

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
CENTRO INTEGRADO DE SAÚDE
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
PPG - MESTRADO EM CLÍNICA ODONTOLÓGICA

Aline Spagnol Fedoce

**INFLUÊNCIA DA HIPERGLICEMIA NA GRAVIDADE DA
PERIODONTITE CRÔNICA E NOS NÍVEIS SÉRICOS DE
INTERLEUCINA-10 EM INDIVÍDUOS PORTADORES DE
SÍNDROME METABÓLICA**

Juiz de Fora

2010

ALINE SPAGNOL FEDOCE

**INFLUÊNCIA DA HIPERGLICEMIA NA GRAVIDADE DA
PERIODONTITE CRÔNICA E NOS NÍVEIS SÉRICOS DE
INTERLEUCINA-10 EM INDIVÍDUOS PORTADORES DE
SÍNDROME METABÓLICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Odontológica da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Juiz de Fora, como parte dos requisitos para a obtenção do título de **MESTRE** em Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Monteiro Aarestrup, C.D., M.D., M.O., D.O.

Co-Orientadora: Profa. Dra. Beatriz Julião Vieira Aarestrup, C.D., M.O., D.O.

Juiz de Fora

2010

Fedoce, Aline Spagnol.

Influência da hiperglicemia na gravidade da periodontite crônica e nos níveis séricos de interleucina-10 em indivíduos portadores de síndrome metabólica / Aline Spagnol Fedoce. – 2010.
75 f. : il.

Dissertação (Mestrado em Clínica Odontológica)—Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2010.

1. Periodontite crônica. 2. Hiperglicemia. I. Título.

CDU 616.311.2

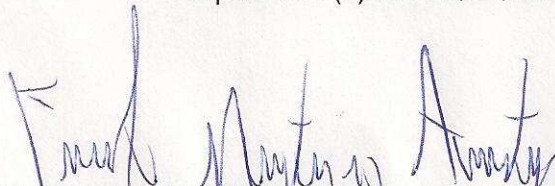
“Influência da hiperglicemia na gravidade da periodontite crônica e nos níveis séricos de IL-10 em indivíduos portadores de síndrome metabólica”

ALINE SPAGNOL FEDOCE

ORIENTADOR: Prof. Dr. Fernando Monteiro Aarestrup

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia, da Universidade Federal de Juiz de Fora, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Clínica Odontológica.

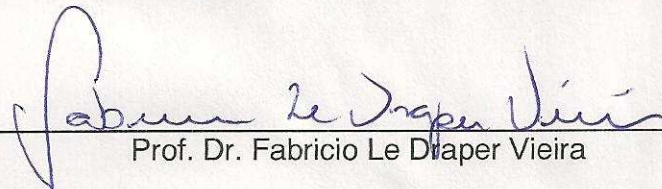
Aprovado (a) em 29/07/2010



Prof. Dr. Fernando Monteiro Aarestrup



Prof.ª. Dr.ª. Maria das Graças Afonso Miranda Chaves



Prof. Dr. Fabricio Le Diaper Vieira

DEDICATÓRIA

*Aos meus pais Rita e Christóvão,
Foi pelo amor e pela dedicação de vocês que eu pude dar mais este passo.
Obrigada pelo incentivo, pelo carinho. Amo vocês!*

*Ao meu noivo David,
Porque ao seu lado as tempestades são como algodão doce...*

*Aos meus irmãos Rô e Júnior,
Obrigada pelo carinho e amor de vocês.
Tê-los como irmãos é um presente de Deus para mim!*

AGRADECIMENTOS

A Deus,

por estreitar os caminhos, conduzir meus passos e dar-me a paz.

A minha família,

por todo apoio, carinho e oração

Ao meu orientador, Prof. Fernando Monteiro Aarestrup,

Obrigada pela oportunidade do mestrado, pela orientação e por toda atenção e tempo despendidos, que me possibilitaram crescer cientificamente.

A minha co-orientadora, Profa. Beatriz Julião Vieira Aarestrup,

Obrigada por sua atenção e orientação. Por suas criteriosas correções que muito contribuíram para meu aprendizado.

À coordenadora do Programa de Mestrado em Clínica Odontológica da UFJF, Profa. Maria das Graças Afonso Miranda Chaves,

Obrigada por estar sempre por perto nestes dois anos, pela disponibilidade em escutar e ajudar... pelas palavras de incentivo e de crescimento pessoal... por acreditar e investir em nossas capacidades... pela sua doação, dedicação e persistência. Tenho muito a lhe agradecer!

Ao diretor da Faculdade de Odontologia, Prof. Antônio Márcio Resende do Carmo,

Agradeço pela sua amizade, seu incentivo e seu cuidado. Reconheço sua dedicação e seu empenho!

A Alexa,

por ter dividido comigo todos os momentos deste mestrado.

Agradeço pelos seus incentivos!

A Alliny, doutoranda da UNESP de Araraquara,

Obrigada pela sua gentileza em me receber na Faculdade de Odontologia de Araraquara e pelos seus ensinamentos, que foram de grande valia para o meu aprendizado.

À amiga Aninha,

Obrigada por poder contar com sua presença amiga e seu sorriso sincero!

À acadêmica Carolina,

Obrigada por me auxiliar na coleta dos dados, por sua dedicação e empenho que muito contribuíram com esta pesquisa.

A médica endocrinologista do NIEPEN, Profa. Danielle

Obrigada pela sua boa vontade e atenção em nos encaminhar os pacientes.

Aos médicos endocrinologistas do NIEPEN,

Obrigada por nos permitir selecionar a amostra desta pesquisa no NIEPEN.

Às funcionárias da Faculdade de Odontologia,

Ana Bernadete, Flávia, Natália, Regina, Renata, Silvania e Wanessa,

Agradeço a vocês pela disposição e boa vontade em ajudar.

Muito obrigada pela amizade, pelo carinho, pelas as orações e pelo incentivo.

Encontrar com cada uma de vocês pela Faculdade de Odontologia, fazia-me lembrar de que não chegamos a lugar nenhum sem a ajuda de alguém!

Aos pacientes que, pacientemente, se submeteram aos exames odontológicos e colaboraram com esta pesquisa.

EPÍGRAFE

"O saber "entra" pelos sentidos e não somente pelo intelecto".

Frei Betto

Fedoce AS. **Influência da hiperglicemia na gravidade da periodontite crônica e nos níveis séricos de interleucina-10 em indivíduos portadores de síndrome metabólica.** 2010. 72 f. Dissertação (Curso de Pós-Graduação *stricto sensu* – Mestrado em Clínica Odontológica) – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora.

RESUMO

A síndrome metabólica (SM) é caracterizada por um grupo de distúrbios que predispõe a doenças cardiovasculares e ao diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Obesidade abdominal, resistência à insulina, hipertensão, dislipidemia e um estado pró-inflamatório crônico são os principais componentes desta síndrome. Uma correlação bidirecional entre a SM e a periodontite tem sido sugerida, a partir do estado pró-inflamatório crônico. O objetivo deste estudo foi avaliar a influência da hiperglicemia no desenvolvimento da periodontite crônica e nos níveis séricos de interleucina-10, em indivíduos portadores de SM. Foram avaliados 30 indivíduos distribuídos em três grupos: NSM (não portadores de SM; n= 10); SMNG (portadores de SM normoglicêmicos; n= 10) e SMHG (portadores de SM hiperglicêmicos; n=10). A condição periodontal (profundidade de bolsa (PB), perda de inserção clínica (PIC), índice de placa (IP), sangramento a sondagem (SS) e número de dentes perdidos) e a condição metabólica (exames antropométricos e laboratoriais: glicemia em jejum (GJ), teste oral de intolerância a glicose (TOTG), colesterol HDL e triglicérides (TG)) foram avaliados em cada indivíduo. Os resultados demonstram que os indivíduos do grupo SMHG apresentam porcentagem de sítios com PIC ≥ 3 mm, PIC ≥ 5 mm; PB ≥ 3 mm, IP, SS e número de dentes ausentes mais elevados em relação aos indivíduos do grupo SMNG, esta diferença, porém, não foi estatisticamente significativa. No grupo SMHG, os indivíduos portadores de DM (n= 5) apresentaram porcentagem de sítios com PIC ≥ 5 mm estaticamente superior aos indivíduos pré-diabéticos (p= 0,016). A porcentagem de sítios com PIC ≥ 5 mm foi correlacionada positivamente com os níveis de glicemia em jejum. Os indivíduos portadores de SM apresentaram níveis séricos de interleucina-10 mais elevados e diferiram estatisticamente dos indivíduos não portadores de SM (p= 0,003). O presente estudo sugere que a hiperglicemia influencia a gravidade da periodontite crônica e que os

níveis aumentados de interleucina-10 estão relacionados com a SM, independente da condição glicêmica.

Palavras-chave: Síndrome metabólica. Hiperglicemia. Periodontite. Interleucina-10.

FEDOCE, A. S. **Influence of hyperglycemia on severity of chronic periodontitis and on serum levels of interleukin-10 in patients with metabolic syndrome.** 2010. 72 f. Dissertation (Postgraduate Course *stricto sensu* – Master in Dental Clinic) – Dentistry Faculty, Public University of Juiz de Fora, Juiz de Fora.

ABSTRACT

The metabolic syndrome (MS) is characterized by a group of disorders that predisposes to cardiovascular diseases and to type 2 diabetes mellitus (T2DM). Abdominal obesity, insulin resistance, hypertension, dyslipidemia and a chronic proinflammatory state are the main components of this syndrome. A bidirectional correlation between MS and periodontitis has been suggested, from the chronic proinflammatory state. The aim of this study was to evaluate the influence of hyperglycemia on the development of chronic periodontitis and serum levels of interleukin-10 in individuals with MS. 30 individuals divided into three groups: NSM (non-MS patients, n = 10); SMNG (normoglycemic patients with MS, n = 10) and SMHG (hyperglycemic patients with MS, n = 10). The periodontal status (pocket depth (PD), clinical attachment loss (CAL), plaque index (PI), bleeding on probing (BOP) and number of missing teeth) and metabolic status (anthropometric and laboratory tests: fasting glucose (FG), oral test of impaired glucose tolerance (OGTT), HDL cholesterol and triglycerides (TG)) were evaluated in each individual. The results show that SMHG group subjects present higher percentage of sites with CAL \geq 3 mm, CAL \geq 5 mm, PD \geq 3 mm, IP, SS and missing teeth than subjects in SMNG group, this difference however, was not statistically significant. In group SMHG, subjects with T2DM (n = 5) showed greater percentage of sites with CAL \geq 5 mm than pre-diabetic subjects ($p = 0.016$). The percentage of sites with CAL \geq 5 mm was positively correlated with levels of fasting blood glucose. Individuals with MS showed serum levels of interleukin-10 increased and differed significantly from the NMS group ($p = 0.003$). The present study suggests that hyperglycemia influences the severity of chronic periodontitis and that increased levels of interleukin-10 are related to the SM, independently on the glycemic status. Key-words: Metabolic syndrome. Hyperglycemia. Periodontitis. Interleukin-10

LISTA DE TABELA

Tabela 1. Média, desvio padrão e valor de p para comparação entre os grupos NSM, SMNG e SMHG em relação aos parâmetros metabólicos	43
Tabela 2. Média, desvio padrão e valor de p para comparação entre os grupos NSM, SMNG e SMHG em relação aos parâmetros periodontais	45
Tabela 3. Média, desvio padrão e valor de p para comparação entre os grupos SMNG e SMHG em relação aos índices periodontais	49
Tabela 4. Frequência de parâmetros periodontais comprometidos em mais de 30% dos sítios em cada grupo	50
Tabela 5. Média, desvio padrão e valor de p para comparação entre os indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e pré-diabéticos (PDM)	51

