinic asupra eficienței tratamentului sistemic cu antibiotice în parodontita marginală cronică la pacienții cu diabet zaharat..... | 5 |
| Rezultate..... | 7 |
| Concluzii studiu clinic și paraclinic..... | 9 |
| Studiul histopatologic și imunohistochimic în parodontitele marginale cronice la bolnavul diabetic..... | 10 |
| Rezultate..... | 10 |
| Concluzii studiu histologic și imunohistochimic..... | 13 |
| CONCLUZII FINALE | 15 |
| BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ | 18 |

CUVINTE CHEIE: diabet zaharat, parodontită marginală cronică, hemoglobina glicozilată, antibioterapie sistemică, tratament parodontal non-chirurgical.

INTRODUCERE

Diabetul zaharat este o afecțiune metabolică complexă, manifestată prin hiperglicemie, tulburări în metabolismul carbohidraților, lipidic și proteic, care apar ca urmare a secreției deficitare de insulină, a acțiunii deficitare a insulinei sau a ambelor situații [Wild S.,2004]. Conform Asociației Americane de Ghiduri Clinice Medicale pentru Endocrinologi, diabetul zaharat reunește un grup heterogen de tulburări metabolice care au drept caracteristică comună hiperglicemia [American Diabetes Association, 2011]. Diabetul zaharat și parodontita marginală sunt două afecțiuni cronice cu o prevalență destul de ridicată la nivelul întregii populații. Numeroase studii de specialitate au subliniat relația bidirecțională dintre cele două afecțiuni [Preshaw PM, 2012; O'Dowd LK, 2010;Choi YE, 2011;Nagasawa T, 2010;Ohlrich EJ, 2010; Lalla E, 2007]. O serie de mecanisme biologice au fost propuse pentru a explica interacțiunile dintre diabet și boala parodontală. Aceste potențiale mecanisme sunt asemănătoare cu cele care explică și celelalte complicații ale diabetului, știut fiind faptul că, boala parodontală a fost considerată cea de-a 6-a complicație a diabetului [Ribeiro FV, 2011;Santos VR, 2010].

Toate progresele înregistrate în medicina modernă ne îndreptățesc astfel să continuăm cercetările în domeniu și să încercăm să găsim soluțiile cele mai adecvate în tratamentul parodontitei marginale cronice la pacienții cu diabet zaharat pentru a menține starea de sănătate orală a acestora pe de o parte, dar și pentru a îmbunătăți statusul metabolic general, pe de altă parte.

STADIUL CUNOAȘTERII

CAPITOLUL 1 prezintă definiția și sistemele de clasificare ale afecțiunilor parodontiului marginal, etiopatogenia și epidemiologia parodontitei marginale cronice precum și mecanismele de patogenitate în boala parodontală și factorii de risc în apariția și progresia acestei afecțiuni cronice. Toate aceste elemente influențează terapia parodontală cât și succesul acesteia pe termen lung [Dumitriu HT, 2009; Eke et all, 2010; Nesse et all, 2009].

CAPITOLUL 2 se referă la interrelația diabet zaharat – boală parodontală, fiind subliniat pe de o parte, diabetul zaharat ca factor de risc pentru îmbolnăvirile parodontale dar și impactul bolii parodontale asupra statusului glicemic al bolnavului diabetic [Lamster IB,2008; Mealy BL, 2008; Martinez AB, 2011; Neelima S.R, 2011].

CAPITOLUL 3 cuprinde noțiuni privind mecanismele de acțiune ale antibioticelor administrate în parodontitele marginale, clasificarea acestora după mecanismul de acțiune și structura chimică, mecanismele de rezistență a bacteriilor la antibiotice precum și particularitățile farmacologice ale unor antibiotice administrate în tratamentul parodontitei marginale cronice [Thomas J. Pallasch, 2003; Herrera D, 2008; Khocht A. et al, 2012; Rafael Poveda Roda, 2007; Geisla Mary Silva Soares, 2012].

CONTRIBUȚII PERSONALE

CAPITOLUL 4 descrie **Scopul și obiectivele** cercetării personale asupra eficienței tratamentului sistemic cu antibiotice în parodontitele marginale cronice la pacienții cu diabet zaharat.

Scopul studiului a fost de a evalua gradul de îmbolnăvire parodontală la pacienții cu diabet zaharat precum și răspunsul bolii parodontale la tratamentul local non-chirurgical, asociat cu antibioterapie pe cale sistemică, iar pe de altă parte, efectele terapiei parodontale asupra statusului glicemic. Studiul histologic și imunohistochimic a urmărit evidențierea modificărilor histopatologice de la nivelul epiteliului gingival și a corionului superficial și profund la pacienții cu diabet zaharat și parodontită marginală cronică.

