

A INFLUÊNCIA DA PERIODONTITE NO CONTROLE GLICÊMICO DO DIABETES MELLITUS TIPO 2: MECANISMOS BIOLÓGICOS

The Influence of Periodontitis on Glycemic Control of Type 2 Diabetes Mellitus: Biological Mechanisms

Isabela Ferreira Santos¹, Alexandre Pereira Godinho², Luís Otávio Miranda Cota³

¹ *Graduanda em Odontologia, Universidade Federal de Minas Gerais.*

² *Mestrando em Periodontia, Universidade Federal de Minas Gerais.*

³ *Professor Adjunto de Periodontia, Departamento de Clínica, Patologia e Cirurgia Odontológicas, Universidade Federal de Minas Gerais.*

Recebimento: 09/04/18 - Correção: 30/05/18 - Aceite: 19/06/18

RESUMO

O diabetes mellitus (DM) é uma doença crônica que vem afetando um número cada vez maior de pessoas em todo o mundo. Caracteriza-se pela incapacidade do organismo de regular o processamento de glicose, sendo dividida em dois tipos principais: tipo 1 e tipo 2 (DM2), sendo este último o mais comum. A periodontite é uma doença resultante da interação complexa entre o biofilme bacteriano e a resposta imunoinflamatória do hospedeiro que leva à destruição dos tecidos de suporte dental. Evidências sugerem uma relação bidirecional entre estas doenças: o DM interfere no curso clínico da periodontite e a periodontite parece exercer influência sobre o DM. Para avaliar a influência da periodontite sobre o DM foi feita uma revisão de literatura abordando os principais mecanismos biológicos envolvidos. Foi constatado que a influência da periodontite sobre o controle glicêmico do DM2 baseia-se principalmente em mecanismos imunoinflamatórios. Na infecção periodontal, certas cepas bacterianas e seus produtos são capazes de ocasionar uma inflamação sistêmica crônica, com envolvimento de citocinas pró-inflamatórias, substâncias do estresse oxidativo e proteína C-reativa, o que resulta em resistência à insulina e, conseqüentemente, a um pobre controle glicêmico. Entretanto, estes mecanismos que implicam na resistência à insulina no DM2 ainda são pouco claros e estudos futuros ainda são necessários.

UNITERMOS: Diabetes Mellitus tipo 2, periodontite crônica, fatores biológicos, metabolismo. R Periodontia 2018; 28: 15-25.

INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) é um grupo de doenças metabólicas crônicas que apresentam em comum a hiperglicemia, que ocorre como resultado da deficiência total ou parcial na secreção de insulina e/ou resistência do organismo à sua ação. Os dois tipos principais do DM são o tipo 1 (DM1) e o tipo 2 (DM2), sendo este último mais comum. De acordo com os dados da Organização Mundial da Saúde, no ano de 2014, aproximadamente 422 milhões de adultos tinham diabetes, representando 8,5% de prevalência global (WHO, 2016).

No DM1, o pâncreas não produz quantidade suficiente de insulina (hormônio que regula a glicose no sangue),

devido à destruição das células- β pancreáticas, responsáveis por secretá-la, o que pode levar a uma deficiência absoluta de insulina. No DM2, apesar de haver uma produção normal de insulina, o organismo não consegue utilizá-la de maneira eficaz, devido a uma resistência periférica a esse hormônio (WHO, 2016; American Diabetes Association – ADA, 2013). Em estágios avançados do DM2, as células- β podem ter sua função reduzida e, até mesmo, perdida (Lu; Xia; Zhou, 2017).

O DM tem sido associado à diversas alterações das funções normais do organismo, como alterações cardíacas, oculares e vasculares. Além disso, estudos têm demonstrado que o DM aumenta o risco e a gravidade da periodontite (Loe, 1993; Mealey; Ocampo, 2007).

A periodontite é uma doença que afeta os tecidos de

suporte dental e é resultante da interação complexa entre microrganismos específicos que se encontram no biofilme bacteriano e a resposta imunoinflamatória do hospedeiro (Meyle; Chapple, 2015).

Foi demonstrado que a periodontite é capaz de interferir no metabolismo do indivíduo portador do DM2 contribuindo para, dentre outras coisas, a instabilidade dos seus níveis glicêmicos (Taylor *et al.*, 1996). Porém, apesar desta relação ter sido frequentemente descrita na literatura, existe uma escassez de estudos que abordam os mecanismos biológicos pelos quais estes eventos ocorrem (Saremi *et al.*, 2005; Colombo *et al.*, 2011; Costa *et al.*, 2017).

É importante que os cirurgiões-dentistas possuam conhecimento sobre o relacionamento entre as duas doenças e sobre o impacto que a periodontite pode acarretar na saúde do indivíduo portador do DM2. Assim, esta revisão de literatura teve como objetivo avaliar os principais mecanismos biológicos envolvidos na influência da periodontite sobre o controle metabólico do DM2.

METODOLOGIA

A seleção de artigos científicos foi realizada através de buscas na base de dados PubMed, utilizando as palavras-chave: type 2 diabetes mellitus, chronic periodontitis, biological factors, glycemic control, insulin resistance. Foram incluídos neste estudo artigos que abordavam a influência do estado periodontal no controle metabólico do DM2. Foi realizada uma leitura crítica, análise e síntese dos principais achados.

REVISÃO DE LITERATURA

A periodontite e o controle glicêmico do diabetes mellitus tipo 2

O efeito que o DM exerce na periodontite tem sido, há muito tempo, avaliado por diversos estudos (Cohen *et al.*, 1970; Cianciola *et al.*, 1982; Salvi *et al.*, 1997; Salvi; Carollo-Bittel; Lang, 2008). Entretanto, somente em 1996, a primeira evidência científica foi descrita na literatura do sentido inverso, ou seja, dos efeitos que a periodontite poderia ocasionar no indivíduo portador do DM (Taylor *et al.*, 1996).