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Média e desvio padrão da porcentagem de sítios com perda de inserção clínica (PIC), $1 \leq \text{PIC} \leq 2$ mm, $3 \leq \text{PIC} < 5$ mm e $\text{PIC} \geq 5$ mm nos grupos ($p > 0,05$)	46
Figura 2 Média e desvio padrão da porcentagem de sítios com profundidade de bolsa (PB) ≥ 3 mm e perda de inserção clínica (PIC) ≥ 5 mm entre os grupos SMNG e SMHG	48
Figura 3 Média e desvio padrão da frequência de sítios com perda de inserção clínica (PIC) ≥ 5 mm entre os indivíduos pré-diabéticos e diabéticos do grupos SMHG ($p = 0,016$)	52
Figura 4 Média e desvio padrão da concentração dos níveis sérico de IL-10 entre os grupos ($p = 0,072$)	54

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- A1C – Hemoglobina glicada
- DCV – Doenças cardiovasculares
- DM – Diabetes mellitus
- DM2 – Diabetes mellitus tipo 2
- GPP – Glicemia pós-prandial
- HDL – Lipoproteína de baixa densidade
- IL – Interleucina
- IMC – Índice de massa corporal
- IP – Índice de placa
- LDL – Lipoproteína de alta densidade
- NCEP – Programa Nacional de Educação para o Colesterol
- NSM – Não portador de Síndrome Metabólica
- PB – Profundidade de bolsa periodontal
- PDM – Pré-diabetes mellitus
- PIC – perda de inserção clínica
- SM – Síndrome Metabólica
- UFJF – Universidade Federal de Juiz de Fora
- SMHG – Portador de Síndrome Metabólica hiperglicêmico
- SMNG – Portador de Síndrome Metabólica normoglicêmico
- SS – Sangramento à sondagem
- TG – Triglicerídeos
- TOTG – Teste oral de tolerância a glicose

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 FUNDAMENTOS TEÓRICOS	16
2.1 SÍNDROME METABÓLICA	16
2.1.1 DEFINIÇÃO	16
2.2 PERIODONTITE CRÔNICA	21
2.2.1 PERIODONTITE E HIPERTENSÃO ARTERIAL	23
2.2.2 PERIODONTITE E OBESIDADE	24
2.2.3 PERIODONTITE E DISLIPIDEMIA	26
2.2.4 PERIODONTITE E HIPERGLICEMIA	28
2.3 INTERLEUCINA-10	30
3 PROPOSIÇÃO	34
4 METODOLOGIA	35
4 .1 SELEÇÃO DA AMOSTRA	35
4 .2 AVALIAÇÃO DA CONDIÇÃO METABÓLICA	36
4 .3 AVALIAÇÃO DA CONDIÇÃO PERIODONTAL	38
4 .4 COLETA DO SORO E ANÁLISE IMUNOLÓGICA DE IL-10	40
4 .5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	41
5 RESULTADOS	42
5 .1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA	42
5 .2 ANÁLISE DOS PARÂMETROS METABÓLICOS	42
5 .3 ANÁLISE DOS PARÂMETROS PERIODONTAIS	44
5 .4 ANÁLISE DOS NÍVEIS SÉRICOS DE IL-10	53
6 DISCUSSÃO	55
7 CONCLUSÃO	60
8 REFERÊNCIAS	61
9 ANEXOS	69
ANEXO 1 – FORMULÁRIO PARA ANAMNESE	69
ANEXO 2 – FORMULÁRIO PARA EXAME PERIODONTAL	70
ANEXO 3 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	72
ANEXO 4 – DECLARAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA	74
ANEXO 5 – CALIBRAÇÃO	75

1 INTRODUÇÃO

A síndrome metabólica (SM) é definida por um conjunto de fatores e hábitos de vida que contribuem para o desenvolvimento do diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e das doenças cardiovasculares (DCV) (ECKEL et al., 2010; ECKEL et al., 2005; LAKKA et al., 2002; LI et al., 2006; LIESE et al., 1998; NCEP, 2001; ZIMMET et al., 1997). O conjunto de fatores característicos da SM é formado pela obesidade abdominal, dislipidemia, hipertensão arterial, resistência à insulina e o estado pró-inflamatório (ECKEL et al., 2010; ECKEL et al., 2005; FORD, 2003; LAKKA et al., 2002; LI et al., 2006; NCEP, 2001; SINGH et al., 2009).

Mudanças no comportamento e no estilo de vida humano, ocorridas no último século, resultaram num dramático aumento mundial da incidência de DM2 e de fatores associados à SM (ZIMMET et al., 2001). Cerca de 20 a 25% da população mundial adulta é acometida pela SM sendo, portanto, três vezes mais propensa a desenvolver ataque cardíaco ou acidente vascular cerebral. (IDF, 2006).

Vários estudos experimentais e clínicos apoiam a associação entre a periodontite e os componentes da SM (D'AIUTO et al., 2008; DALLA VECCHIA et al., 2005; IZUMI et al., 2009; KHADER et al., 2008; LI et al., 2009; SAITO et al., 2007). Segundo Nibali et al. (2007), existe uma correlação entre os distúrbios metabólicos, a resposta inflamatória sistêmica e a periodontite (NIBALI et al., 2007).

A periodontite é uma doença inflamatória crônica que destrói o tecido conjuntivo e o osso de suporte dos dentes. É induzida por bactérias e, após sua instalação, desenvolve-se de forma particular, influenciada por fatores ambientais e genéticos de cada hospedeiro (KINANE, 1999; KORNMAN, 2008).

A inflamação crônica, presente na periodontite, pode ser disseminada sistemicamente e representar um fator de risco potencial para maior morbidade em várias condições sistêmicas, como as DCV e o diabetes mellitus (DM) (KORNMAN, 2008; MOUTSOPOULOS et al., 2006). Em contrapartida, portadores de SM, principalmente nos casos em que a resistência à insulina, a obesidade e o DM2 estão presentes, o estado pró-inflamatório, decorrente da ativação do sistema imune inato, é responsável pela maior concentração plasmática de mediadores

inflamatórios (DANDONA et al., 2004; ECKEL et al., 2005; FORD, 2003; SINGH et al., 2009).

A associação entre a periodontite e a SM não está bem esclarecida, pois existem dúvidas em relação ao modo como os componentes desta síndrome influenciam isoladamente o desenvolvimento da periodontite (SAITO et al., 2007). A explicação biológica plausível para esta associação tem caráter bidirecional. Ambas as condições demonstram um aumento dos níveis séricos dos produtos derivados do estresse oxidativo, que pode influenciá-las bidirecionalmente, a partir do estabelecimento do estado pró-inflamatório (BULLON et al., 2009).

A proposta deste estudo, portanto, é avaliar a influencia da hiperglicemia na gravidade da periodontite crônica e a concentração de níveis séricos de interleucina-10 (IL-10) em indivíduos portadores de SM normoglicêmicos, hiperglicêmicos e em indivíduos não portadores de SM.

2 FUNDAMENTOS TEÓRICOS

2.1 SÍNDROME METABÓLICA

2.1.1 DEFINIÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morte no mundo (WHO, 2008). Um conjunto de distúrbios metabólicos contribui para o seu desenvolvimento e recebe a denominação de Síndrome Metabólica (ECKEL et al., 2010; ECKEL et al., 2005; LAKKA et al., 2002; LI et al., 2006; LIESE et al., 1998; NCEP, 2001; ZIMMET et al., 1997). Os fatores característicos da SM são: obesidade abdominal; dislipidemia (níveis de triglicerídeos (TG) elevados, pequenas partículas de colesterol LDL e níveis baixos de colesterol HDL); pressão arterial elevada; resistência à insulina (associada ou não à intolerância à glicose) e um estado pró-trombóticos e pró-inflamatório (NCEP, 2001).

A prevalência da DCV aumenta significativamente com a SM. Indivíduos com DM e SM apresentam maior prevalência de DCV em relação a indivíduos com apenas uma ou nenhuma destas doenças (ALEXANDER et al., 2003). A aterosclerose, principal causa da DCV, é uma doença inflamatória, na qual os mecanismos imunológicos interagem com os fatores de risco metabólicos, levando a lesões arteriais (HANSSON, 2005).

O primeiro relato sobre a SM ocorreu em 1988, sob a denominação de Síndrome X. Nesta definição, a resistência à insulina foi considerada o principal fator de risco para a DCV, associada à hipertensão e à dislipidemia, sendo a obesidade desconsiderada como fator de risco (REAVEN, 1988). Em 1991, surgiu uma nova denominação, Síndrome da Resistência à Insulina, caracterizada pela associação dos seguintes distúrbios metabólicos: DM2, obesidade, hipertensão, dislipidemia e DCV (DEFRONZO et al., 1991). Outras denominações foram dadas a SM, que passou a ser chamada assim, em 1992 (LI et al., 2006; ZIMMET, 1992).

Cinco definições foram atribuídas à SM e, embora diferentes critérios tenham sido estabelecidos, há um consenso no que diz respeito aos seus principais componentes da (LI et al., 2006).

A primeira definição da SM foi criada, em 1998, pela Organização Mundial da Saúde (ALBERTI et al., 1998). Nesta definição, a intolerância à glicose, a tolerância à glicose diminuída, o DM2 e/ou a resistência à insulina deveriam estar associados a, pelo menos, mais dois outros fatores, dentre os quais: pressão arterial elevada ($\geq 160/90$ mmHg); concentração plasmática de TG elevadas (≥ 150 mg/dl) e/ou de colesterol HDL (lipoproteína de alta intensidade) diminuída (< 35 mg/dl nos homens e < 39 mg/dl nas mulheres); obesidade central, medida pela razão cintura quadril $> 0,90$ para homens e $> 0,85$ para mulheres e/ou Índice de Massa Corporal (IMC) > 30 kg/m²; e microalbuminúria (ALBERTI et al., 1998). Em 1999, esta definição foi modificada pela redução dos valores limítrofes para a pressão arterial para $\geq 140/90$ mmHg e pelo aumento na razão albumina/creatinina (WHO, 1999).

Ainda em 1999, o Grupo Europeu de Estudo da Resistência à Insulina propôs outra definição, utilizada somente para indivíduos não diabéticos, devido à dificuldade de se mensurar a resistência à insulina nestes pacientes. O grupo sugeriu que a síndrome fosse definida pela presença de resistência à insulina ou pela hiperinsulinemia em jejum (maior que 25%) somado a mais dois dos seguintes critérios: hiperglicemia em jejum; hipertensão ($\geq 140/90$ mmHg); dislipidemia (TG > 180 mg/dl e HDL < 40 mg/dl); e obesidade central, identificada pela medida da circunferência da abdominal (≥ 94 cm nos homens e ≥ 80 cm nas mulheres). Pacientes em tratamento para hipertensão e dislipidemia também foram considerados (BALKAU et al., 1999).

O Programa Nacional de Educação para o Colesterol (NCEP) desenvolveu, em 2001, outra definição, na qual os fatores característicos da SM foram facilmente identificados na prática clínica. A sensibilidade à insulina não é medida nesta definição, que tem como critério de diagnóstico a presença de, pelo menos, três dos seguintes fatores: circunferência abdominal > 102 cm, nos homens e > 88 cm, nas mulheres; colesterol HDL ≤ 40 mg/dl, nos homens e ≤ 50 mg/dl, nas mulheres; TG ≥ 150 mg/dl; pressão arterial $\geq 130 / \geq 85$ mmHg; e níveis de glicemia em jejum ≥ 110 mg/dl (NCEP, 2001). O valor limítrofe da glicemia em jejum foi, posteriormente, modificado para 100 mg/dl, de acordo com as recomendações da Associação Americana de Diabetes (GRUNDY et al., 2004). Em 2005, a definição do

NCEP passou a considerar o uso de medicamentos para dislipidemia, hieperglicemia e hipertensão, como critério para a definição da SM, de acordo com as especificações da Associação Americana do Coração / Instituto Nacional do Coração, Pulmão e Sangue (GRUNDY et al., 2005).