Obiective *Un prim obiectiv* al cercetării a fost identificarea pacienților cu diabet zaharat și parodontită marginală cronică, plecând de la premisa că, diabetul zaharat este un factor de risc major în apariția și progresia afecțiunilor parodontiului marginal. Am anticipat că la pacienții cu diabet zaharat se vor descoperi prezența afecțiunilor parodontale, sub diferite forme, de la cele incipiente de gingivită la forme agresive de parodontită, cu o frecvență relativ ridicată.

Un al doilea obiectiv a fost stabilirea inter-relației diabet zaharat-boală parodontală, prin corelarea rezultatelor examenului clinic local, histologic și imunohistochimic cu valorile obținute la examenul glicemiei și hemoglobinei glicozilate pentru fiecare pacient. Am anticipat că, la pacienții cu diabet zaharat vechi și cu un control metabolic deficitar, vom descoperi un număr mare de cazuri de parodontită marginală avansată.

Un al treilea obiectiv a fost evaluarea rezultatelor tratamentului local non-chirurgical asociat cu antibiotice al parodontitei marginale asupra statusului glicemic general al pacienților cu diabet. Prin tratamentul afecțiunii parodontale se obține astfel un bun control al plăcii bacteriene și deci a infecției la nivelul cavității orale. Am anticipat că, la pacienții care au beneficiat de tratament local non-chirurgical asociat cu antibioterapie sistemică, vom obține o îmbunătățire semnificativă a statusului parodontal dar și general metabolic, cu reducerea valorilor hemoglobinei glicozilate la 3 luni și la 6 luni, bineînțeles cu condiția menținerii unei igiene orale riguroase.

CAPITOLUL 5 al tezei descrie **Studiul clinic și paraclinic asupra eficienței tratamentului sistemic cu antibiotice în parodontita marginală cronică la pacienții cu diabet zaharat**. Pentru îndeplinirea obiectivelor amintite în acest capitol sunt descrise caracteristicile clinice ale lotului de pacienți cuprinși în studiu precum și analiza statistică a rezultatelor examinării inițiale, atât a parametrilor clinici cât și paraclinici, urmată de analiza statistică a acestor parametri la evaluările ulterioare post tratament parodontal la o lună, 3 luni, respectiv 6 luni.

Menționăm că derularea cercetării și a studiilor s-a realizat cu respectarea principiilor eticii în cercetare.

Pacienții care au făcut parte din studiul nostru au fost selecționați dintr-un număr total de 115 persoane diagnosticate cu diabet zaharat din Clinica de Boli de Nutriție și Metabolism a Spitalului Clinic Județean de Urgență din Craiova și de la Disciplina de Parodontologie a Facultății de Medicină Dentară din Craiova. Studiul a avut avizul Comisiei de Etică a UMF Craiova. Fiecare pacient și-a dat avizul prin consimțământ scris pentru intrarea în studiu.

Pacienților luați în evidență li s-a întocmit o fișă personală, în care s-au consemnat data diagnosticării cu diabet, tipul acestuia din foaia de observație a clinicii sau din anamneză, precum și vechimea leziunilor parodontale, din declarațiile pacienților.

Din totalul persoanelor investigate și diagnosticate cu DZ am selectat un număr de 63 pacienți care au acceptat tratamentul stomatologic și monitorizarea ulterioară și care de asemenea, la examenul de specialitate oral prezentau modificări sugestive pentru boala parodontală, astfel: 11 pacienți cu DZ tipul 1 și 52 pacienți cu DZ tipul 2.

Pentru fiecare pacient care a fost de acord să participe la studiul și la monitorizările ulterioare am întocmit o fișă personală de control după modelul propus de Prof. Dumitriu HT. Toți pacienții incluși în studiu au fost evaluați în prima ședință de consultație din punct de vedere al statusului general și dento-parodontal prin examen clinic dar și alte investigații paraclinice care au inclus obligatoriu ortopantomografia (OPG) și evaluarea statusului glicemic prin determinarea valorilor glicemiei și hemoglobinei glicozilate.

Tratamentul a fost realizat prin detartraj ultrasonic amănunțit, realizat în 1-2 ședințe, în funcție de numărul cadranelor afectate, chiuretajul pungilor parodontale, antiseptice locale, asociat cu antibioterapie sistemică, extracția unităților dentare irecuperabile și eventual gingivectomie unde a fost impus acest lucru de situația clinică.

La întâlnirile terapeutice cu pacienții s-au purtat discuții de educație asupra igienei bucale care trebuie respectate. Pentru periajul dentar s-au efectuat instruirii practice asupra modalității practice de periere. S-a discutat cu fumătorii asupra reducerii numărului de țigări sau renunțării la fumat.