Taylor *et al.* (1996) analisaram dados médicos e periodontais de um estudo longitudinal de base populacional coletados em indivíduos da comunidade indígena do Rio Gila (Arizona, EUA). Foi observado que indivíduos com DM2 e periodontite avançada (definida como perda óssea de 50% ou mais em pelo menos um dente e perda de inserção clínica ≥ 6 mm em pelo menos um dente) apresentavam um

pior controle glicêmico em relação aos indivíduos com DM2 somente, sugerindo que a periodontite avançada estaria exercendo uma influência negativa na DM2 nestes indivíduos.

Saremi *et al.* (2005), em um estudo longitudinal prospectivo de 11 anos, também com os índios Pima do Arizona, verificaram que os portadores de DM2 e periodontite avançada apresentavam maiores taxas de mortalidade devido às doenças cardiorrenais quando comparados aos que não tinham ou que tinham periodontite moderada ou leve. Os autores creditaram esse resultado aos fatores de risco comuns entre as doenças cardiorrenais, como o pobre controle glicêmico e uma longa duração do DM2, fatores estes que também são mais encontrados em pacientes com periodontite avançada. Além disso, esses resultados apontaram para uma influência da periodontite avançada nas complicações do DM2, como as doenças cardiorrenais (Saremi *et al.*, 2005).

Em uma revisão sistemática com meta análise sobre o efeito do tratamento periodontal no controle glicêmico de indivíduos portadores de DM2, Teeuw, Gerdes, e Loos (2010) concluíram que o tratamento periodontal levou à uma redução média de 0,40% nos níveis de hemoglobina glicada (HbA1c), por 3 meses. Resultados semelhantes foram encontrados em outras 2 revisões sistemáticas de Simpson *et al.* (2010; 2015) que demonstraram uma redução média da HbA1c de 0.40% e 0.29%, que foram mantidas após 3 e 4 meses após o tratamento periodontal, respectivamente.

Estas reduções nos níveis de HbA1c, apesar de parecerem pequenas, representam uma melhora considerável no quadro de saúde do indivíduo portador do DM2. Dados do UK Prospective Diabetes Study de 1998 indicaram que cada 1% de redução dos níveis séricos de HbA1c representa uma redução de aproximadamente 35% do risco de complicações microvasculares (King; Peacock; Donnelly, 1999). Ademais, o estudo de Khaw (2001) demonstrou que uma redução média do nível de HbA1c em 0,2% da população estudada foi associada a uma redução de 10% da mortalidade em 2 a 5 anos.

Tem sido debatido que as periodontites possuem a capacidade de promover efeitos que se estendem além do ambiente periodontal local, podendo levar a uma inflamação crônica sistêmica e que, assim como outras infecções, podem aumentar a resistência à insulina tanto em indivíduos diabéticos quanto em indivíduos sem diabetes; a carga microbiana presente nas doenças periodontais também teria potencial para fazê-lo (Mealey; Oates; AAP, 2006). Essa inflamação crônica sistêmica é, portanto, citada como a base pela qual a infecção periodontal levaria à resistência à insulina e, conseqüentemente, ao pobre controle glicêmico

(Demmer *et al.*, 2012). Muitos mecanismos para o aumento da resistência à insulina têm sido propostos, porém é interessante notar que a maior parte dos estudos aborda o impacto da periodontite no controle glicêmico e não os possíveis mecanismos biológicos envolvidos (Taylor; Preshav; Lalla, 2013).

MECANISMOS QUE DESENCADEIAM O AUMENTO DA RESISTÊNCIA À INSULINA.

Estudos em animais

Estudos experimentais desenhados para investigar os mecanismos pelo qual a periodontite interfere no DM2 sugerem que citocinas pró-inflamatórias são responsáveis pelo aumento da resistência à insulina (Zhou *et al.*, 2015).

Pontes Andersen *et al.* (2006), em uma pesquisa em modelo animal, analisaram os níveis de glicose, insulina, ácidos graxos livres, interleucina 1 beta (IL-1 β), interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e perda óssea, em ratos diabéticos e não diabéticos, com e sem periodontite induzida. Os resultados mostraram que animais com periodontite foram aproximadamente 30% mais intolerantes à glicose do que os animais sem periodontite. Em relação às citocinas, os ratos diabéticos com periodontite apresentaram elevação significativa dos níveis de IL-1 β . Além disso, estes animais também apresentaram maiores níveis séricos de glicose, insulina e resistência à insulina, apesar de não estatisticamente diferentes entre os grupos, provavelmente devido ao tamanho das amostras (Pontes Andersen *et al.*, 2006).

O estudo de Watanabe *et al.* (2008) utilizou ratas Zucker obesas e diabéticas, escolhidas por desenvolverem o diabetes mais lentamente com o consumo de dieta rica em gordura, o que se assemelha mais ao curso da doença em humanos. Os resultados demonstraram que a presença de periodontite associada ao DM2, sob dieta altamente calórica, foi capaz de acelerar o aparecimento de resistência à insulina grave em cerca de 3 semanas, e hiperglicemia em 2 semanas. Além disso, os animais com periodontite induzida também apresentaram níveis séricos de TNF- α significativamente maiores (Watanabe *et al.*, 2008).

Liu e Zhang (2016), para avaliar se a inflamação crônica induzida pela periodontite experimental poderia impactar a função das células β pancreáticas, realizaram um estudo experimental em ratos Klotho. As ilhas pancreáticas dos ratos foram coletadas e a estimulação da secreção da insulina pela glicose foi medida. Os resultados mostraram que os níveis de glicose e insulina foram mais altos nos animais que possuíam DM2 quando comparados aos que não possuíam, sendo a glicose mais elevada e a insulina mais reduzida nos

animais com periodontite e DM2 em comparação aos com DM2 apenas. Além disso, o grupo com DM2 e periodontite apresentou secreção mais baixa de insulina e níveis mais altos de interleucina 12 (IL-12). A IL-12 está associada com a perda de função das células- β pancreáticas impedindo sua expressão, mas o mecanismo responsável por isso ainda não está claro (Liu; Zhang, 2016).

Os principais achados dos estudos em animais estão sumarizados no Quadro 1.