Em 2002, a Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos / Colégio Americano de Endocrinologia, assim como o Grupo Europeu de Estudo da Resistência à Insulina, denominou a SM de síndrome da resistência à insulina, por considerar esta condição como principal fator desencadeante para a SM. A síndrome da resistência à insulina foi definida pela presença de, pelo menos, um dos nove fatores considerados de risco para a DCV (hipertensão, síndrome do ovário policístico, doença hepática não-alcoólica, acantose nigricans; história familiar de DM2, hipertensão; história de diabetes gestacional ou intolerância a glicose; etnia não branca; sedentarismo; sobrepeso; idade superior a 40 anos) associado a, pelo menos, dois dos seguintes critérios (TG > 150 mg/dl; colesterol HDL < 40 mg/dl em homens e < 50 mg/dl em mulheres; pressão arterial > 130 / 85 mm Hg; glicemia em jejum entre 110 e 125 mg/dl ou teste de tolerância a glicose entre 140 e 200 mg/dl) (BLOOMGARDEN, 2004; EINHORN et al., 2003).

A mais recente definição para a SM foi elaborada pela Federação Internacional de Diabetes, com o objetivo de ser utilizada na prática clínica, facilitando a comparação entre as pesquisas, em diversas regiões e populações. Nesta definição, elaborada em 2005, a obesidade central é considerada critério obrigatório e deve estar associada a dois dos seguintes fatores: TG \geq 150 mg/dl; colesterol HDL < 40 mg/dl nos homens e < 50 mg/dl nas mulheres; pressão arterial \geq 130/85 mm Hg; glicemia em jejum \geq 100 mg/dl. O tratamento para dislipidemia, hipertensão e o diagnóstico prévio de DM2 são considerados no diagnóstico da SM. A obesidade central é avaliada pela mensuração da circunferência abdominal, que tem variados limites para diferentes grupos étnicos (SADIKOT et al., 2010), e não necessita ser avaliada se for observado valor de IMC > 30 kg/m² (IDF, 2006).

Por apresentar várias definições, os estudos sobre a SM apresentam resultados discordantes sobre sua prevalência, nos diferentes países (CAMERON et al., 2004; ECKEL et al., 2005; LI et al., 2006). A SM acomete 22% da população americana adulta, sendo que sua prevalência aumenta com a idade, estando mais concentrada nos indivíduos com mais de 60 anos. Homens e mulheres são acometidos de forma semelhante pela SM (FORD et al., 2002). Os fatores genéticos,

a dieta, a prática de atividades físicas, a idade, o gênero e o excesso ou a falta de nutrientes influenciam a prevalência da SM e a frequência de seus componentes (CAMERON et al., 2004).

No organismo saudável, a liberação de citocinas pró-inflamatórias (IL -1, IL-6 e TNF- α) e dos reagentes da inflamação aguda (proteína C-reativa) é equilibrada pela liberação de citocinas anti-inflamatórias (IL-4, IL-10 e IL-12) (HANSSON, 2005). A presença da SM desencadeia, no organismo, um processo inflamatório subclínico crônico, principalmente quando a obesidade e a resistência à insulina são fatores presentes (DANDONA et al., 2004; ECKEL et al., 2005; FORD, 2003; SINGH et al., 2009).

Ford (2003) conclui, em seu estudo, que grande parte dos indivíduos portadores de SM apresenta uma resposta inflamatória crônica, observada pela elevação da concentração plasmática da proteína C-reativa, do fibrinogênio e da contagem de células brancas. Esta resposta inflamatória, caracterizada por elevados níveis séricos de marcadores inflamatórios, predispõe ao desenvolvimento do DM2 e das DCV (FORD, 2003)

A concentração plasmática de mediadores inflamatórios, tais como o TNF- α e a IL-6, estão aumentados nos estados de resistência à insulina da obesidade e no DM2 e predispõe ao desenvolvimento dessas duas condições (DANDONA et al., 2004). Dois mecanismos podem ser envolvidos na patogênese desta inflamação. Em primeiro lugar, a ingestão crônica e excessiva de macronutrientes (obesidade), que resulta num estado pró-inflamatório e em estresse oxidativo. Em segundo lugar, o aumento das concentrações de TNF- α e IL-6, associado à obesidade e ao DM2, pode interferir na ação anti-inflamatória da insulina que, por sua vez, passa a promover a inflamação (DANDONA et al., 2004).

Os estudos de Van Exel et al. (2002) demonstraram que indivíduos, portadores de SM e DM, apresentam uma baixa capacidade na produção de IL-10, o que é um agravante para estas condições, pois, nestes casos, a atividade anti-inflamatória desta citocina, que poderia contribuir para o controle metabólico, está prejudicada (VAN EXEL et al., 2002).

Muitos estudos associam a SM e seus componente à periodontite (BULLON et al., 2009; CHEN et al., 2010; D'AIUTO et al., 2008; KHADER et al., 2008; KUSHIYAMA et al., 2009; LI et al., 2009; MORITA et al., 2009; MORITA et al., 2010; NIBALI et al., 2007; SHIMAZAKI et al., 2007).

Acredita-se que uma relação bidirecional se estabeleça entre a SM e a periodontite, a partir do estresse oxidativo e do estado pró-inflamatório que ambas desencadeiam (BULLON et al., 2009). O estresse oxidativo é derivado do desequilíbrio entre as espécies oxigênio reativas e a atividade anti-oxidante ou devido a presença de um estado pró-inflamatório e tem papel central nos danos do tecido periodontal, que resultam da interação microorganismo-hospedeiro (CHAPPLE et al., 2007). A SM está associada ao estresse oxidativo em diversos tecidos do corpo (OHNISHI et al., 2009)

Segundo Bullon et al. (2009), o estresse oxidativo, associado ao estado pró-inflamatório, pode atuar como um potente elo entre a SM e a periodontite. A presença de SM ou de qualquer um de seus componentes, em indivíduos periodontalmente saudáveis, facilita a instalação de um estado pró-oxidante, que diminui a capacidade anti-oxidante dos tecidos periodontais, prejudicando, assim, sua resposta aos patógenos bacterianos. (BULLON et al., 2009).

O estudo de Shimazaki et al. (2007) analisou a relação entre os componentes da SM e a gravidade da periodontite, em mulheres japonesas. Foi observado que, quanto mais componentes da SM uma paciente apresentasse, maior a profundidade de bolsa periodontal (PB) e a perda de inserção clínica (PIC). Dos cinco componentes da SM, o valor do colesterol HDL diminuído e os valores da circunferência abdominal e da glicemia em jejum aumentados foram os componentes mais associados ao grupo com média de PB ≥ 2 mm do que o grupo com média de PB < 2 mm. As participantes, com uma média de PIC $\geq 3,0$ mm, eram mais idosas e mais propensas a ter um histórico de DM do que aquelas com média de PIC $< 3,0$ mm (SHIMAZAKI et al., 2007).

Khader et al. (2008) avaliaram a condição periodontal de indivíduos portadores e não portadores de SM. Seus resultados mostraram que a média do índice gengival, da PB e da PIC e a porcentagem de sítios com PB ≥ 3 mm e PIC ≥ 3 mm foram significativamente maiores em pacientes com SM. Os indivíduos com SM exibiram periodontites mais severas e extensas. A porcentagem de sítios com PIC ≥ 3 mm aumentou significativamente com o aumento do número de componentes da SM até atingir o pico de quatro componentes, pois os pacientes com todos os cinco componentes da SM apresentaram reduzida severidade e extensão da periodontite. Observou-se, também, que os pacientes, relativamente jovens, afetados pela SM, apresentam maior número de dentes ausentes (KHADER et al., 2008).

A relação entre a periodontite crônica e a SM também foi verificada nos estudos de Li et al. (2009). Na população estudada, a associação entre a SM e a periodontite ocorreu apenas em pacientes com DM2. O maior número de dentes ausentes, devido à perda ocasionada por grave mobilidade dentária, foi observado no grupo de pacientes com SM. O número de dentes perdidos e de parâmetros periodontais comprometidos foram relacionados com o número de componentes da SM, embora não tenha sido verificada diferença estatisticamente significativa. A análise estratificada dos indivíduos mostrou que os pacientes com SM e DM2, quando comparados aos indivíduos sistemicamente saudáveis, apresentam maior porcentagem de sítios com mais de sítios com PIC ≥ 3 mm (LI et al., 2009).

2.2 PERIODONTITE CRÔNICA

A periodontite crônica é uma doença inflamatória, induzida por bactérias, que destrói o tecido conjuntivo e os ossos que suportam os dentes (KORNMAN, 2008; LINDHE et al., 1999). Sua instalação progressiva resulta em perda óssea, caracterizada pela formação de bolsa periodontal e/ou recessão gengival. É mais prevalente em adultos e sua severidade aumenta com a idade (LINDHE et al., 1999).

O periodonto é formado pelo cemento, pelo tecido conjuntivo inserido no dente e no osso alveolar, e pelas estruturas de suporte ósseo, ambos com função de sustentar o dente. Na periodontite, os tecidos de suporte são destruídos e os dentes, com o tempo, podem apresentar mobilidade, migração e, eventualmente, perda (MOUTSOPOULOS et al., 2006).

A classificação da periodontite é feita pela sua extensão e severidade. A extensão está relacionada ao número de sítios comprometidos e pode ser descrita como localizada (< 30% dos sítios envolvidos) ou generalizada (> 30% dos sítios envolvidos). Já a severidade é determinada pela PIC e pode descrever um sítio, um dente ou uma dentição inteira, respeitando os seguintes escores: leve ($1 \geq \text{PIC} \leq 2$ mm); moderada ($3 \geq \text{PIC} < 5$) e severa ($\text{PIC} \geq 5$) (LINDHE et al., 1999).

A placa bacteriana é responsável por desencadear e manter a periodontite crônica, mas os mecanismos de defesa do hospedeiro desempenham um papel importante na sua patogênese (DESCHNER et al., 2000; LINDHE et al.,

1999). Na placa, estão as bactérias responsáveis pelo desencadeamento da periodontite, algumas das quais são especificamente associadas à forma progressiva da doença (GEMMELL et al., 1997). As principais bactérias associadas à periodontite são: *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Bacteroides forsythus*, *Campylobacter rectus* e *Fusobacterium nucleatum* (HAFFAJEE et al., 1994).

A presença destes patógenos gengivais provoca uma reação inflamatória local, caracterizada pela formação de um infiltrado inflamatório, com exsudação e migração de grande número de leucócitos. Esta resposta inflamatória é ampliada devido à produção de citocinas pró-inflamatórias e de prostaglandinas. Por ser uma infecção bacteriana aguda, o estado inflamatório persistente tem repercussão no número total de neutrófilos e granulócitos circulantes (NIBALI et al., 2007). A inflamação periodontal pode ser reforçada por ambas condições: aumento de estimuladores inflamatórios (IL-6) e diminuição de inibidores inflamatórios (IL-10) (DESCHNER et al., 2000).

Componentes pró-inflamatórios, como a IL-1 e o TNF- α , são os principais reguladores da resposta do hospedeiro à infecção microbiana do periodonto, sendo a IL-1 uma interleucina moduladora importante do catabolismo da matriz extracelular e da reabsorção óssea (KORNMAN et al., 1997). A IL-1 parece ter um papel importante na mediação de respostas inflamatórias e respostas imunes iniciadas por uma infecção ou por uma lesão (GEMMELL et al., 1997). A IL-6 foi encontrada no fluido sulcular gengival de pacientes portadores de periodontite crônica e foi relacionada à gravidade desta doença (LIM et al., 2007).

A resposta imune do hospedeiro desempenha um importante papel na progressão de periodontite. Li et al. (2009) observaram que pacientes com SM têm pior condição periodontal, que pode ser afetada por uma maior quantidade de placa bacteriana, no entanto, a influência da condição sistêmica ou da resposta imune do hospedeiros deve ser considerada (LI et al., 2009).

A persistência da inflamação local, na periodontite, é responsável pela patogênese e pela danificação do tecido periodontal. A disseminação de agentes infecciosos e de mediadores inflamatórios da periodontite pode resultar numa condição inflamatória sistêmica, contribuindo para a patogênese de processos inflamatórios, tais como a DCV e o DM2 (MOUTSOPOULOS et al., 2006).

A periodontite é, muitas vezes, relacionada às DCV e, embora esta relação seja obscura, acredita-se que a inflamação periodontal induza à inflamação sistêmica e, assim, contribua para o desenvolvimento e para a manutenção da aterosclerose, lesionando o endotélio (HIGASHI et al., 2008; TONETTI et al., 2007).