Monitorizarea și evaluarea rezultatelor s-a făcut la un interval de 30 de zile, 90 de zile și 6 luni de la terminarea tratamentului pentru fiecare pacient în parte. Aprecierea rezultatelor s-a realizat prin examen clinic local și examenele de laborator pentru evaluarea statusului glicemic post tratament.

Pacienții au fost împărțiți în 2 grupe de studiu, astfel:

1. *Primul grup* de studiu a fost reprezentat de un număr de 33 de pacienți care au beneficiat de tratament parodontal reprezentat de detartraj cu ultrasunete, chiuretaj al pungilor parodontale, aplicații de antiseptice local (gluconat de clorhexidina 0,2%),

periaj profesional și lustruirea suprafețelor dentare asociat cu administrare de *Azitromicină comprimate filmate 500 mg, administrare un comprimat pe zi, timp de 3 zile.*

2. *Al doilea grup de studiu a fost reprezentat de un număr de 30 de pacienți care au beneficiat de tratament parodontal reprezentat de detartraj cu ultrasunete, chiuretaj al pungilor parodontale, aplicații de antiseptice local (gluconat de clorhexidina 0,2%), periaj profesional și lustruirea suprafețelor dentare asociat cu administrare de Amoxicilină 500 mg la 8 ore și Metronidazol 250 mg la 8 ore, timp de 7 zile.*

Pentru prelucrarea datelor s-au folosit programul Microsoft Excel (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA), împreună cu suita XLSTAT pentru MS Excel (Addinsoft SARL, Paris, Franța) și programul IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). S-au folosit testele: testul t Student, testul Wilcoxon, testul Mann-Whitney, testul Kruskal-Wallis, Testul Chi pătrat.

Rezultate

După prelucrarea statistică a datelor am constatat că rezultatele prezentului studiu demonstrează eficiența tratamentului non-chirurgical parodontal asociat cu antibioterapie sistemică atât asupra indicilor parodontali cât și asupra statusului glicemic al pacienților diabetici.

Astfel, după analiza lotului studiat am constatat că 58,73% din pacienții incluși în studiu au fost diagnosticați cu diabet zaharat de mai mult de 10 ani, cu o valoare medie a HbA1c de 9,2%, ceea ce demonstrează un slab control metabolic.

În ceea ce privește indicele de placă și tartru (O'Leary), valorile inițiale au fost ridicate. Am înregistrat o valoare medie de 53% a indicelui de placă, cu o frecvență relativă maximă de 49,2% pentru valori ale indicelui cuprinse în intervalul 60-74%. *Indicele de tartru* a înregistrat de asemenea valori ridicate, media acestora fiind situată la 49%, ceea ce demonstrează o igienă orală deficitară.

În ceea ce privește indicele de sângerare papilară, am înregistrat o frecvență medie de 52,4% pentru valori situate în intervalul 1-1,2, o frecvență relativă de 36,5%

pentru valori situate în intervalul 1,61-2,2 și o frecvență relativă de 11,1% pentru valori situate în intervalul 2,81-3. În ceea ce privește valoarea recesiunii gingivale și adâncimea pungilor parodontale, valoarea medie a recesiunii gingivale a fost de 2,87 mm, 73% dintre pacienți au prezentat valori mai mari sau egale cu 2 mm a recesiunii gingivale. Un procent mare dintre pacienți, 50,79% au prezentat punji parodontale, dintre care 62,5% au prezentat punji parodontale cu adâncimea 4-6 mm, 25% au prezentat punji parodontale mai mari de 6mm iar restul de 12,5% au prezentat punji parodontale mai mici de 4 mm.

Am constatat că există o diferență semnificativă ($p=0,0016 <0,05$) între nivelul hemoglobinei glicozilate la pacienții cu diabet cu evoluție mai scurtă, respectiv mai lungă, cei cu diabet cu o evoluție de peste 10 ani tinzând să aibă valori mai mari ale HbA1c.

Pentru a compara eficiența terapilor administrate în cadrul acestui studiu, am comparat diferențele produse de acestea, indiferent de tratamentul folosit, între evaluarea inițială și evaluările efectuate la momente ulterioare, pe fiecare parametru analizat, utilizând în acest scop testul Kruskal-Wallis.