Estudos em humanos

Engbretson *et al.* (2007), em um estudo transversal, avaliaram 46 indivíduos com periodontite e DM2. Os níveis séricos de TNF- α , de glicose e de HbA1c foram medidos e os resultados mostraram que os indivíduos com periodontite grave (definida como nível de inserção média de ≥ 4 mm) tinham concentrações mais elevadas de TNF- α do que os indivíduos com nível de inserção clínica < 3 mm.

Em outro estudo transversal (Kalra *et al.*, 2013), 40 indivíduos foram avaliados e divididos em três grupos: (1) periodontalmente saudáveis, (2) com periodontite e (3) com periodontite e DM2. Os níveis séricos e do fluido crevicular gengival de proteína C-reativa (PCR) foram medidos. Os resultados mostraram um maior nível de PCR no sangue de pacientes que possuíam periodontite e DM2, quando comparado aos pacientes que possuíam apenas periodontite ou aos que eram periodontalmente saudáveis. A PCR é uma proteína que é produzida pelo fígado em grandes quantidades em condições de inflamação sistêmica, em resposta às citocinas inflamatórias IL-1, IL-6 e TNF- α . Esses achados indicaram, portanto, a presença de um processo inflamatório sistêmico e não apenas localizado nos tecidos periodontais.

O impacto da periodontite no estresse oxidativo de indivíduos com DM2, durante 2 anos, foi avaliado por Allen *et al.* (2011). Os níveis de grupos carbonila (formados pela oxidação das proteínas), de SMAC (capacidade antioxidante de pequenas moléculas), de resistência à insulina e da função secretora das células β pancreáticas foram medidos. Os resultados demonstraram níveis elevados de grupos carbonila e níveis reduzidos de SMAC nos pacientes que possuíam DM2 e periodontite quando comparados aos que possuíam apenas DM2. Foi detectada também uma redução da função das células β , apesar de não ter sido encontrado redução da resistência à insulina. Uma reação exacerbada de neutrófilos às duas doenças seria capaz de provocar uma liberação exagerada de espécies reativas de oxigênio, aumentando as defesas antioxidantes e levando perda de função das células.

Makiura *et al.* (2008) conduziram um estudo com 30 indivíduos adultos com DM2 e periodontite, que receberam

QUADRO 1: RESUMO DOS PRINCIPAIS ESTUDOS EM ANIMAIS.

Autores/ ano	Tipo	Amostra (n)	Tempo de acompanhamento	Método de indução à periodontite	Principais marcadores analisados	Principais resultados
Pontes Andersen <i>et al.</i> (2006)	Experimental em modelo animal	24 Ratos Goto- Kakizaki: • 12 Diabetes + periodontite • 12 Diabetes 24 Ratos Wistar: • 12 periodontite • 12 saudáveis	6 semanas	Ligaduras de seda 4-0	Níveis séricos de glicose, insulina, ácidos graxos livres Resistência à insulina por HOMA Tolerância a glicose por oGTT Níveis de IL-1 β , IL-6, e TNF- α no tecido adiposo	Ratos diabéticos com periodontite apresentaram 30% mais intolerância à glicose e um aumento de 25% IL-1 β no tecido adiposo quando comparados com ratos diabéticos sem periodontite
Watanabe <i>et al.</i> (2008)	Experimental em modelo animal	28 ratos Zucker: • 7 Dieta de baixo teor de gordura com periodontite (LF/P) • 7 Dieta de baixo teor de gordura sem periodontite (LF/C) • 7 Dieta rica em gordura com periodontite (HF/P) • 7 Dieta rica em gordura sem periodontite (HF/C).	13 semanas	Ligaduras de seda 4-0 impregnadas com LPS derivados de E. coli	Níveis séricos de TNF- α , leptina, triglicérides, ácidos graxos livres, Insulina e glicose Resistência à insulina por HOMA Tolerância à glicose por ipGTT Teste de secreção de insulina estimulada por glicose para ilhas pancreáticas	Ratos portadores de diabetes, periodontite e em dieta com alto teor de gordura desenvolveram uma resistência à insulina mais grave e mais precoce quando comparados aos outros grupos Ratos com dieta rica em gordura, diabete e periodontite apresentaram níveis elevados de TNF- α em comparação aos outros grupos
Liu; Zhang (2016)	Experimental em modelo animal	16 ratos Klotho: • 4 DM2 + periodontite, • 4 DM2, • 4 periodontite • 4 Saudáveis	12 semanas	Ligaduras de seda 3-0 impregnadas de patógenos periodontais	Níveis séricos de IL-6, IL-1 β , IL-12 e glicose Resistência à insulina por HOMA Teste de secreção de insulina estimulada por glicose para ilhas pancreáticas e células β .	A IL-12 foi encontrada em maior quantidade nos ratos com DM2 e periodontite. Ratos diabéticos com periodontite apresentaram maior redução da atividade das células pancreáticas

terapia periodontal não cirúrgica durante 12 meses. Observou-se que bactérias *P. Gingivalis*, principalmente as espécies com fímbrias do tipo 2, foram as mais encontradas antes do tratamento e nos indivíduos que apresentaram um aumento nos níveis de HbA1c após o tratamento. Além disso, uma redução nos níveis de HbA1c ao longo do tratamento foi evidenciada apenas nos pacientes que possuíam outras espécies bacterianas subgingivais ou a bactéria *P. Gingivalis* com outro tipo de fímbria, sugerindo que a *P. Gingivalis* com

fímbrias tipo 2 parece exercer um efeito no aumento da HbA1c.

Os principais achados dos estudos em humanos estão sumarizados no Quadro 2.

Uma das explicações para os resultados dos estudos citados acima está baseada na imunidade inata do hospedeiro. Assim, para entender como a imunidade inata age no desenvolvimento da resistência à insulina, é preciso entender como ela atua no DM2 e na periodontite.

QUADRO 2: RESUMO DOS PRINCIPAIS ESTUDOS EM HUMANOS.