2.2.1 PERIODONTITE E HIPERTENSÃO ARTERIAL

A hipertensão arterial, caracterizada pela elevação progressiva dos níveis da pressão sanguínea, geralmente está associada à outros fatores de risco da DCV (STAESSEN et al., 2003). Sua fisiopatologia depende da incapacidade primária ou secundária do rim de excretar sódio (STAESSEN et al., 2003). A combinação de fatores genéticos, fisiológicos, ambientais e psicossociais pode resultar na hipertensão (KAKAR et al., 2006).

Em países desenvolvidos e em desenvolvimento, a hipertensão afeta entre 25 e 35% da população adulta, e entre 60 e 70% dos indivíduos com mais de 70 anos. Outros fatores de risco cardiovasculares, tais como a obesidade, a dislipidemia, a intolerância à glicose e à hiperinsulinemia estão associados à hipertensão o que provavelmente ocorre por apresentarem um fator desencadeante comum (STAESSEN et al., 2003).

Um processo inflamatório pode estar envolvido no desencadeamento e na manutenção da hipertensão por meio da ação de mediadores inflamatórios, dos quais a proteína C-reativa tem sido a mais associada à DCV (BOOS et al., 2005; KAKAR et al., 2006).

Em geral, há uma crescente evidência de que a pressão arterial elevada esteja relacionada à gravidade da periodontite. (BULLON et al., 2009; MORITA et al., 2009; MORITA et al., 2010). O tratamento da periodontite pode ter um impacto no controle de doenças crônicas relacionadas à inflamação, como a hipertensão (VIDAL et al., 2009).

A indução da periodontite em modelos de ratos hipertensos e normotensos foi estudada por Leite et al. (2005). Degradação de colágeno do processo alveolar foi encontrada num grau de moderado a severo no grupo experimental, e leve no grupo controle. O número de neutrófilos e osteoclastos foi

significativamente maior em ratos hipertensos, indicando que a hipertensão pode contribuir para uma exacerbação da inflamação nos tecidos periodontais (LEITE et al., 2005).

O estudo de Shimazaki et al. (2007) analisou a relação entre os componentes da SM e a gravidade da periodontite, em mulheres japonesas. A proporção de participantes com história de hipertensão e uso de medicação anti-hipertensiva foi maior no grupo com média de PB $\geq 2,0$ mm (SHIMAZAKI et al., 2007).

Jastrzebski et al. (2009) analisaram o efeito do tratamento odontológico nos níveis de proteína C-reativa e fibrinogênio em pacientes hipertensos e portadores de DCV. O tratamento resultou na melhora da condição periodontal, mas não alterou a concentração destes marcadores da inflamação. Os autores concluíram que a ausência de efeito do tratamento se deve ao pequeno impacto que o tratamento odontológico tem na presença da inflamação sistêmica de pacientes hipertensos portadores de DCV (JASTRZEBSKI et al., 2009).

Por outro lado, Vidal et al. (2009) verificaram um efeito positivo da terapia periodontal não-cirúrgica na redução de níveis plasmáticos de IL-6, proteína C-reativa e fibrinogênio em pacientes hipertensos com periodontite. Os resultados deste estudo mostraram uma diminuição significativa nos níveis plasmáticos desses marcadores inflamatórios, sugerindo uma possível melhora no controle da hipertensão a longo prazo (VIDAL et al., 2009).

2.2.2 PERIODONTITE E OBESIDADE

A obesidade, definida pelo acúmulo de gordura corporal, é reconhecida como uma doença metabólica crônica de etiologia multifatorial e representa um dos mais importantes riscos à saúde da sociedade moderna. O peso corporal, que se apresenta elevado na obesidade, é determinado por uma interação entre fatores genéticos, ambientais e psicossociais e por intermédio de mediadores fisiológicos de consumo e gasto de energia. (KOPELMAN, 2000).

A obesidade é mensurada pelo IMC, definido pela divisão do peso corporal (kg) pela altura ao quadrado (m). Os escores do IMC permitem identificar

indivíduos com baixo peso ($< 18,5 \text{ kg/m}^2$), peso normal (de $18,5$ a $24,99 \text{ kg/m}^2$), sobrepeso (de 25 a $29,99 \text{ kg/m}^2$), e obeso ($>30 \text{ kg/m}^2$) (WHO, 2000).

Uma das principais investigações sobre a obesidade é o surgimento do conceito de que a doença é caracterizada por uma inflamação crônica subclínica, que sugere um aumento nos níveis circulantes de citocinas. Este estado inflamatório desempenha um papel causal no desenvolvimento da DM2 e da SM (SAITO et al., 2007).

O excesso de peso corporal é um dos principais contribuintes para o desenvolvimento de DM2 (KOPELMAN, 2000). Segundo Ford (2003), o excesso de tecido adiposo é uma fonte de IL-6, um importante estimulante da produção da proteína C-reativa. Em seu estudo, dos cinco componentes da SM, a adiposidade abdominal mostrou-se mais fortemente associada à concentração da proteína C-reativa (FORD, 2003).

A obesidade é um importante precursor da periodontite e a resistência à insulina parece intermediar esta relação. Os níveis plasmáticos elevados de TNF- α , presentes na obesidade, desencadeiam um estado inflamatório importante e aumentam o risco de desenvolvimento da periodontite e, em parte, da resistência à insulina.

Embora a causa não esteja bem estabelecida, alguns estudos mostram uma correlação significativa entre a obesidade e a doença periodontal (DALLA VECCHIA et al., 2005; SAITO et al., 2005; WOOD et al., 2003). Dalla Vecchia et al. (2005) analisaram uma amostra de 706 indivíduos, selecionados a partir do método de probabilidade de amostragem e observaram que 60% dos homens e 32% das mulheres apresentaram periodontite. O sobrepeso nas mulheres e o sobrepeso ou a obesidade nos homens não foram associados a periodontite. Porém, uma forte correlação entre a obesidade e a periodontite em mulheres, não fumantes foi encontrada (DALLA VECCHIA et al., 2005).

Khader et al. (2009) encontraram uma importante correlação entre o IMC, a circunferência abdominal e alta porcentagem de gordura corporal e a periodontite. Neste estudo, 14% dos indivíduos com peso normal, 29,6% dos indivíduos com sobrepeso e 51,9% dos obesos apresentaram periodontite (KHADER et al., 2009).

A associação entre a periodontite e a obesidade foi pesquisada por Kongstad et al. (2009), em uma população de indivíduos com idade entre 20 a 95 anos. O IMC foi positivamente correlacionado com PIC, PB, índice de placa (IP) e

índice de sangramento a sondagem (SS). Porém uma análise multivariável mostrou relação inversa da obesidade com a PIC e uma leve associação entre o IMC e o SS. Ainda neste estudo, observou-se, nos indivíduos não fumantes, que o sobrepeso tem uma maior associação com o SS que indivíduos com peso normal (KONGSTAD et al., 2009).

2.2.3 PERIODONTITE E DISLIPIDEMIA

A elevação plasmática da lipoproteína de baixa densidade (colesterol LDL) e a diminuição do colesterol HDL são reconhecidas como fatores de risco para o desenvolvimento e a progressão da aterosclerose (NACHIMUTHU et al., 2006).

Atualmente, não se sabe claramente se a periodontite afeta o metabolismo lipídico ou se as anormalidades no metabolismo lipídico e as condições a elas relacionadas causam a degradação dos tecidos periodontais (SAITO et al., 2007).

Sridhar et al. (2009) avaliaram a relação entre a periodontite, as DCV e o perfil lipídico de pacientes não obesos, sistemicamente saudáveis ou portadores de DCV que desenvolveram ou não periodontite crônica. Os níveis de colesterol total, LDL, HDL e o TG foram analisados. Entre os indivíduos portadores de periodontite, aqueles com DCV apresentaram níveis inferiores de colesterol HDL quando comparados com os sistemicamente saudáveis. Uma moderada correlação negativa foi observada entre os níveis de colesterol HDL e a PIC. Os indivíduos sistemicamente saudáveis, com ou sem periodontite, não apresentaram diferença nos níveis de colesterol HDL e TG, o que indica que ambos apresentam risco semelhante para desenvolver a DCV. (SRIDHAR et al., 2009)

Alguns estudos sugerem que a doença periodontal é um possível fator de risco para a hiperlipidemia. Lösche et al. (2000) observaram que o colesterol total, o HDL, e o TG apresentam concentração plasmática alterada em indivíduos com periodontite (LOSCHE et al., 2000). Katz et al. verificaram maior prevalência de níveis de colesterol total e LDL em indivíduos com pior condição periodontal (KATZ et al., 2002).

Os estudos de Nibali et al. (2007) analisaram os marcadores metabólicos e inflamatórios em amostras sanguíneas de pacientes, não obesos, com periodontite severa e em pacientes com periodonto saudável. Os indivíduos com periodontite exibiram redução nos níveis de colesterol HDL e elevados níveis de CT, colesterol LDL, TG e glicose. Estes pacientes apresentaram um estado inflamatório de baixo grau, definido por leucocitose acentuada, devido ao aumento do número de neutrófilos e linfócitos circulantes. A associação entre a inflamação periodontal e o metabolismo lipídico foi, particularmente, evidente sobre os níveis de colesterol HDL, pois até mesmo os indivíduos com menor grau da doença apresentaram uma considerável diminuição em seus níveis. Estas diferenças foram ainda mais acentuadas em indivíduos com periodontite generalizada (NIBALI et al., 2007).

O estudo de Shimazaki et al. (2007) buscou associar a gravidade da periodontite com os componentes da SM e observou que dos cinco componentes, o valor do colesterol HDL diminuído e os valores da circunferência abdominal e da glicemia em jejum aumentados foram os componentes mais associados ao grupo com média de PB ≥ 2 mm do que o grupo com média de PB < 2 mm, em mulheres japonesas. (SHIMAZAKI et al., 2007).

IZUMI et al. (2009) realizaram um estudo com o objetivo investigar a relação entre os níveis séricos de lipídios, marcadores inflamatórios e nutricionais e a periodontite em indivíduos idosos, não fumantes. Os resultados demonstraram uma correlação negativa entre a média da porcentagem de sítios com PB ≥ 4 mm e o colesterol total e entre a média da porcentagem de sítios com PIC ≥ 4 mm e SS e os níveis de colesterol total e HDL. O colesterol HDL foi associado positivamente à albumina e negativamente à proteína C-reativa e IgG, o que é razoável, pois os níveis de colesterol HDL são diminuídos na presença de infecção crônica, o contrário ocorre com a proteína C-reativa (IZUMI et al., 2009).

Nos estudos de Fentoglu et al. (2009) foi avaliada a condição periodontal entre indivíduos com dislipidemia e com índices lipídicos normais, que não apresentaram outro distúrbio sistêmico associado. Os valores médios de PB, PIC, SS e IP foram significativamente superiores no grupo com dislipidemia. Os níveis plasmáticos de TG, colesterol total e colesterol LDL foram correlacionados, significativamente, de forma positiva com os parâmetros periodontais (PB, PIC, SS e IP), enquanto os níveis de colesterol HDL foram inversamente correlacionados com a PIC. Os resultados indicam que os pacientes com dislipidemia, de leve a

moderada, apresentam piores condições periodontais que indivíduos normolipidêmicos (FENTOGLU et al., 2009).

2.2.4 PERIODONTITE E HIPERGLICEMIA

O DM é um grupo de desordens metabólicas caracterizadas pela hiperglicemia, resultante de defeitos na secreção e/ou na ação da insulina. A hiperglicemia crônica, presente no diabético é associada à deteriorização, disfunção e falha em diferentes partes do corpo, principalmente, olhos, nervos, coração e vasos sanguíneos, a longo prazo (ADA, 2010).

O DM2 afeta um grande número de pessoas de uma vasta gama de etnias e em todos os níveis sociais e econômicos, no mundo todo (ZIMMET et al., 1997). A interação entre fatores genéticos e ambientais, provenientes de mudanças ocorridas no estilo de vida humana, durante o último século, resultou no aumento dramático de sua incidência (ADEGHATE et al., 2006; ZIMMET et al., 2001). Há dez anos, existiam aproximadamente, 171 milhões de diabéticos no mundo e há uma estimativa de que este número aumente para 366 milhões, em 2030 (WILD et al., 2004).