În ceea ce privește HbA1c, am identificat o diferență semnificativă statistic, rezultatul testului de comparative Kruskal-Wallis fiind $p=0,043 <0,05$. În concluzie, există o diferență între valorile HbA1c inițiale și cele determinate după tratament, acestea fiind, evident, mai mici. Deoarece rezultatul testului Kruskal-Wallis a fost semnificativ din punct de vedere statistic, am efectuat o comparare a perechilor de date analizate, prin metoda post-hoc propusă de Dunn, rezultând că, diferența semnificativă există între valorile inițiale și cele determinate la 3 luni după tratamentul parodontal, în timp ce, diferențele dintre valorile inițiale și cele determinate la 6 luni, respectiv între cele de la 3 luni și 6 luni, nu sunt semnificative. În ceea ce privește evaluarea statusului glicemic la cele 2 loturi de pacienți cuprinse în studiu, am observat că, nu există o diferență semnificativă statistic între scăderile valorilor hemoglobinei glicozilate determinate la 3 luni și la 6 luni pentru pacienții tratați cu azitromicină, respectiv cu amoxicilină și metronidazol. Toți pacienții incluși în studiu au prezentat o îmbunătățire a statusului glicemic evidențiată prin reducerea semnificativă a valorilor HbA1c în urma

tratamentului parodontal, atât la 3 luni cât și la 6 luni post-tratament, deși valorile HbA1c determinate la 6 luni au prezentat o ușoară creștere, cu tendința de revenire către valorile inițiale, indiferent de vechimea diabetului sau de valorile inițiale ale HbA1c.

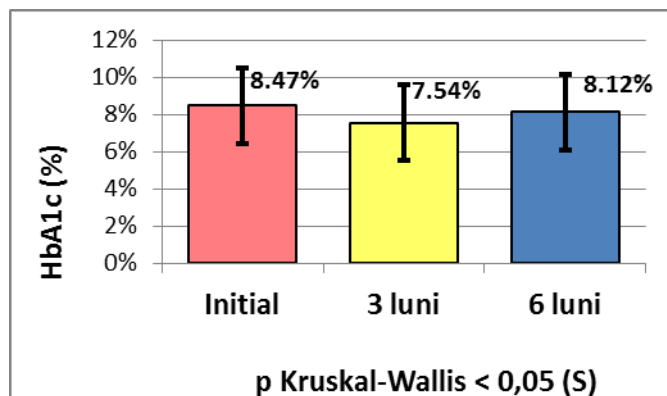


Figura 1. Evoluția HbA1c înainte și după tratament

În urma tratamentului non-chirurgical parodontal asociat cu antibioterapie sistemică am constatat îmbunătățirea tuturor parametrilor clinici măsurați anterior și reevaluați ulterior la o lună, 3 luni și 6 luni după terminarea tratamentului. Rezultate semnificativ mai bune și menținute pe termen mai lung am constatat la lotul de pacienți care au beneficiat de tratament cu Azitromicină comparativ cu lotul care a primit tratament cu Amoxicilină și Metronidazol.

În continuare capitolul V.5 este destinat **Discuțiilor** referitoare la rezultatele cercetării prin analizarea și compararea datelor obținute cu cele existente în literatura de specialitate. Pacienții luați în studiu nu reprezintă un eșantion randomizat din populația română, însă furnizează informații privind starea de sănătate dento-parodontală a pacienților cu DZ, gradul de igienă orală cât și statusul metabolic al acestora. Nu putem susține că la pacienții studiați durata de evoluție a diabetului reprezintă strict cauza directă de depreciere severă a structurilor parodontale, dar, putem susține ipoteza că, parodontita marginală a evoluat mai rapid spre forme distructive fiind influențată, pe de o parte, de prezența în cantitate mare a plăcii bacteriene și a tartrului și, pe de altă parte, de controlul glicemic deficitar pe o perioadă lungă de timp.

Dintre **Concluziile studiului clinic și paraclinic** în continuare le vom prezenta pe cele mai semnificative:

1. Lotul de studiu a fost format din 63 pacienți cu diabet zaharat, 11 pacienți cu diabet zaharat tip 1 și 52 de pacienți cu diabet tip 2, cu vârste cuprinse între 32 și 84 ani și boală parodontală.

2. La pacienții cu diabet zaharat cu o vechime mai mare de 10 ani a bolii diabetice, cu un slab control metabolic și igienă orală deficitară am constatat forme agresive de boală parodontală.

3. Evoluția bolii parodontale este mult mai rapidă la pacienții cu diabet zaharat necontrolat și igienă orală nesatisfăcătoare.

4. Parametrii clinici înregistrați la evaluările post-tratament la o lună, 3 luni respectiv 6 luni au prezentat o îmbunătățire semnificativă.

5. Toți pacienții incluși în studiu au prezentat o îmbunătățire a statusului glicemic evidențiată prin reducerea nivelurilor HbA1c, indiferent de tipul de antibiotic administrat. Cele mai bune valori ale HbA1c au fost înregistrate la 3 luni post tratament, cu ușoară tendință de creștere la evaluarea la 6 luni, indiferent de vechimea diabetului, valoarea inițială a HbA1c sau tipul de antibiotic administrat.