Autores/ ano	Tipo	Amostra (n)	Critério de definição de periodontite	Principais marcadores analisados	Principais resultados
Engelbrechtson <i>et al.</i> (2007)	Estudo transversal	46 indivíduos portadores de periodontite e DM2	Periodontite: PS >3mm, sangramento à sondagem, evidência radiográfica de perda óssea ≥2mm e NIC ≥4mm. Periodontite avançada: perda de inserção média da boca toda > 4mm	Níveis séricos de HbA1c, TNF-α, glicose, IL-1β no FCG	Os pacientes com periodontite avançada possuíam concentrações plasmáticas mais elevadas de TNF-α do que os com perda de inserção clínica ≤ 3 mm.
Makiura <i>et al.</i> (2008)	Ensaio clínico (12 meses)	30 adultos japoneses que possuíam DM2 e periodontite foram submetidos a tratamento periodontal (raspagem subgingival de todos os dentes)	Não descrito	Níveis séricos de PCR, glicose, HbA1c, HDL e triglicérides Perfil microbiológico subgingival por teste de reação em cadeia da polimerase	As bactérias <i>P. gingivalis</i> com fímbrias tipo II foram detectadas em todos os indivíduos com HbA1c elevada após o tratamento e não foram detectadas em nenhum indivíduo que apresentou redução da HbA1c após o tratamento.
Allen <i>et al.</i> (2011)	Estudo transversal	60 indivíduos: • 20 DM2 e periodontite • 20 DM2 • 20 periodontite	Periodontite: ≥ 6 sítios com PS ≥ 4mm	Níveis séricos de SMAC, grupos carbonila, glicose, triglicérides, HDL, PCR e HbA1c Resistência à insulina por HOMA Função das células β por HOMA- β	Níveis mais elevados de HbA1c e grupos carbonila, menores níveis de SMAC e redução da função das células-β nos pacientes que possuíam DM2 e periodontite quando comparados aos outros grupos
Kalra <i>et al.</i> (2013)	Estudo transversal	40 Indivíduos: • 10 saudáveis • 15 periodontite • 15 DM2 controlada e periodontite.	Periodontite: IG > 1, > 30% dos sítios com PS > 5 mm, e NIC > 3 mm, evidência radiográfica de perda óssea	Níveis séricos e no FCG de PCR	Maiores níveis séricos e no FCG da PCR em pacientes que possuíam periodontite e DM2.

Resposta imune inata e o diabetes mellitus tipo 2

Diversos fatores ambientais frequentemente associados à DM2, como obesidade, nutrição inadequada, sedentarismo e infecções, promovem a liberação de Produtos de Glicosilação Avançada (AGEs), LPS bacterianos e Espécies Reativas de Oxigênio (ROS). Como pode ser observado na figura 1, estas moléculas são detectadas por células do sistema imune inato, células endoteliais e adipócitos por meio de receptores

presentes na membrana plasmática e no citoplasma dessas células. Isto leva à ativação de fatores de transcrição nuclear no interior das células, como o fator nuclear kappa B (NF- κ B), promovendo a liberação de citocinas inflamatórias por meio do estímulo da expressão de genes que as codificam. Citocinas, agindo em diversas células do corpo, provocam as características clínicas e bioquímicas das complicações do DM2 (Tunes; Foss-Freitas; Nogueira-Filho, 2010).

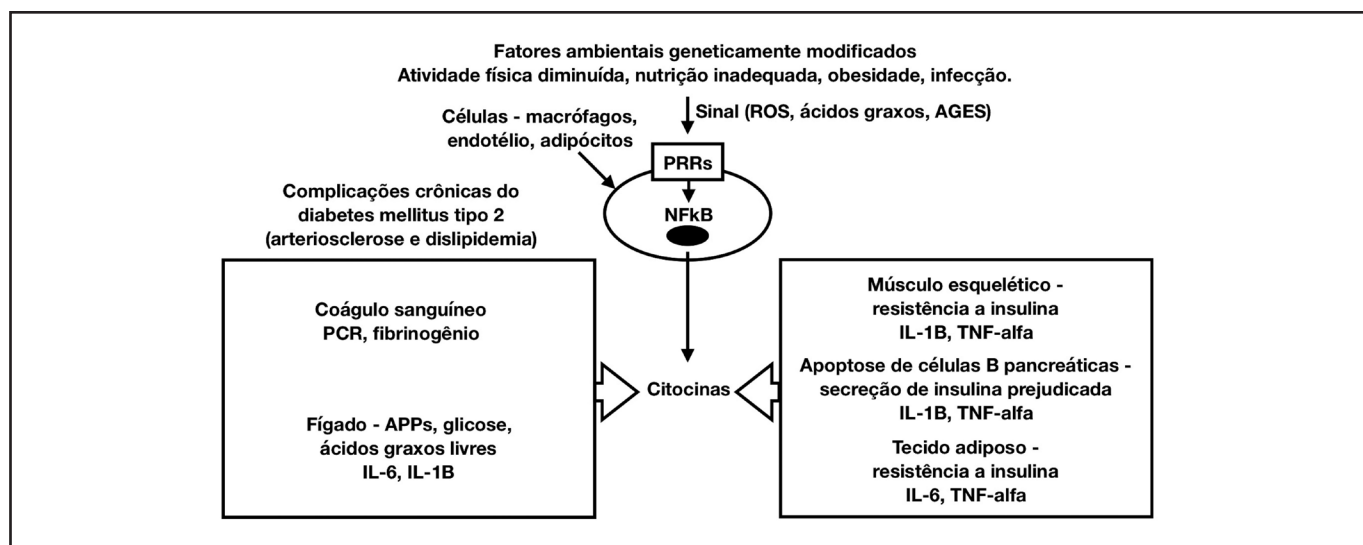


Figura 1. Imunidade inata e diabetes mellitus tipo 2.
Fonte: Tunes, Foss-Freitas e Nogueira-Filho (2010).