A hiperglicemia, presentes nos portadores de DM2, geralmente é resultado de um processo que se inicia com a resistência a insulina. Um estado hiperglicêmico é desencadeado quando as células no corpo tornam-se menos sensíveis a insulina. Nestas condições, a glicose passa a não mais ser absorvida pelas células e permanece no sangue, estimulando uma produção cada vez maior deste hormônio, hiperinsulinemia, que danifica as células β do pâncreas e leva a uma produção reduzida de insulina e conseqüentemente a hiperglicemia (IDF, 2006).

Os mediadores imunológicos têm sido demonstrados, afetando a sensibilidade da insulina por mecanismos diretos ou indiretos, na clínica e em estudos experimentais. O desequilíbrio metabólico está correlacionado ao desequilíbrio imunológico no DM e à presença de um desses parâmetros pode conduzir ao outro, resultando em um ciclo vicioso que, quando não interrompido,

pode provocar complicações deletérias do DM, a longo prazo (ALEXANDRAKI et al., 2006).

A imunidade inata em pacientes diabéticos tem um papel central na determinação da extensão e da magnitude de suas complicações, incluindo a periodontite (NASSAR et al., 2007). No DM, como resultado da hiperglicemia, a resposta inflamatória é desencadeada, resultando no aumento da produção de espécies reativas ao oxigênio e de mediadores pró-inflamatórios (NASSAR et al., 2007).

O DM e a periodontite são doenças crônicas comuns que apresentam influência recíproca. O DM induz à produção de espécies de oxigênio reativas, fator de necrose tumoral, ou de produtos finais da glicação avançada que têm efeitos diretos sobre o osso, incluindo a formação dos osteoclastos. No entanto, estes produtos podem ter efeitos indiretos, aumentando a apoptose dos osteoblastos ou de seus precursores. Tomados em conjunto, os efeitos diretos e indiretos dos produtos finais da glicação o DM pode contribuir para o estabelecimento da periodontite (KINANE et al., 2008).

Os estudos de Kinane et al. (2008) apontam uma associação entre DM e periodontite, suportada pelo conceito de maior gravidade, mas não de extensão da periodontite em indivíduos com DM mal controlada (KINANE et al., 2008). A expressão aumentada de IL-1 β e IL-6 foi encontrada em tecidos periodontais inflamados de pacientes diabéticos e este aumento explica os mecanismos pelos quais a DM2 agrava a destruição periodontal (DUARTE, DE OLIVEIRA, et al., 2007).

O estudo de Correa et al. (2010) investigou o efeito do tratamento periodontal sobre o controle metabólico, a inflamação sistêmica (IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , proteína C-reativa e fibrinogênio) em indivíduos portadores de DM2. Os resultados revelam que, após três meses da realização do tratamento periodontal, os parâmetros clínicos periodontais (IP, IS, SS, PB e PIC) melhoraram significativamente. Houve diminuição nos valores de A1c e glicemia em jejum, além da redução dos níveis séricos dos marcadores inflamatórios, porém apenas nos níveis de TNF- α e de fibrinogênio esta diminuição foi significativa (CORREA et al., 2010).

A severidade da periodontite nos pacientes com DM2, por meio da avaliação da influência da condição periodontal nos parâmetros metabólicos e nos marcadores inflamatórios sistêmicos foi avaliada por Chen et al. (2010). A

periodontite crônica, avaliada pela média de PB, foi associada a níveis séricos elevados de A1c e de proteína C-reativa. Já os níveis séricos de TNF- α não foram correlacionados com a severidade de periodontite. As razões para o pobre controle glicêmico entre os pacientes com saúde periodontal insatisfatória podem ser relacionadas ao papel desempenhado pelas bactérias periodontais e pelos monócitos e macrófagos. (CHEN et al., 2010).

A relação dose-resposta entre a quantidade de tecido periodontal inflamado e o nível de A1c, podem ser indicativos de uma associação causal entre periodontite e o DM2, segundo Nesse et al. (2009). Os autores mediram a superfície de tecido periodontal inflamado e os níveis A1c em diabéticos. Foi observado que quanto maior a superfície de tecido periodontal inflamado, maior é o nível de A1c (NESSE et al., 2009).

Novak et al. (2008) estudou o impacto do DM2 em uma população americana de origem hispânica. Foram observadas as condições periodontais (PB, PIC, IP, SS, inflamação gengival e presença de cálculo gengival) de indivíduos diabéticos e não diabéticos. Notou-se que pacientes com DM2 apresentaram maiores complicações clínicas, tais como, presença de cálculo supra-gengival, perda dentária e maior extensão e gravidade da periodontite. Ademais, os pacientes diabéticos tabagistas apresentaram maior frequência de sítios com PIC \geq 3 mm (NOVAK et al., 2008).

De acordo com a ADA (2010) os pacientes diabéticos, são assim diagnosticados, na presença dos seguintes critérios: glicemia em jejum \geq 126 mg/dl ou TOTG \geq 200 mg/dl ou A1c \geq 5,4% ou quando o indivíduo apresenta sintomas clássicos de hiperglicemia ou crise hiperglicêmica e valor de glicemia \geq 200 mg/dl ao acaso. Os pacientes com predisposição ao desenvolvimento do DM2, indivíduos com pré-diabetes mellitus (PDM), são diagnosticados observando-se os seguintes critérios: glicemia em jejum entre 100 a 125 mg/dl; teste oral de tolerância a glicose (TOTG) entre 140 a 199 mg/dl e hemoglobina glicada (A1c) entre 5,7 a 6,4% (ADA, 2010).

2.3 INTERLEUCINA-10

A IL-10 é uma citocina anti-inflamatória pleiotrópica, que desempenha um papel crucial na regulação do sistema imune inato. Sua principal função é conter e eventualmente encerrar as reações inflamatórias, mediadas por macrófagos e linfócitos, facilitando a eliminação de agentes infecciosos com o mínimo de dano aos tecidos do hospedeiro. É produzida por linfócitos T helper 2, linfócitos B, monócitos e macrófagos e apresenta capacidade de inibir a produção de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6 e o TNF- α (MOORE et al., 2001; VAN EXEL et al., 2002).

Van Exel et al. (2002) demonstraram que indivíduos, maiores de 85 anos de idade, portadores de SM e DM apresentam uma baixa capacidade na produção de IL-10. Os elevados níveis séricos de glicose e A1c, o DM e a dislipidemia foram associados à produção diminuída de IL-10. Os autores concluíram que a baixa capacidade na produção de IL-10 contribui para o desenvolvimento do DM e da SM, pois nestes casos, a atividade anti-inflamatória desta citocina, que poderia auxiliar o controle metabólico, está prejudicada (VAN EXEL et al., 2002).

Esposito et al. (2003) encontraram níveis séricos de IL-10 diminuído em mulheres obesas, portadoras de SM. Os autores avaliaram 50 mulheres obesas e 50 mulheres não obesas com idade entre 22 e 44 anos, não fumantes. A prevalência de SM nas mulheres obesas foi significativamente maior, assim como a presença dos componentes da SM e as elevadas concentrações de IL-6 e proteína C-reativa. Níveis de IL-10 circulante foram significativamente maiores em mulheres obesas, entretanto em ambos os grupos os níveis de IL-10 foram significativamente menores em portadoras de SM. Todas as mulheres obesas participaram de um programa de estilo de vida e após um ano apresentaram redução significativa em todos os parâmetros metabólicos característicos da SM e nos níveis séricos de IL-6 e proteína C-reativa. Os níveis de IL-10 também diminuíram, porém esta diminuição só foi significativa em mulheres obesas não portadoras de SM (ESPOSITO et al., 2003).

Straczkowski et al. (2005) observaram uma correlação positiva entre as concentrações séricas de IL-10 e a sensibilidade a insulina em indivíduos jovens saudáveis, sugerindo que os mecanismos antiinflamatórios podem ter um papel protetor no desenvolvimento da resistência a insulina. Nesse estudo, as concentrações de IL-10 foram relacionadas positivamente aos níveis de colesterol HDL e negativamente aos valores de insulina e TG (STRACZKOWSKI et al., 2005).

A partir de amostras de tecido gengival colhidas de três diferentes grupos de indivíduos (saudáveis, portadores de periodontite e portadores de periodontite e

DM), foi possível avaliar a expressão genética de algumas citocinas, dentre as quais estão IL-6, IL-1 β , IL-8 e IL-10. Nenhuma diferença foi observada entre os parâmetros periodontais de indivíduos com periodontite e de indivíduos com periodontite, portadores de SM. O grupo de indivíduos diabéticos, portadores de periodontite crônica, apresentou níveis mais elevados de IL-6, e IL-8 e diminuídos de IL-10 no RNA mensageiro (mRNA) quando comparados com indivíduos portadores de periodontite crônica sistemicamente saudáveis. Em sítios periodontais doentes, os níveis de IL-8 e IL-10 no mRNA foram menores em indivíduos diabéticos, comparados aos não diabéticos e o níveis de IL-6 foram similares (DUARTE, NETO, et al., 2007).

Em 2010, Jagannathan et al. observaram que a função dos receptores toll-like de linfócitos B estão alteradas em diabéticos, aumentando a inflamação por dois mecanismos: elevação na produção da IL-8 (citocina pró-inflamatória) e diminuição da IL-10 (citocina anti-inflamatória e protetora). Os autores compararam a produção de IL-8 e IL-10 em amostras de células de indivíduos diabéticos, indivíduos portadores de periodontite não diabéticos e em indivíduos não portadores de DM e periodontite. Os linfócitos B de indivíduos diabéticos apresentaram menor produção de IL-10 e maior produção de IL-8 quando comparados aos não diabéticos. Os autores se preocuparam em observar se a periodontite, muito comumente encontrada nos pacientes diabéticos poderia influenciar a produção de IL-10 e concluíram que embora a produção de citocinas (IL-6, IL-8 e TNF- α) entre diabéticos e entre não diabéticos portadores de periodontite agressiva sejam semelhantes, a IL-10 só foi produzida por linfócitos B de paciente portadores de periodontite, não diabéticos (JAGANNATHAN et al., 2010).

A produção de IL-1 β é aumentada no tecido gengival e no fluido gengival de sítios periodontais inflamados. O estudo de Deschner et al. (2000) verificou in vitro o efeito regulador que esta interleucina tem sobre a produção de IL-6 e IL-10 em células do ligamento periodontal. A produção de IL-6 foi significativamente maior e a de IL-10 menor em células incubadas com IL-1 β , comparadas ao controle. Os autores concluíram que as células do ligamento periodontal podem funcionar como uma célula imunoinflamatória acessória, ampliando a inflamação e contribuindo para a destruição periodontal (DESCHNER et al., 2000).

O estudo de Correa et al. (2010) investigou o efeito do tratamento periodontal sobre o controle metabólico, a inflamação sistêmica e os níveis séricos

de citocinas em indivíduos portadores de DM2. Os resultados revelam que, após três meses da realização o tratamento periodontal, houve diminuição nos valores de A1c e glicemia em jejum e nos níveis dos marcadores inflamatórios (IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , proteína C-reativa e fibrinogênio), porém apenas nos níveis de TNF- α e de fibrinogênio esta diminuição foi significativa (CORREA et al., 2010).

3 PROPOSIÇÃO

Objetivo geral

- Avaliar a gravidade da periodontite crônica em indivíduos portadores de SM normoglicêmicos, hiperglicêmicos e em indivíduos não portadores de SM.

Objetivos específicos

- Avaliar a influência da hiperglicemia no desenvolvimento da periodontite crônica em indivíduos portadores de SM normoglicêmicos, hiperglicêmicos e em indivíduos não portadores de SM.
- Comparar os parâmetros periodontais em indivíduos portadores de SM normoglicêmicos, hiperglicêmicos e em indivíduos não portadores de SM.
- Avaliar a concentração dos níveis séricos de IL-10 em indivíduos portadores de SM normoglicêmicos, hiperglicêmicos e em indivíduos não portadores de SM.