CAPITOLUL 6 cuprinde **Studiul histopatologic și imunohistochimic**, materialul studiat fiind reprezentat de fragmente de țesut gingival de la nivelul parodonțiului marginal care au fost recoltate de la un număr de 52 pacienți cu diabet zaharat în urma extracțiilor dentare sau prin gingivectomie.

Rezultate

Studiul histologic a urmărit modificările apărute în epiteliul gingival și corionul gingival, aceste modificări fiind analizate comparativ în funcție de vechimea bolii diabetice. Studiul imunohistochimic a urmărit modificările apărute la nivelul membranelor bazale, aspectele infiltratului inflamator din corionul gingival, axându-se pe studiul celulelor limfocitare și al macrofagelor, dar și expresia matrix metaloproteinazei 9 (MMP 9).

La pacienții din lotul cu boală diabetică sub 10 ani de evoluție, la nivelul epitelului gingival s-a evidențiat acantoză cu grade variate sau chiar formarea de structuri papilare veritabile. La lotul de pacienți cu boală diabetică cu peste 10 ani de evoluție modificările epitelului au fost caracterizate predominant prin atrofie și tendință la rectilizarea membranelor bazale. La nivelul vaselor sanguine din corionul gingival la lotul cu o vechime a bolii diabetice sub 10 ani s-au remarcat frecvente ectazii vasculare. Celulele endoteliale erau frecvent turgescențe, hipertrofiate, iar în capilarele corionului superficial s-a remarcat uneori tendință la microtromboze și chiar microtrombi recenți. În cazul pacienților cu un control riguros al bolii diabetice, mai ales la nivelul corionului profund au fost remarcate zone cu aspect de țesut de granulație, alcătuit din numeroase capilare de neoformație, cu endoteli turgescențe, asociate cu un infiltrat inflamator limfoplasmocitar. La pacienții lotului cu diabet cu evoluție de peste 10 ani au predominat vasele sanguine cu lumen îngust și perete îngroșat. Pereții vasculari sunt îngroșați pe seama îngroșării membranelor bazale. Această îngroșare a membranelor bazale este intim legată de diabet, încât biopsiile gingivale ar putea fi utilizate în diagnosticul stadiului de evoluție a diabetului zaharat. La pacienții lotului cu diabet sub 10 ani, fibrele de colagen din corion au fost în general, scăzute numeric și au apărut disociate prin celulele inflamatorii, edemul interstițial și infiltratul hematic. De asemenea, s-a remarcat fragmentarea fibrelor de colagen și uneori chiar liza acestora, cu dezorganizarea țesutului conjunctiv. În diabetul de peste 10 ani, s-a observat scleroză colagenă abundantă, alături de un număr crescut de fibrocite, cu dispunerea colagenului în benzi groase, cu localizare predominant perivasculară. Pe aceste zone de scleroză colagenă au fost observate arii de hialinizare, iar fibrele colagene nu respectau arhitectura inițială. Procesul de scleroză colagenă interstițială a fost asociat cu atrofia epitelului suprajacent, cu ștergerea creștelor interpapilare și tendință la rectilizarea limitei epitelu-corion, cu reducerea intensității infiltratului inflamator din corion și proces de scleroză vasculară, însoțit de reducerea lumenului vascular.

Ca și alte studii am remarcat prin studiul histopatologic că diabetul zaharat cauzează degenerarea papilelor dermice, determină creșterea migrării celulelor inflamatorii și acumularea de colagen la nivelul țesutului conjunctiv gingival.

În studiul imunomarcajului cu colagen IV s-au constatat că membranele bazale ce separă epitelul scuamos gingival de corionul subiacent sunt alterate atât la pacienții cu diabet cu evoluție sub 10 ani cât și la cei cu diabet cu evoluție mai îndelungată, dar în acest ultim caz întreruperile membranei bazale au fost mai frecvente, chiar și în zonele în care infiltratul inflamator era absent.

La pacienții lotului cu diabet mai vechi de 10 ani s-a remarcat îngroșarea marcată a pereților vasculari prin acumularea de colagen de tip IV sub formă de fibre concentrice și reducerea semnificativă a lumenului vascular. Creșterea cantității de colagen tip IV se datorează acumulării crescute în gingia diabeticului a AGE (advanced glycosylation endproducts). Mecanismul responsabil de răspândirea leziunilor vasculare și la nivel gingival, asociate cu diabetul poate fi creșterea stresului oxidativ.