Citocinas pro-inflamatórias como IL-1 β e o TNF- α , por exemplo, estão relacionadas com a apoptose das células- β do pâncreas, comprometendo a secreção de insulina, e também relacionadas com a indução a resistência à insulina nos tecidos adiposo e muscular esquelético (Brownlee, 2003). Além disso, elevados níveis de TNF- α no fígado limitam a habilidade da insulina de ativar as vias de sinalização necessárias para mediar os seus efeitos na produção hepática de glicose (Watanabe *et al.*, 2008). IL-1 β e IL-6 estimulam o fígado a produzir triglicérides, aumentando os níveis de ácidos graxos livres e de lipoproteína de baixa densidade (LDL) no sangue, resultando em dislipidemia, uma das frequentes complicações do DM2 (Zhou *et al.*, 2015).

Resposta imune inata e a periodontite crônica

Na periodontite crônica, a infecção presente ocasiona a ativação do sistema imune inato por meio de uma resposta inflamatória local às bactérias e aos seus produtos. A figura 2 exemplifica este processo. A resposta inflamatória ocorre através da infiltração de células inflamatórias, como neutrófilos, macrófagos, linfócitos e células plasmáticas, no tecido periodontal (Noack *et al.*, 2001). O reconhecimento antigênico leva à ativação de mecanismos de defesa e a liberação de

mediadores inflamatórios. Em alguns indivíduos, ocorre uma liberação extremamente elevada destes mediadores como prostaglandina E2 (PGE2), IL-1 e TNF- α pelos macrófagos. Além disso, monócitos e leucócitos polimorfo nucleares também promovem a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como as interleucinas IL-1 β , IL-6, IL-8, e o TNF- α e a PGE2 (Tunes; Foss-Freitas; Nogueira-Filho, 2010).

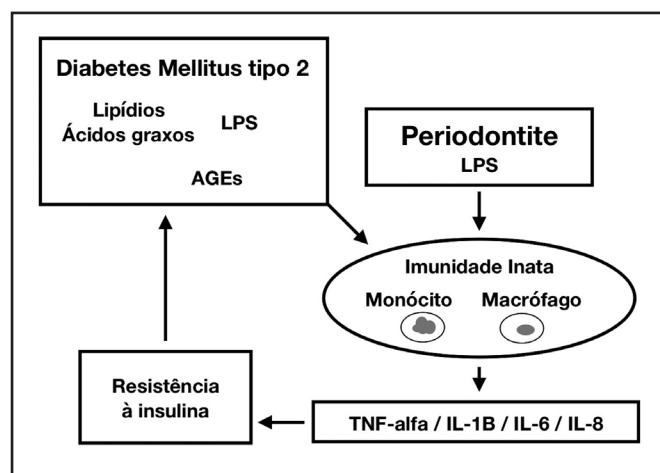


Figura 2 - Imunidade inata, periodontite e diabetes tipo 2.
Fonte: Tunes, Foss-Freitas e Nogueira-Filho (2010).

Essa secreção exacerbada de citocinas pode levar, em nível local, à destruição dos tecidos periodontais e, em nível sistêmico, à perpetuação de um estado inflamatório elevado. Se a ameaça persistir, devido ao não tratamento da periodontite, a chamada fase aguda irá se cronicar, resultando em consequências sistêmicas (Duncan; Schmidt, 2001).

Resposta imune inata e a interação entre a periodontite crônica e o diabetes mellitus

Evidências mostram que indivíduos com periodontite possuem níveis elevados de marcadores séricos de inflamação

(Noack *et al.*, 2001; Mealey; Oates; AAP, 2006). A figura 3 mostra os mecanismos pelos quais os mediadores inflamatórios periodontais contribuem para o desenvolvimento da resistência à insulina em indivíduos que possuem DM2 e periodontite. Estes mediadores inflamatórios liberados nos tecidos periodontais podem, pela via sistêmica, interagir com ácidos graxos, AGES e lipídios, resultando na ativação e manutenção de diversas vias de sinalização intracelular, como I-kappa-B (I κ B), I-kappa-B kinase-beta (IKK β), NF-kB e proteína c-Jun N-terminal Kinase (JNK) (Tunes; Foss-Freitas; Nogueira-Filho, 2010).