4 METODOLOGIA

4.1 SELEÇÃO DA AMOSTRA

A amostra foi composta por 30 indivíduos portadores de periodontite crônica (ARMITAGE, 1999), dos quais, 20 apresentaram diagnóstico de SM. Os indivíduos foram distribuídos em três grupos com 10 integrantes em cada:

Grupo NSM: indivíduos não portadores de SM;

Grupo SMNG: portadores de SM normoglicêmicos;

Grupo SMHG: portadores de SM hiperglicêmicos.

Os seguintes critérios de inclusão e de exclusão foram adotados para a seleção de todos os pacientes:

Critérios de inclusão:

- Ambos os gêneros sem distinção de etnia;
- Idade acima de 25 anos (KHADER et al., 2008);
- Presença de, no mínimo, 10 dentes naturais (SAITO et al., 2005);
- Periodontite crônica (ARMITAGE, 1999; LOPEZ et al., 2002)

Critérios de exclusão:

- Tratamento periodontal há menos de seis meses (KIRAN et al., 2005; SRIDHAR et al., 2009);
- Tratamento com antimicrobianos ou antiinflamatório há menos de três meses (KIRAN et al., 2005; LALLA et al., 2007; NAVARRO-SANCHEZ et al., 2007);
- Fumantes ou ex-fumantes há menos de cinco anos (CORREA et al., 2010; NAVARRO-SANCHEZ et al., 2007);
- Presença de outra infecção ativa, além da periodontite (CHEN et al., 2010; JASTRZEBSKI et al., 2009);
- Gravidez ou lactação (CHEN et al., 2010; NAVARRO-SANCHEZ et al., 2007);

Os indivíduos com SM foram selecionados por meio de anamnese (Anexo 1) e exame físico (Anexo 2) de 80 pacientes, previamente diagnosticados por médico endocrinologista do Núcleo de Estudo e Pesquisa em Nefrologia (NIEPEN) da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) e do serviço de Endocrinologia do

Posto de Atendimento Médico do Sistema Único de Saúde (PAM-MARECHAL) de Juiz de Fora. Destes indivíduos, nove se recusaram a participar do estudo, 16 eram fumantes e 35 apresentaram menos de 10 dentes naturais.

Os indivíduos do grupo NSM foram selecionados a partir da análise de 200 prontuários da clínica de Periodontia da Faculdade de Odontologia da UFJF. Para inclusão neste grupo os indivíduos, além de apresentar os critérios de inclusão e exclusão, não deveriam ser hipertensos, obesos (NCEP, 2001; WHO, 2004), pré-diabéticos e/ou diabéticos. Foram selecionados 12 indivíduos, porém um desistiu de participar da pesquisa e o outro realizou tratamento com antibiótico, durante a coleta dos dados.

Todos os indivíduos selecionados foram previamente informados sobre a pesquisa, esclareceram suas dúvidas e autorizaram sua participação na mesma por meio da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 3). Este protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFJF, nº 312/2009 (Anexo 4).

4.2 AVALIAÇÃO DA CONDIÇÃO METABÓLICA

Com o objetivo de verificar as condições metabólicas, todos os indivíduos foram submetidos a exames laboratoriais, antropométricos e de aferição da pressão arterial.

Os exames laboratoriais, descritos abaixo, foram realizados em um mesmo laboratório, após jejum de 12 horas, com exceção do teste de tolerância à glicose e da glicemia pós-prandial:

- Colesterol HDL;
- Triglicerídeos (TG);
- Glicemia em jejum;
- Teste oral de tolerância a glicose (TOTG): coleta do sangue realizada, após duas horas da ingestão de 75 g de glicose anidra em solução aquosa (25%);
- Glicemia pós-prandial (GPP): coleta do sangue realizada após duas horas do almoço, no mesmo dia da coleta do sangue em jejum;

O exame de glicemia pós-prandial foi realizado, somente, nos pacientes previamente diagnosticados como portadores de DM, para prevenir possíveis complicações da ingestão da glicose por estes pacientes. O método utilizado para a realização destes exames foi o enzimático colorimético da Labtest Diagnóstica S.A (Lagoa Santa, Minas Gerais, Brasil).

Os exames antropométricos mensurados foram: peso corpóreo, por meio de balança digital da marca Filizola (São Paulo – SP, Brasil), com capacidade de 200 kg e precisão de 100 g; altura, por meio de fita métrica inextensível, com o indivíduo ereto, descalço com os calcanhares unidos, em superfície lisa, plana e rígida, com os braços pendentes ao longo do corpo; e circunferência abdominal ao nível da cicatriz umbilical (SHIMAZAKI et al., 2007) por meio de fita métrica inextensível. Com as medidas de peso e altura, foi possível calcular o IMC de cada paciente, utilizando a seguinte fórmula:

$$\text{IMC} = \frac{\text{PESO (kg)}}{\text{ALTURA}^2 \text{ (m)}}$$

A aferição da pressão arterial foi realizada por um único examinador, com esfigmomanômetro suíço e estetoscópio da marca Diasyst (São José dos Campos, São Paulo, Brasil), e padronizada segundo as recomendações da British Hypertension Society (O'BRIEN et al., 1990), considerando os seguintes aspectos:

- O indivíduo permaneceu em repouso, sentado ou deitado, por cinco a 10 minutos antes da aferição; a bexiga não deveria estar cheia e a prática de exercícios físicos ou a ingestão de café, bebidas alcoólicas e alimentação em excesso, não poderia ter ocorrido em até 30 minutos antes da avaliação; foi solicitado ao indivíduo que permanecesse em silêncio, durante a aferição; a pressão arterial foi aferida com o indivíduo sentado e deitado, aguardando um intervalo de 5 minutos.

- A artéria braquial foi localizada por palpação e o manguito posicionado firmemente, cerca de 2 a 3 cm acima da fossa antecubital; o braço do paciente foi posicionado na altura do coração; o pulso radial foi palpado e o manguito inflado e desinflado rapidamente, aguardando-se de 15 a 30 segundos antes de ser inflado novamente até um nível estimado da pressão arterial;

- O estetoscópio foi posicionado nos ouvidos do operador e a campânula do estetoscópio posicionada delicadamente sobre a artéria braquial, na fossa antecubital, evitando-se a compressão excessiva.

- A pressão sistólica foi considerada no momento de aparecimento do primeiro som e a pressão diastólica foi considerada no momento do desaparecimento do som.

Os exames realizados permitiram confirmar o diagnóstico de SM, por meio da definição do Programa Nacional de Educação para o Colesterol (NCEP, 2001), utilizada pelos médicos do NIEPEN. Nesta definição, considera-se portador de SM, os indivíduos que apresentam três ou mais dos seguintes critérios:

- Obesidade central
 - Mulheres: circunferência abdominal > 88 cm;
 - Homens: circunferência abdominal > 102 cm;
- Pressão arterial: ≥ 130 mmHg e/ou ≥ 85 mmHg;
- Glicemia em jejum: ≥ 100 mg/dl (GRUNDY et al., 2004);
- TG: ≥ 150 mg/dL;
- Colesterol HDL:
 - Mulheres: < 50 mg/dL
 - Homens: < 40 mg/dL

Os tratamentos para hipertensão, hiperglicemia e dislipidemia foram considerado critérios de inclusão no diagnóstico da SM.

4.3 AVALIAÇÃO DA CONDIÇÃO PERIODONTAL

Para avaliação da condição periodontal foi realizado um exame periodontal de todos os dentes, com exceção do terceiro molar, que constou de:

- Profundidade de bolsa (PB) – distância da margem gengival ao fundo da bolsa periodontal;
- Perda de inserção clínica (PIC) – distância da junção cimento-esmalte ao fundo da bolsa periodontal, mensurada concomitantemente a PB;

- Sangramento à sondagem (SS) – presença de sangramento em até 15 segundos após a sondagem (LOPEZ et al., 2002);
- Índice de placa (IP) – presença ou ausência de placa bacteriana supragengival observada, após secagem das superfícies dentárias com jato de ar, pela formação de uma linha contínua de placa ao correr uma sonda periodontal na margem cervical das faces vestibular e lingual de cada dente (LOPEZ et al., 2002).

Os dentes foram avaliados, quanto à PB e à PIC em seis sítios: méso-vestibular, vestibular, disto-vestibular, méso-lingual, lingual e disto-lingual. Para esta avaliação, foi padronizado que a sonda periodontal deveria ser inserida no sulco gengival com intensidade suficiente para provocar uma leve isquemia gengival ou dor, relatada pelo paciente.

A avaliação periodontal foi realizada com sonda milimetrada do modelo da Universidade da Carolina do Norte (Hu-Friedy, Chicago, Illinois, EUA) por dois examinadores. Os examinadores foram treinados por um cirurgião-dentista periodontista, e calibrados por meio de sondagem da PB e PIC em seis dentes (11, 16, 26, 31, 36 e 46) de oito pacientes. A calibração foi realizada em dois dias, com intervalo de 10 dias entre as avaliações. No primeiro dia, cada examinador avaliou quatro diferentes pacientes e, no segundo dia, houve a troca dos pacientes avaliados. O coeficiente de correlação intraclasse foi utilizado para a análise estatística da calibração (Anexo 5).

Todos os pacientes foram diagnosticados como portadores de periodontite por apresentarem quatro ou mais dentes com um ou mais sítios de PB \geq 4 mm e com PIC \geq 3 mm no mesmo sítio (LOPEZ et al., 2002).

A condição periodontal de cada paciente foi verificada quanto à extensão e à gravidade (LINDHE et al., 1999). A extensão foi determinada pela porcentagem de sítios comprometidos (PIC \geq 3 mm), sendo considerada periodontite localizada, quando menos de 30% dos sítios fossem comprometidos e o contrário foi considerado periodontite generalizada. Quanto à severidade, comparou-se a média da porcentagem dos sítios comprometidos, considerando-se a seguinte classificação: $1 \leq$ PIC \leq 2 mm (periodontite leve); $3 \text{ mm} \leq$ PIC $<$ 5 mm (periodontite moderada) e PIC \geq 5 mm (periodontite severa).

4.4 COLETA DO SORO E ANÁLISE IMUNOLÓGICA DE IL-10

Os pacientes foram submetidos à análise sérica de IL-10 pelo método ELISA (Ensaio imunossorbente ligado à enzima). Para esta análise, foram coletados, de cada paciente, cinco mililitros de sangue que, após o processo de centrifugação à 3000 rpm por cinco minutos para separação do soro, foi acondicionado em tubos de microcentrífuga e congelado em freezer a - 80°C para posterior análise imunológica. A técnica adotada, descrita a seguir, foi padronizada pelas recomendações do fabricante do kit (PeProtech Inc, New Jersey) modificado.

Uma microplaca de ELISA foi sensibilizada com 1 µg/ml de anticorpo anti-IL-10 (PeProtech Inc, New Jersey), diluído em solução PBS (Phosphate Buffered Saline) e incubado durante 18 horas à temperatura ambiente. Posteriormente, a microplaca foi aspirada e lavada. Em seguida, foram adicionados 300 µL/well de PBS e de leite desnatado (Molico) a 5% e incubado por uma hora. Após este período, as microplacas foram novamente aspiradas e lavadas como anteriormente, para então serem adicionados, em duplicata, os padrões de IL-10 (0 a 2 ng/ml) (PeProtech Inc, New Jersey) e as amostras de soro dos pacientes do grupo NSM e, em triplicata, as amostras de soro dos pacientes dos grupos SMNG e SMHG, que foram incubadas por duas horas. Após a microplaca ser novamente aspirada e lavada, o anticorpo biotinizado (anti-IL-10 0,5 µg/ml) (PeProtech Inc, New Jersey) foi adicionado e incubado por duas horas. A seguir, a microplaca foi novamente aspirada e lavada, para adição do conjugado enzimático, constituído do complexo streptoavidina-peroxidase, na diluição 1/2000 (PeProtech Inc, New Jersey) e posterior incubação por 30 minutos em temperatura ambiente ao abrigo da luz. Em seguida, a reação foi revelada pela adição do substrato TMB. A reação foi, então, bloqueada com ácido sulfúrico 4 N e a leitura foi feita na leitora de microplaca de ELISA (ASYS Hitech GmbH - Atlantis, Eugendorf, Áustria) a 450 nm. As amostras foram quantificadas por comparação com a curva padrão de IL-10. Durante as incubações, a placa foi acondicionada a temperatura ambiente e entre as incubações a mesma foi lavada, quatro vezes, com 300 µL/well de PBS Tween-20 0,05% em lavadora de microplaca (ASYS Hitech GmbH – Expert plus, Eugendorf, Áustria).