Nivelul crescut de MMP la nivelul țesutului periodontal este responsabil de dezechilibrul dintre producția și degradarea colagenului determinând distrucția țesutului periodontal. În studiul imunohistochimic efectuat s-a constatat că toți pacienții cu diabet de peste 10 ani vechime au avut un marcaj la MMP 9 în toate straturile epitelului gingival, în timp ce în lotul cu diabet sub 10 ani doar 58,33% din pacienți au avut acest tip de marcaj, restul având un marcaj al celor două treimi bazale ale epitelului gingival. Având în vedere că intensitatea maximă a fost întâlnită la pacienții ce aveau o predominanță a PMN în infiltratul inflamator (asociată clinic cu prezența abceselor) se confirmă teoria conform căreia MMP 9 sunt secretate predominant de polimorfonucleare.

În studiul imunohistochimic al infiltratului inflamator s-au utilizat markeri care permit identificarea limfocitelor de tip T (cu anticorpii anti-CD 3 și anti-CD45RO), a limfocitelor de tip B (cu anticorpul anti-CD20cy) și a macrofagelor (cu anticorpul anti-CD68). În funcție de vechimea bolii diabetice am observat că la pacienții cu diabet sub 10 ani de evoluție a predominat un infiltrat cu limfocite T de intensitate mare, cu scor 3 (7 cazuri). În schimb, la pacienții lotului cu diabet de peste 10 ani de evoluție infiltratul inflamator cu limfocite T a fost predominant cu intensitate redusă, cu scor 1 (12 cazuri). Toate cazurile ce au prezentat infiltrat cu limfocite de tip B s-au caracterizat prin dispunerea acestora imediat subepitelial. Distribuția infiltratului inflamator cu limfocite B

a fost în general difuză. Rezultatele studiului de față au demonstrat predominanța limfocitelor de tip T în infiltratul inflamator gingival la pacienții cu parodontopatie diabetică, comparativ cu limfocitele de tip B, indiferent de durata evoluției bolii diabetice.

Analizând intensitatea imunomarcajului la anticorpul anti-CD68 la pacienții cu parodontopatie diabetică am constatat că, independent de vechimea bolii diabetice, majoritatea cazurilor au avut un scor 1 al marcajului (număr redus de macrofage).

În continuare capitolul VI.4 este destinat **Discuțiilor** referitoare la rezultatele cercetării prin analizarea și compararea datelor obținute cu cele existente în literatura de specialitate. Rezultatele studiului histologic de față au fost în concordanță cu alte studii în care nu au fost depistate modificări patognomonice pentru subiecții diabetici, modificările fiind în general cele ale unui proces inflamator nespecific. S-a remarcat că, gradul de influență a AGEs pe dezvoltarea periodontitelor în diabetul zaharat crește odată cu durata bolii diabetice [Zizzi A, 2013].

Dintre **Concluziile studiului histologic și imunohistochimic** în continuare le vom prezenta pe cele mai semnificative:

1. Hipertrofia epitelului gingival apare frecvent la pacienții cu diabet zaharat și se asociază, în majoritatea cazurilor, cu alterarea permeabilității epiteliale și a membranelor bazale subepiteliale și cu prezența de celule inflamatorii intraepiteliale.

2. Atrofia epitelului gingival este caracteristică, în general, pentru o evoluție a diabetului mai mare de 10 ani. Parakeratoza epitelului de acoperire gingival, apare frecvent la cazurile cu o durată a diabetului mai mare de 10 ani.

3. Modificările vaselor sanguine din corionul gingival al pacienților diabetici, interesează corionul superficial și profund și constau în turgescența celulelor endoteliale asociată cu ectazii vasculare la pacienții cu evoluție de sub 10 ani a bolii diabetice și vase cu lumen redus și pereți îngroșați, la cei cu diabet de peste 10 ani.

4. Colagenul din corionul gingival este profund alterat în parodontopatia diabetică indiferent de vechimea bolii diabetice, cu predominanța distrucției fibrelor la pacienții cu diabet cu sub 10 ani vechime și cu predominanța sclerozei colagene cu zone de hialinizare la pacienții cu diabet de peste 10 ani de evoluție.

5. Expresia MMP9 la nivelul epiteliului gingival crește ca intensitate și distribuție odată cu vechimea bolii diabetice explicând alterarea progresivă a matrixului corionului gingival, în timp ce, la nivelul infiltratului inflamator, expresia MMP9 este maximă în cazurile cu un control slab al bolii diabetice și cu o igienă orală deficitară, indiferent de vechimea diabetului.

CONCLUZII FINALE

1. Studiul interrelației diabet zaharat – boală parodontală, un studiu prospectiv, longitudinal, a inclus două cercetări clinice:

-cercetări asupra eficienței tratamentului sistemic cu antibiotice (amoxicilină+metronidazol versus azitromicină) în parodontita marginală cronică la bolnavul diabetic;

-cercetări histopatologice și imunohistochimice în parodontita marginală cronică la bolnavul diabetic.