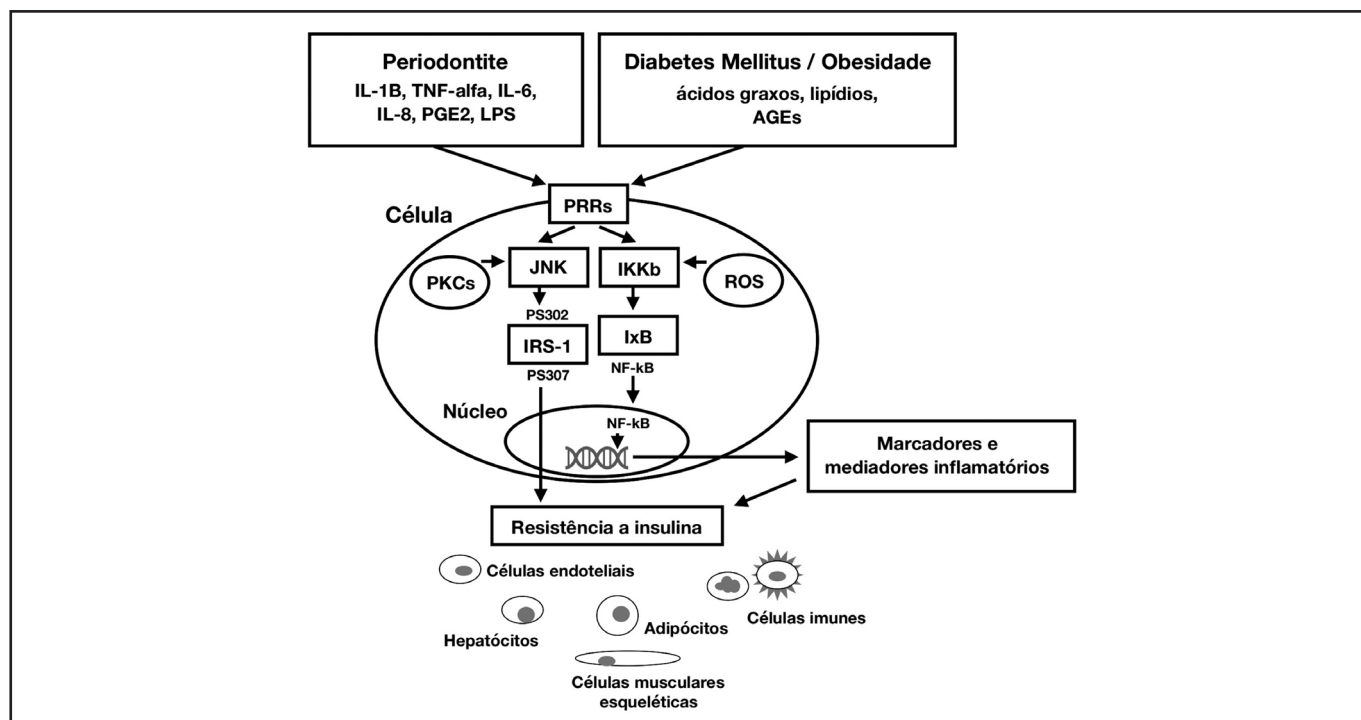


Figura 3 - Influência da periodontite no metabolismo do diabetes mellitus tipo 2. Fonte: Tunes, Foss-Freitas e Nogueira-Filho (2010).

O TNF- α , por exemplo, estimula a ativação da via do IKK β , provocando a fosforilação do I κ B, que é um inibidor do NF-kB (Tunes; Foss-Freitas; Nogueira-Filho, 2010). Essa fosforilação promove a liberação de NF-kB, o qual se transloca para o núcleo da célula, regulando a transcrição de genes que estimulam a inflamação e a liberação de citocinas pró-inflamatórias, resultando na resistência à insulina (Lackey; Olefsky, 2015).

A proteína JNK também exerce um papel na promoção da resistência à insulina. A sua ativação inibe diretamente a via de sinalização desse hormônio, através da fosforilação dos resíduos de serina do receptor substrato-1 da insulina (IRS-1) (Tunes; Foss-Freitas; Nogueira-Filho, 2010). Isso bloqueia a ligação do substrato 1 com o receptor da insulina, impedindo a propagação do sinal de transdução (Lackey; Olefsky, 2015).

Estes mecanismos da resposta inflamatória do hospedeiro, presentes em ambas as doenças, estão relacionados com o aumento da resistência à insulina e às demais complicações que podem ocorrer em decorrência da condição inflamatória crônica sistêmica comumente presente em pacientes com DM2 e periodontite (Pickup, 2004; Tunes; Foss-Freitas; Nogueira-Filho, 2010).

DISCUSSÃO

As evidências científicas têm demonstrado que a influência da periodontite no controle metabólico do DM2 ocorre pela via dos mecanismos imunoinflamatórios e os estudos analisados demonstraram o papel de diversos mediadores inflamatórios nesta via como: (1) TNF- α (Engebretson *et al.*,

2007; Watanabe *et al.*, 2008); (2) IL-1 β (Pontes Andersen *et al.*, 2006);(3) IL-12 (Liu; Zhang, 2016); (4) Estresse oxidativo (Allen *et al.*, 2011);(5) Proteína C-reativa (Kalra *et al.*, 2013). Além disso, um importante papel de determinadas cepas de *P. gingivalis* foi demonstrado (Makiura *et al.*, 2008).

A diversidade de resultados encontrados nos diferentes estudos pode ser atribuída, em parte, às diferentes metodologias empregadas, como: tipo do estudo, tamanho das amostras, tempo de acompanhamento, critérios de inclusão, citocinas e proteínas avaliadas, tempo de duração do DM2 e da periodontite, critérios para definição da periodontite, bem como fatores de confundimento como tabagismo, dieta e índice de massa corporal (IMC).

Algumas diferenças metodológicas podem ser observadas nos estudos em animais de Pontes Andersen *et al.* (2006), Watanabe *et al.* (2008) e Liu e Zhang (2016) que utilizaram animais e tempos de acompanhamentos distintos, bem como a forma de indução da periodontite e a dieta empregada (Quadro 1). Watanabe *et al.* (2008) induziram periodontite nos animais pela inserção de lipopolissacarídeos derivados de *Escherichia coli*, enquanto Liu e Zhang (2016) induziram periodontite com ligaduras impregnadas por *P. Gingivalise*, Pontes Andersen *et al.* (2006) por ligaduras apenas. Como demonstrado por Makiura *et al.* (2008), a presença de determinados patógenos pode resultar em variações no controle glicêmico. Portanto, diferentes métodos de indução da periodontite com a presença ou ausência de patógenos poderiam alterar a resposta sistêmica dos animais estudados em diferentes formas.

Watanabe *et al.* (2008), além da indução da periodontite, também realizaram indução de obesidade nos animais, sendo este mais um fator que pode ter influenciado o processo de inflamação crônica. O fato de ter sido aplicada uma dieta rica em gorduras tem potencial de influenciar os resultados encontrados, já que obesidade e níveis elevados de lipídios estão relacionados com um aumento da resistência à insulina e a inflamação sistêmica crônica (Johnson; Milner; Makowski, 2012).

Outra característica distinta entre os estudos foi o local de avaliação dos marcadores inflamatórios. Watanabe *et al.* (2008) e Liu e Zhang (2016) avaliaram os níveis das citocinas no sangue, enquanto Pontes Andersen *et al.* (2006) no tecido adiposo epididimal dos ratos.

Nos estudos em humanos, certas diferenças metodológicas também podem ter influenciado os diferentes resultados encontrados (Quadro 2). Engebretson *et al.* (2007) utilizaram para definição de periodontite os critérios da AAP (2000), ou seja, PS > 3mm, sangramento à sondagem, evidência radiográfica de perda óssea \geq 2mm e NIC \geq 4mm

e para periodontite grave, perda de inserção média da boca toda > 4mm. Já Makiura *et al.* (2008) não descreveram os critérios diagnósticos utilizados, enquanto Allen *et al.* (2011) definiram periodontite como \geq 6 sítios com OS \geq 4mm e Kalra *et al.* (2013) utilizaram o Índice Gengival > 1, > 30% dos sítios com PS > 5mm e NIC > 3mm e evidência radiográfica de perda óssea. Como o grau de acometimento da periodontite está relacionado positivamente como aumento de citocinas inflamatórias, esta variação de critérios de diagnóstico poderia ser parcialmente responsável pelos diferentes achados (Loos *et al.*, 2000).