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Nesta pesquisa observacional, transversal do tipo caso controle, as variáveis numéricas e categóricas foram analisadas de forma descritiva, representadas por média e desvio padrão (idade, dentes ausentes, IMC, circunferência abdominal, colesterol HDL, TG, glicemia em jejum, PIC, PB, SS, IP e concentração de IL-10) e frequência relativa (gênero), respectivamente. As variáveis numéricas foram avaliadas quanto à normalidade.

Os valores percentuais de SS e IP foram expressos pela proporção entre o número de sítios acometidos e o número total de sítios em uma determinada dentição. Os valores de PIC e PB foram subdivididos em escores para auxiliar na determinação da gravidade da periodontite. Os valores percentuais de cada escore foram calculados conforme os valores de SS e IP.

Para a comparação entre os grupos, foram utilizados o teste de análise de variância (comparação entre três grupos) e o teste t pareado (comparação entre dois grupos). O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$. Para correlacionar as variáveis do estudo de forma geral ou em determinado grupo foi utilizada a análise de Pearson com índices de significância de $p < 0.05$ (correlação moderada) e $p < 0,001$ (correlação forte).

O programa SPSS 13.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA) foi utilizado na análise estatística.

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

A amostra do estudo foi composta por 30 indivíduos, portadores de periodontite, distribuídos em três grupos. O grupo NSM foi formado por indivíduos não portadores de SM, que não apresentavam hipertensão arterial, obesidade abdominal e/ou DM, a partir dos exames realizados. O grupo SMNG foi formado por indivíduos portadores de SM que apresentavam índices glicêmicos normais ou insuficientes para serem classificados como portadores de PDM ou de DM2. Já o grupo SMHG, foi composto por pacientes previamente diagnosticados como portadores de DM2 (n= 5), há mais de dois anos, ou PDM (n= 5), há mais de seis meses.

Os dados referentes à idade e ao gênero dos pacientes foram analisados em cada grupo e, posteriormente, comparados. No grupo NSM, a idade variou de 28 a 41 anos, com média de $35,8 \pm 4,7$ anos; no grupo SMNG, a idade variou de 37 a 60 anos, com média de $50,3 \pm 9,3$ anos e, no grupo SMHG, a idade variou de 31 a 61, com média de $45,6 \pm 10,4$ anos. Os grupos apresentaram diferença significativa quanto à idade ($p= 0,003$), pois o grupo NSM apresentou média de idade inferior aos outros dois grupos, cujas faixas etárias foram semelhantes ($p= 0,653$). Os grupos foram comparáveis quanto ao gênero ($p= 0,293$). O número de pacientes do gênero feminino prevaleceu em todos os grupos, sendo no grupo NSM, seis, no Grupo SMNG, nove e, no Grupo SMHG, oito pacientes do gênero feminino.

5. 2 ANÁLISE DOS PARÂMETROS METABÓLICOS

As variáveis referentes à condição metabólica, de cada grupo, podem ser observadas na tabela 1.

TABELA 1 Média, desvio padrão e valor de p para comparação entre os grupos NSM, SMNG e SMHG em relação aos parâmetros metabólicos.

Parâmetros metabólicos	NSM	SMNG	SMHG	Valor de P
	m \pm dp	m \pm dp	m \pm dp	
IMC*	23,5 \pm 2,6	35,8 \pm 8,2	33,1 \pm 5,9	0,000
Circunferência abdominal*	80,7 \pm 8,8	113,8 \pm 13,5	106,2 \pm 13,1	0,000
Colesterol HDL	36,1 \pm 5,9	38,8 \pm 11,2	41,1 \pm 14,7	0,660
TG*	69,6 \pm 26,9	166,2 \pm 98,8	149,5 \pm 70,2	0,014
Glicemia em jejum*	82,4 \pm 9,0	91,9 \pm 9,3	127,8 \pm 55,0	0,003
TOTG* e GPP*	85,5 \pm 13,9	104,4 \pm 11,7	149,7 \pm 57,2	0,000

IMC = índice de massa corporal; TOTG = teste oral de tolerância a glicose; GPP = glicemia pós-prandial

* Diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p < 0,05$).

No grupo NSM, todos os pacientes apresentaram valor de IMC inferior a 30 kg/m^2 , ausência de obesidade abdominal e de hipertensão arterial. Os níveis de TG foram considerados normais e, os níveis glicêmicos, insuficientes para diagnosticá-los com portadores de PDM ou DM. Porém, os valores de colesterol HDL, em todos os pacientes desse grupo, foram inferiores aos preconizados, sendo a média de colesterol HDL inferior a dos demais grupos.

Todos os pacientes dos grupos SMNG e SMHG apresentaram obesidade abdominal e hipertensão arterial e faziam uso de medicação anti-hipertensiva. Três pacientes do grupo SMNG, e sete pacientes do grupo SMHG apresentaram sobrepeso, enquanto os demais apresentaram obesidade. Todos os pacientes do grupo SMHG faziam uso de medicação hipoglicemiante e apresentaram valores elevados de glicemia em jejum, TOTG e/ou GPP. A dislipidemia (valores inadequados de colesterol HDL e TG) foi observada em nove pacientes do grupo SMNG e do grupo SMHG. O grupo SMNG apresentou média dos valores de TG, circunferência abdominal e IMC mais elevadas.

Os três grupos apresentaram diferença estatística significativa entre os índices glicêmicos: glicemia em jejum ($p= 0,003$), TOTG e GPP ($p < 0,001$) e os níveis de TG ($p= 0,014$). Esta diferença, porém, não ocorreu com nos níveis de colesterol HDL. O comprimento da circunferência abdominal e o valor do IMC foram diferentes estatisticamente ($p < 0,001$), quando comparados nos três grupos.

5. 3 ANÁLISE DOS PARÂMETROS PERIODONTAIS

Os três grupos foram comparados quanto à presença dos seguintes parâmetros periodontais: $PB \geq 3 \text{ mm}$; $1 \leq PIC \leq 2 \text{ mm}$, $3 \leq PIC < 5 \text{ mm}$ e $PIC \geq 5 \text{ mm}$; IP; SS e número de dentes ausentes. O grupo SMHG apresentou média de $PIC \geq 5$, IP, SS e número de dentes ausentes superior ao dos demais grupos, porém não houve diferença estatística significativa na comparação destes parâmetros, conforme pode ser observado na tabela 2. A figura 1 ilustra a gravidade da periodontite, entre os grupos, a partir dos parâmetros $1 \leq PIC \leq 2 \text{ mm}$, $3 \leq PIC < 5 \text{ mm}$ e $PIC \geq 5 \text{ mm}$.

TABELA 2 Média, desvio padrão e valor de p para comparação entre os grupos NSM, SMNG e SMHG em relação aos parâmetros periodontais.

Parâmetros periodontais	NSM	SMNG	SMHG	Valor de p
	m \pm dp	m \pm dp	m \pm dp	
PB \geq 3	52,6 \pm 18,0	45,7 \pm 18,0	52,3 \pm 20,9	0,691
PIC < 3	39,3 \pm 18,1	51,5 \pm 19,0	35,3 \pm 17,9	0,142
3 \leq PIC < 5	48,1 \pm 11,8	44,5 \pm 13,3	45,8 \pm 15	0,839
PIC \geq 5	12,4 \pm 12,1	8,1 \pm 9,3	14,5 \pm 15,6	0,514
Sangramento a sondagem	82,5 \pm 17,2	74,4 \pm 22,9	87,6 \pm 15,9	0,307
Índice de placa	52,4 \pm 28,5	60,3 \pm 25,0	65,6 \pm 28,6	0,565
Dentes Ausentes	3,0 \pm 3,3	4,8 \pm 3,1	6,1 \pm 4,0	0,161

PB = bolsa periodontal; PIC = perda de inserção clínica.

Nível de significância $p < 0,05$.

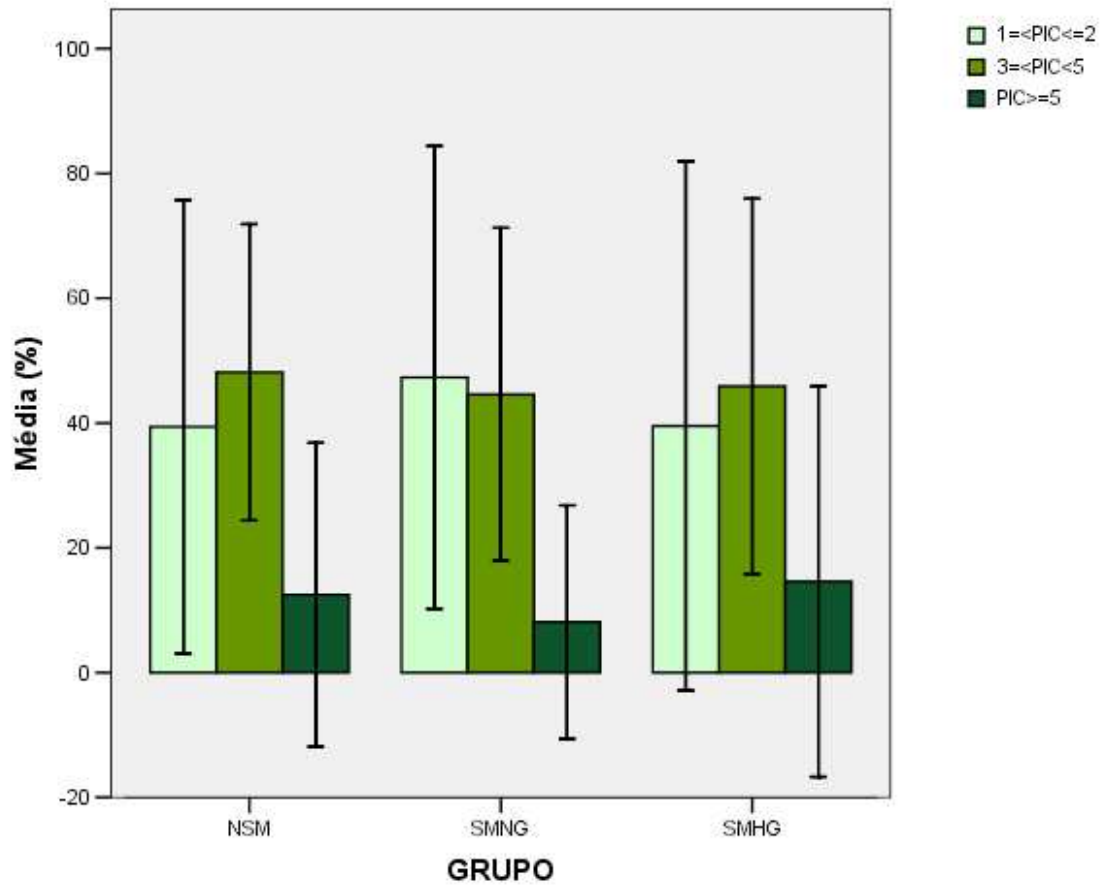


Figura 1 Média e desvio padrão da porcentagem de sítios com perda de inserção clínica (PIC), $1 \leq \text{PIC} \leq 2$ mm, $3 \leq \text{PIC} < 5$ mm e $\text{PIC} \geq 5$ mm nos grupos ($p > 0,05$).

Os parâmetros periodontais foram comparados entre os grupos SMNG e SMHG e, embora os valores de $PB \geq 3$ mm, $3 \geq PIC < 5$ mm, $PIC \geq 5$ mm, IP, SS e número de dentes ausentes tenham sido superiores no grupo SMHG, não houve diferença significativa entre os parâmetros periodontais entre estes grupos (Tabela 3). Na figura 2 observa-se os valores médios da porcentagem de $PB \geq 3$ mm e $PIC \geq 5$ mm dos grupos SMNG e SMHG.