Lotul de studiu a fost format din 63 pacienți cu diabet zaharat (de tip 1 -11 pacienți și diabet de tip 2 -52 pacienți), cu vârste între 32 și 84 ani și boală parodontală, incluși într-un program de educație și tratament corect al diabetului și bolii parodontale.

2. Boala parodontală este considerată a șasea complicație a diabetului, cele două afecțiuni fiind într-o relație bi-direcțională de influențare reciprocă. Controlul terapeutic al bolii periodontale influențează favorabil boala diabetică.

3. Statusul periodontal este corelat cu vechimea diabetului și controlul bolii endocrine. Durata diabetului poate influența severitatea bolii periodontale. Agresivitatea bolii periodontale a fost corelată cu un control metabolic slab al diabetului și o igienă orală precară.

4. Valorile ridicate inițiale ale hemoglobinei glicozilate au fost corelate cu formele agresive de periodontită marginală cronică.

5. Evaluarea parametrilor clinici (indicii de placă dentară, de tartru, de sângerare, detașare gingivală, profunzimea pungilor parodontale), a demonstrat o îmbunătățire statistic semnificativă a lor după tratamentul cu amoxicilină + metronidazol sau

azitromicină, plus igienă orală la o lună, 3 luni și 6 luni, dar rezultatele au scăzut ușor la 6 luni după tratamentul antibiotic.

6. Eficiența tratamentului sistemic cu azitromicină a fost superioară celei cu amoxicilină și metronidazol.

7. În ceea ce privește evaluarea statusului glicemic, toți pacienții incluși în studiu au prezentat o îmbunătățire a statusului glicemic evidențiată prin reducerea nivelurilor HbA1c, indiferent de tipul de antibiotic administrat. Cele mai bune valori ale HbA1c au fost înregistrate la 3 luni post tratament, cu ușoară tendință de creștere la evaluarea la 6 luni, indiferent de vechimea diabetului, valoarea inițială a HbA1c sau tipul de antibiotic administrat.

8. Modificările vaselor sanguine din corionul gingival al pacienților diabetici, interesează corionul superficial și profund și constau în turgescența celulelor endoteliale asociată cu ectazii vasculare la pacienții cu evoluție de sub 10 ani a bolii diabetice și vase cu lumen redus și pereți îngroșați, la cei cu diabet de peste 10 ani.

9. Colagenul din corionul gingival este profund alterat în parodontopatia diabetică indiferent de vechimea bolii diabetice, cu predominanța distrucției fibrelor la pacienții cu diabet sub 10 ani vechime și cu predominanța sclerozei colagene cu zone de hialinizare la pacienții cu diabet de peste 10 ani de evoluție.

10. Infiltratul inflamator din parodontopatia diabetică este polimorf, alcătuit din limfocite alături de plasmocite, macrofage și PMN. La pacienții cu parodontopatie agresivă și un slab control al bolii diabetice predomină plasmocitele, în timp ce la pacienții cu abcese parodontale vizibile clinic, predomină infiltratele cu PMN.

11. Răspunsul imun în boala parodontală din diabetul zaharat implică participarea efectivă a diferitelor tipuri de celule ca macrofage, limfocite T și B, plasmocite, PMN. Reacția imună a parodontiului marginal la pacienții diabetici se caracterizează, în general, prin prezența unui infiltrat inflamator cronic format în principal din limfocite T CD3 și CD45RO pozitive, urmate de limfocitele B CD20 pozitive și macrofage CD 68 pozitive.

12. Cercetarea din teza de doctorat alături de alte cercetări este necesară și de actualitate pentru a înțelege mai bine și a crește nivelul de conștientizare, atitudine și orientare a îngrijirii terapeutice de către furnizorii de asistență sanitară (dentiști și

diabetologi, igieniști dentari, asistenți medicali, dieteticieni) și chiar de către pacienți asupra bolii endocrine și a relației sale cu boala periodontală.

13. Rezultatele pe termen lung dar și complicațiile parodontale la bolnavul diabetic depind de monitorizarea stării parodonțiului de către dentist, consolidarea sa prin igiena orală zilnică la domiciliu și îndepărtarea periodică a plăcii dentare.

14. În condițiile în care parodontita se cronicizează se impune utilizarea antibioticelor, eventual pe cale sistemică, ca strategie terapeutică, dar eficiența acestei strategii se consolidează prin igiena orală ulterioară și controlul periodic la medicul dentist, cu planarea rădăcinilor la câteva luni.