Entretanto, além das diferentes metodologias empregadas nos estudos, a própria complexidade dos mecanismos biológicos que atuam de forma simultânea tanto na patogênese quanto na interação entre DM2 e periodontite pode ser considerada um fator determinante para a variabilidade encontrada.

Alguns estudos explicaram os mecanismos pelos quais os mediadores inflamatórios levam ao aumento da resistência à insulina. Lackey e Olefsky (2015) mostraram que o TNF- α leva à ativação das vias intracelulares que resultam no aumento da resistência à insulina. Brownlee (2003) evidenciou que tanto o TNF- α quanto a IL-1 β são responsáveis por provocar a apoptose das células- β do pâncreas. Tunes, Foss-Freitas e Nogueira-Filho (2010) explicaram que as substâncias que são produzidas pelo aumento do estresse oxidativo estimulam toda a cascata de ativação do sistema imune, promovendo a produção exacerbada de citocinas, enquanto Blasco-Baque *et al.* (2017) salientaram que, além da bactéria *P. Gingivalis* em si, os seus produtos, como o LPS, são também fatores que desencadeiam a liberação de citocinas pró-inflamatórias. Assim, os mecanismos desencadeados pela bactéria que levam ao aumento da resistência à insulina baseiam-se na exacerbação da resposta imune contra a bactéria e seus produtos, o que desencadeará na produção exagerada de citocinas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A influência da periodontite sobre o controle glicêmico do DM2 parece basear-se principalmente em mecanismos imunoinflamatórios, que envolvem principalmente a sinalização celular e a indução de liberação de citocinas pró-inflamatórias que, eventualmente, podem resultar na resistência à insulina e instabilidade do controle glicêmico.

Apesar de estes mecanismos não estarem completamente elucidados, existe evidência suficiente para se inferir que a prevenção ou tratamento da periodontite leva, não só à redução dos níveis de inflamação periodontal, mas também

à diminuição da resistência à insulina por meio da diminuição dos níveis dos mediadores pró-inflamatórios, melhorando, assim, o controle metabólico dos indivíduos diabéticos.

O cirurgião-dentista tem um papel importante na manutenção periodontal do paciente portador de DM2. Deve informar aos seus pacientes sobre a potencial influência da periodontite no controle glicêmico, para que eles tenham consciência dessa relação. Além disso, médicos e dentistas devem estar em constante diálogo para que seja feito um diagnóstico precoce e um controle efetivo da periodontite e do DM2 para uma melhoria da qualidade de vida dos indivíduos afetados.

Estudos futuros, com amostras clínicas maiores, com maior controle de variáveis de confundimento, com critérios mais rigorosos de definição de periodontite e mais estudos clínicos randomizados precisam ser realizados para confirmar os resultados disponíveis e fornecer maiores esclarecimentos sobre os mecanismos biológicos de interação entre as duas doenças.

ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is a chronic disease that is affecting more and more people around the world. It is characterized by the body's inability to regulate the glucose processing, being divided into two main types: type 1 and type 2 (DM2), the latter being the most common. Periodontitis is a disease resulting from the complex interaction between the bacterial biofilm and the host immune-inflammatory response that leads to the destruction of the dental supporting tissues. Evidence suggests a bidirectional relationship between these diseases: DM interferes with the clinical course of periodontitis and periodontitis seems to exert influence on DM. In order to evaluate the influence of periodontitis on DM, a literature review was conducted addressing the main biological mechanisms involved. It was found that the influence of periodontitis on the glycemic control of DM2 is mainly based on immunoinflammatory mechanisms. During periodontal infection, certain bacterial strains and their products are capable of causing chronic systemic inflammation, involving proinflammatory cytokines, oxidative stress substances and C-reactive protein, leading to insulin resistance and, consequently, poor glycemic control. However, these mechanisms that imply insulin resistance in DM2 are still unclear and future studies are still needed.

UNITERMS: Diabetes Mellitus type 2, chronic Periodontitis, biological factors, metabolism.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- World Health Organization. Global Report on Diabetes. Geneva 2016;978:988.
- 2- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2013. Diabetes Care 2013;36(1):S11-S66.
- 3- Lu J, Xia Q, Zhou Q. How to make insulin-producing pancreatic β cells for diabetes treatment. Sci China Life Sci 2017;60(3):239-248.
- 4- Mealey BL, Ocampo GL. Diabetes mellitus and periodontal disease. Periodontol 2000 2007;44(1):127-153.
- 5- Meyle J, Chapple ILC. Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. Periodontol 2000 2015;69:7-17.
- 6- Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M, Knowler WC *et al.* Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. J Periodontol. 1996;67(10 Suppl):1085-1093.
- 7- Saremi A, Nelson RG, Tulloch-Reid M, Hanson RL, Sievers ML, Taylor GW *et al.* Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes. Diabetes Care 2005;28(1):27-32.
- 8- Colombo NH, Shirakashi DJ, Chiba FY, Coutinho MS, Ervolino E, Garbin CA *et al.* Periodontal disease decreases insulin sensitivity and insulin signaling. J Periodontol 2012;83(7):864-870.
- 9- Costa KL, Taboza ZA, Angelino GB, Silveira VR, Montenegro RJ, Haas AN. Influence of periodontal disease on changes of glycated hemoglobin levels in patients with type 2 diabetes mellitus: a retrospective cohort study. J Periodontol 2017;88(1):17-25.
- 10- Cohen DW, Friedman LA, Shapiro J, Kyle GC, Franklin S. Diabetes mellitus and periodontal disease: two-year longitudinal observations. I. J Periodontol 1970;41(12):709-712.
- 11- Cianciola LJ, Park BH, Bruck E, Mosovich L, Genco RJ. Prevalence of Periodontal Disease in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (Juvenile Diabetes). J Am Dent Assoc 1982;104(5):653-660.
- 12- Salvi GE, Yalda B, Collins JG, Jones BH, Smith FW, Arnold RR. Inflammatory mediator response as a potential risk marker for periodontal diseases in insulin-dependent diabetes mellitus patients. Journal of Periodontology, 1997;68(2):127-35.
- 13- Salvi GE, Carollo-Bittel B, Lang NP. Effects of diabetes mellitus on periodontal and peri-implant conditions: update on associations and risks. J Clin Periodontol 2008;35(8):398-409.
- 14- Teeuw WJ, Gerdes VEA, Loos BG. Effect of periodontal treatment on glycemic control of diabetic patients: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Care 2010;33(2):421-427.
- 15- Simpson TC, Needleman I, Wild SH, Moles DR, Mills EJ. Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes. Cochrane Database Syst Rev 2010;(5):CD004714.
- 16- Simpson TC, Weldon JC, Worthington HV, Needleman I, Wild SH, Moles DR, *et al.* Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Nov 6;(11):CD004714.
- 17- King P, Peacock I, Donnelly R. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): Clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. Br J Clin Pharmacol 1999;48(5):643-648.
- 18- Khaw K-T. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition (EPIC-Norfolk). Brit Med J 2001;322(7277):15-15.
- 19- Mealey BL, Oates TW, American Academy of P. Diabetes mellitus and periodontal diseases. J Periodontol 2006;77(8):1289-1303.
- 20- Demmer RT, Squillaro A, Papapanou PN, Rosenbaum M, Friedewald WT, Jacobs DR Jr *et al.* Periodontal infection, systemic inflammation, and insulin resistance: Results from the continuous National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. Diabetes Care 2012;35(11):2235-2242.
- 21- Taylor JJ, Preshaw PM, Lalla E. A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. J Clin Periodontol 2013;40(14):113-134.
- 22- Zhou X, Zhang W, Liu X, Zhang W, Li Y. Interrelationship between diabetes and periodontitis: Role of hyperlipidemia. Arch Oral Biol 2015;60(4):667-674.
- 23- Pontes Andersen CC, Buschard K, Flyvbjerg A, Stoltze K, Holmstrup P. Periodontitis deteriorates metabolic control in type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats. J Periodontol 2006;77(3):350-356.
- 24- Watanabe K, Petro BJ, Shlomon AE, Unterman TG. Effect of Periodontitis on Insulin Resistance and the Onset of Type 2 Diabetes Mellitus in Zucker Diabetic Fatty Rats. J Periodontol 2008;79(7):1208-1216.
- 25- Liu Y, Zhang Q. Periodontitis aggravated pancreatic β -cell dysfunction in diabetic mice through interleukin-12 regulation on Klotho. J Diabetes Investig 2016;7(3):303-311.
- 26- Engebretson S, Chertog R, Nichols a, Hey-Hadavi J, Celenti R, Grbic J. Plasma levels of tumour necrosis factor-alpha in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes. J Clin Periodontol 2007;34:18-24.
- 27- Kalra N, Pradeep AR, Priyanka N, Kumari M. Association of stem cell factor and high-sensitivity C reactive protein concentrations in crevicular fluid and serum in patients with chronic periodontitis with and without type 2 diabetes. J Oral Sci 2013;55(1):57-62.
- 28- Allen EM, Matthews JB, O' Halloran DJ, Griffiths HR, Chapple IL. Oxidative and inflammatory status in Type 2 diabetes patients with periodontitis. J Clin Periodontol 2011;38(10):894-901.
- 29- Makiura N1, Ojima M, Kou Y, Furuta N, Okahashi N, Shizukuishi S *et al.* Relationship of *Porphyromonas gingivalis* with glycemic level in patients with type 2 diabetes following periodontal treatment. Oral Microbiol Impact of periodontitis on the diabetes-related inflammatory status. Oral Microbiol Immunol. 2008 Aug;23(4):348-51.

- 30- Tunes RS, Foss-Freitas MC, Da Rocha Nogueira-Filho G. Impact of periodontitis on the diabetes-related inflammatory status. J Can Dent Assoc 2010;76(1):1-7.
- 31- Brownlee M. A radical explanation for glucose-induced beta cell dysfunction. J Clin Invest 2003;112:1788-1790.
- 32- Noack B, Genco RJ, Trevisan M, Grossi S, Zambon JJ, Nardin E De. Periodontal Infections Contribute to Elevated Systemic C-Reactive Protein Level. J Periodontol 2001;72(9):1221-1227.
- 33- Duncan BB, Schmidt MI. Chronic activation of the innate immune system may underlie the metabolic syndrome. Sao Paulo Med J. 2001;119(3):122-127.
- 34- Lackey DE, Olefsky JM. Regulation of metabolism by the innate immune system. Nat Rev Endocrinol 2015;12(1):15-28.
- 35- Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. Diabetes Care 2004;27(3):813-823.
- 36- Johnson AR, Milner JJ, Makowski L. The inflammation highway: metabolism accelerates inflammatory traffic in obesity. Immunological reviews 2012;249:218-238.
- 37- Loos BG, Craandijk J, Hoek FJ, Wertheim-van Dillen PM, van der Velden U. Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. J Periodontol 2000;71(10):1528-34.
- 38- Blasco-Baque V, Garidou L, Pomié C, Escoula Q, Loubieres P, Le Gall-David S *et al.* Periodontitis induced by *Porphyromonas gingivalis* drives periodontal microbiota dysbiosis and insulin resistance via an impaired adaptive immune response. Gut 2017;66(5):872-885.

Endereço para correspondência:

Luís Otávio de Miranda Cota

Departamento de Clínica, Patologia e Cirurgia Odontológicas

Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Minas Gerais

Avenida Presidente Antônio Carlos, 6627 – Pampulha

CEP: 31270-901 – Belo Horizonte – MG

Email: luiscota@ufmg.br