15. Menținerea unui status glicemic și metabolic cât mai aproape de normal reprezintă o a doua strategie terapeutică a periodontitei marginale cronice alături de consolidarea parodonțiului prin tratamentul realizat în cabinetul dentar, cât și prin igiena orală realizată de pacient la domiciliu.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. American Diabetes Association. *Diabetes statistics*. Data from the 2011 National Diabetes Fact Sheet released Jan. 26, 2011.
2. Choi YE, McKeown RE, Mayer-Davis EJ, et al, Association between periodontitis and impaired fasting glucose and diabetes, *Diabetes Care*, 2011;34:381-386
3. Dumitriu HT. *Parodontologie*. Editura Viața Medicală Românească, ediția a V-a, București, 2009.
4. Eke PI, Thornton-Evans GO, Wei L, Borgnakke WS, Dye BA (2010). Accuracy of NHANES periodontal examination protocols. *J Dent Res* 89:1208-1213.
5. Herrera D, Alonso B, Leon R, Roldan S, Sanz M, Antimicrobial therapy in periodontitis: the use of systemic antimicrobials against the subgingival biofilm, *J Clin Periodontol*, 2008;35(Suppl.8):45-66.
6. Khocht A, T Yaskell, M Janal, BF Turner, TE Rams, A D Haffajee, SS Socransky, Subgingival microbiota in adult Down syndrome periodontitis, *Periodontal Res*. 2012 Aug ;47 (4):500-7.
7. Lalla E, Cheng B, et al, Diabetes mellitus promotes periodontal destruction in children. *J Clin Periodontol*, 2007;34:294-298
8. Lamster IB, Lalla E, Borgnakke WS, Taylor GW. The relationship between oral health and diabetes mellitus, *J Am Dent Assoc* 2008; 139:19S-24S.
9. Martinez AB, Perez PM, Bermejo ME et al, Periodontal disease and diabetes- Review of the literature, *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2011 Sep 1;16(6):e722-9.
10. Mealey BL, Rose LF. Diabetes mellitus and inflammatory periodontal diseases. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008;15:135-141.
11. Nagasawa T, Noda M, Katagiri S, et al, Relationship between periodontitis and diabetes- importance of a clinical study to prove the vicious cycle, *Inter Med* 2010;49:881-885.
12. Neelima S.R, Ramesh M.K, Viren G.C, Nilkanth H.M, A clinical study of the relationship between diabetes mellitus and periodontal disease, *J of Indian Society of Periodontology*, 2011, vol 15, 388-392

13. Nesse W, Linde A, Abbas F, Spijkervet FK, Dijkstra PU, de Brabander EC, *et al.* (2009). Dose-response relationship between periodontal inflamed surface area and HbA1c in type 2 diabetics. *J Clin Periodontol* 36:295-300.
14. O'Dowd LK, Durham J, McCracken GI, Preshaw PM, Patients' experiences of the impact of periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2010;37:334-339
15. Ohlrich EJ, Cullinan MP, Leichter JW, Diabetes, periodontitis and the subgingival microbiota, *J of Oral Microbiology*, 2010;2:5818-DOI:10.3402/jom.v2i0.5818
16. Pallasch TJ, Antibiotic resistance, *Dent Clin Ann*, 2003, 47:623-639
17. Poveda Roda R, Bagan JV, Sanchis Bielsa JM, Carbonell PE, Antibiotic use in dental practice: a review, *Med Oral Patol Oral Cir Buccal*, 2007, 12:E186-92.
18. Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, Jepsen S, *et al*, Periodontitis and diabetes: a two-way relationship, *Diabetologia* 2012;55:21-31.
19. Ribeiro FV, de Mendonca AC, Santos VR, Bastos MF, Figueiredo LC, Duarte PM, Cytokines and bone- related factors in systemically healthy patients with chronic periodontitis and patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis. *J Periodontol* 2011;82:1187-1196
20. Santos VR, Ribeiro FV, Lima JA, Napimoga MH, Bastos MF, Duarte PM. Cytokine levels in sites of chronic periodontitis of poorly controlled and well-controlled type 2 diabetic subjects. *J Clin Periodontol* 2010;37:1049-1058
21. Soares Silva GM; Luciene Cristina Figueiredo; Marcelo Faveri; Sheila Cavalca Cortelli; Poliana Mendes Duarte; Magda Feres, Mechanisms of action of systemic antibiotics used in periodontal treatment and mechanisms of bacterial resistance to these drugs, *J. Appl. Oral Sci.* vol.20 no.3 Bauru May/June 2012, <http://dx.doi.org/10.1590/S1678-77572012000300002>.
22. Wild S., Roglic G, Green A, King H. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-53