A frequência de sítios comprometidos ($PIC \geq 3$ mm) permitiu observar que, em todos os grupos, a periodontite generalizada foi a mais presente. No grupo NSM, o número de pacientes com periodontite generalizada ($n= 9$) foi superior ao dos demais grupos ($n= 8$), conforme tabela 4.

O grupo SMHG foi dividido em indivíduos com DM2 ($n= 5$) e indivíduos com PDM ($n= 5$) e os parâmetros periodontais foram comparados (Tabela 5). Os indivíduos com PDM apresentaram maior frequência de SS ($p= 0,003$) e IP ($p= 0,018$), enquanto os indivíduos com DM2 apresentaram maior frequência, significativa, de $PIC \geq 5$ mm ($p= 0,016$). Os valores de $PIC \geq 5$ mm em indivíduos diabéticos e com PDM estão representados na figura 3.

Ao observar toda a amostra estudada, algumas correlações positivas foram encontradas entre as variáveis. Os valores de glicemia em jejum foram correlacionados, de forma moderada, com a frequência de sítios com $PIC \geq 5$ mm ($p= 0,013$) e o IP e SS ($p < 0,001$) foram, fortemente, associados a sítios de $PB \geq 3$ mm. No grupo SMHG uma correlação positiva, entre parâmetros metabólicos e periodontais foi encontrada, na qual os valores de IMC foram moderadamente relacionado à frequência de sítios com $PIC \geq 5$ mm ($p= 0,01$).

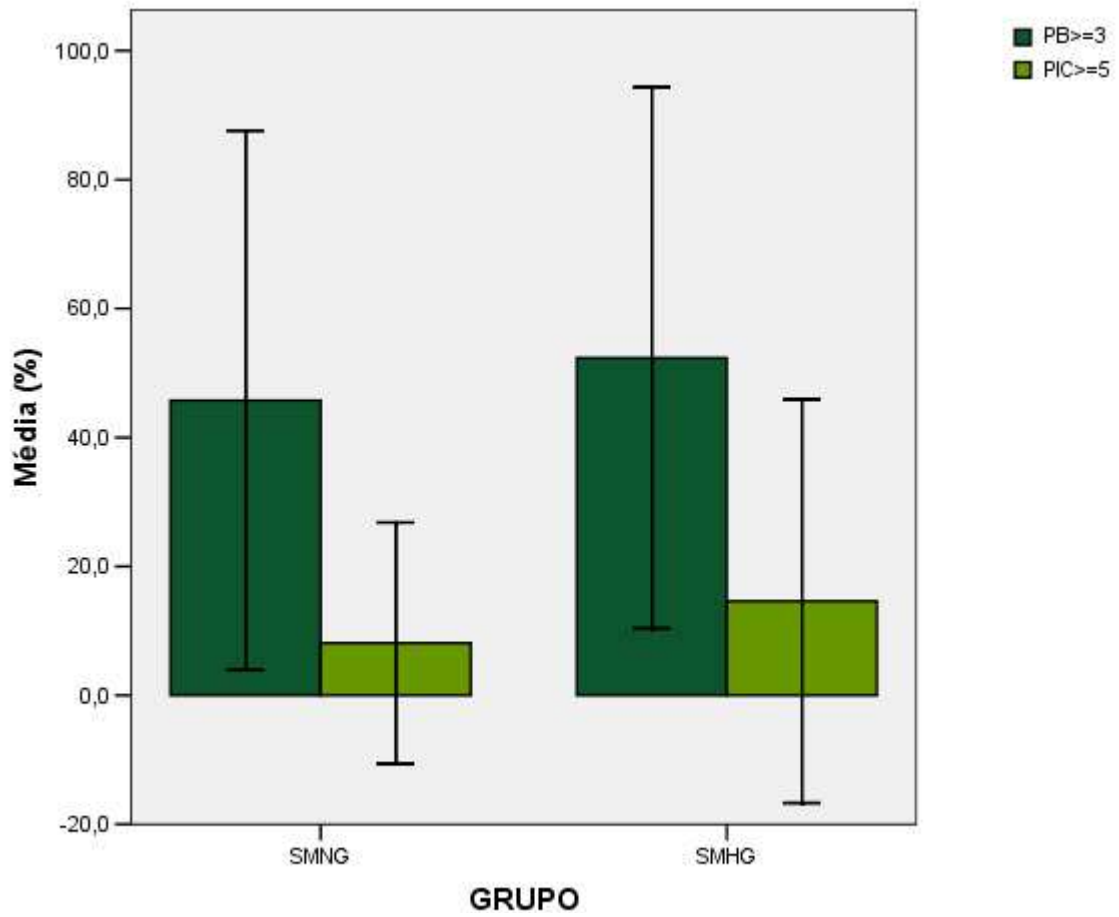


Figura 2 Média e desvio padrão da porcentagem de sítios com profundidade de bolsa (PB) ≥ 3 mm e perda de inserção clínica (PIC) ≥ 5 mm entre os grupos SMNG e SMHG.

TABELA 3 Média, desvio padrão e valor de *p* para comparação entre os grupos SMNG e SMHG em relação aos índices periodontais.

Índices periodontais	SMNG	SMHG	Valor de <i>p</i>
	m ± dp	m ± dp	
PB > 3	45,7 ± 18,0	52,3 ± 20,9	0,939
1 ≤ PIC ≤ 2	51,5 ± 19,0	35,3 ± 17,9	0,820
3 ≤ PIC < 5	44,5 ± 13,3	45,8 ± 15	0,684
PIC ≥ 5	8,1 ± 9,3	14,5 ± 15,6	0,291
Sangramento a sondagem	74,4 ± 22,9	87,6 ± 15,9	0,318
Índice de placa	60,3 ± 25,0	65,6 ± 28,6	0,614
Dentes ausentes	4,8 ± 3,1	6,1 ± 4,0	0,233

PB = profundidade de bolsa periodontal; PIC = perda de inserção clínica.
Nível de significância $p < 0,05$.

TABELA 4 Frequência de parâmetros periodontais comprometidos em mais de 30% dos sítios em cada grupo.

Parâmetros periodontais	NSM	SMNG	SMHG
	n=10	n=10	n=10
PB ≥ 3 mm (> 30%)	8	8	7
PIC ≥ 3 mm (> 30%)	9	8	8
PIC ≥ 5 mm (> 30%)	1	0	2

PB = profundidade de bolsa periodontal; PIC = perda de inserção clínica; n = número de indivíduos no grupo.

TABELA 5 Média, desvio padrão e valor de p para comparação entre os indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e pré-diabetes mellitus (PDM).

Índices periodontais	DM	PDM	Valor de p
	m \pm dp	m \pm dp	
PB > 3	49,36 \pm 26,28	55,30 \pm 16,65	0,159
3 \leq PIC < 5	40,58 \pm 14,62	51,18 \pm 14,97	0,970
PIC \geq 5*	22,18 \pm 18,91	7,00 \pm 6,96	0,016
Sangramento a sondagem*	79,88 \pm 19,69	95,48 \pm 5,99	0,003
Índice de placa*	54,68 \pm 38,99	76,64 \pm 5,46	0,018
Dentes ausentes	6,40 \pm 4,21	5,8 \pm 4,26	0,696

PB = profundidade de bolsa periodontal; PIC = perda de inserção clínica.

* Diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p < 0,05$).

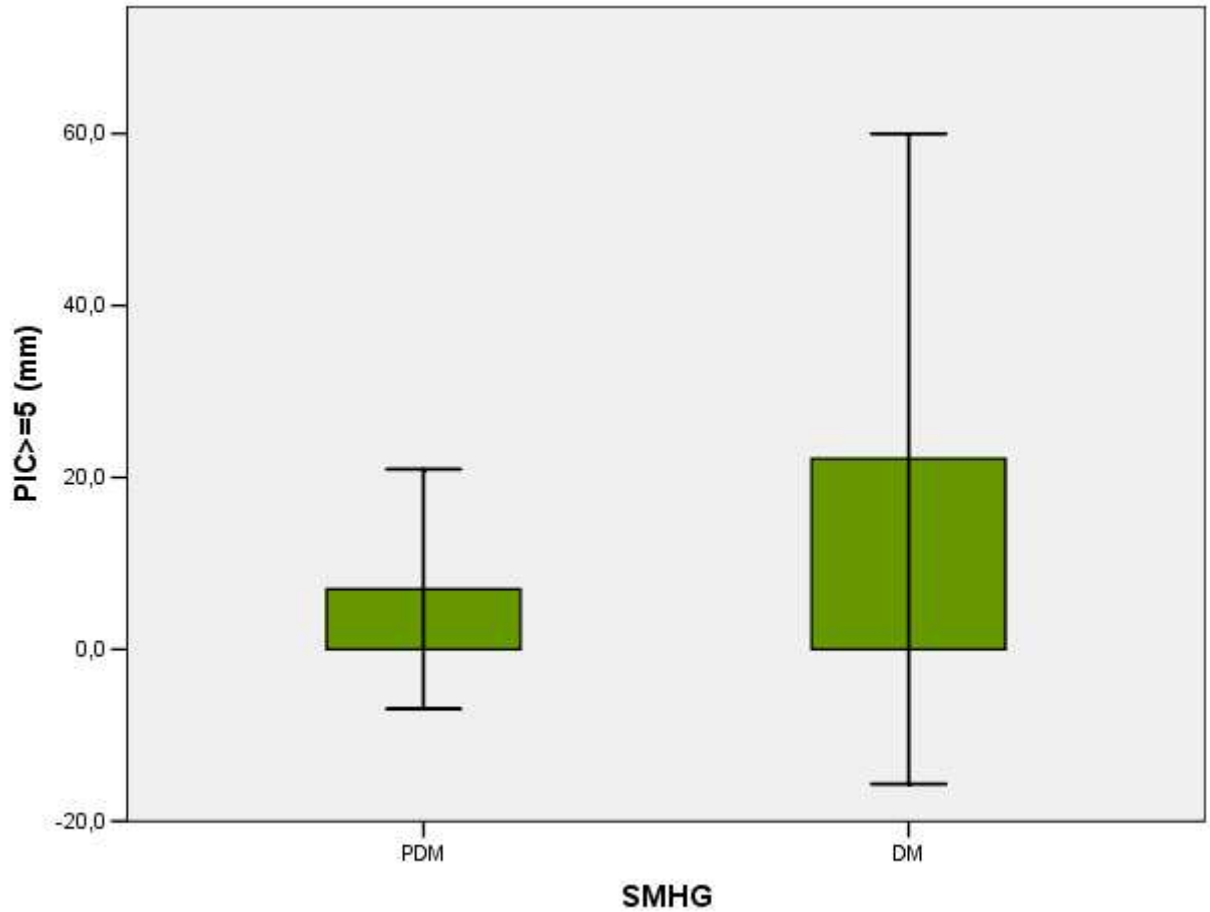


Figura 3 Média e desvio padrão da frequência de sítios com perda de inserção clínica (PIC) ≥ 5 mm entre os indivíduos pré-diabéticos e diabéticos do grupos SMHG ($p = 0,016$).

5.4 ANÁLISE DOS NÍVEIS SÉRICOS DE IL-10

A representação da média dos valores da concentração sérica de IL-10, em picogramas por mililitros, nos grupos NSM ($1316,3 \pm 514,0$), SMNG ($2636,0 \pm 1730,5$) e SMHG ($2805,2 \pm 1900,1$) pode ser observada na figura 4. Indivíduos dos grupos SMNG e SMHG apresentaram níveis de IL-10 semelhantes ($p= 0,884$) e significativamente mais elevados ($p= 0,003$) em relação aos indivíduos NSM, porém não houve diferença significativa na concentração de IL-10 entre os três grupos ($p= 0,072$).

Na análise da correlação entre as variáveis, independente dos grupos, foi observada uma relação moderada significativa entre a concentração de IL-10 e com os valores de TG ($p = 0,019$) e no grupo NSM, foi encontrada uma correlação positiva significativa entre a concentração dos níveis de IL-10 e a frequência de sítios com PIC ≥ 5 mm.

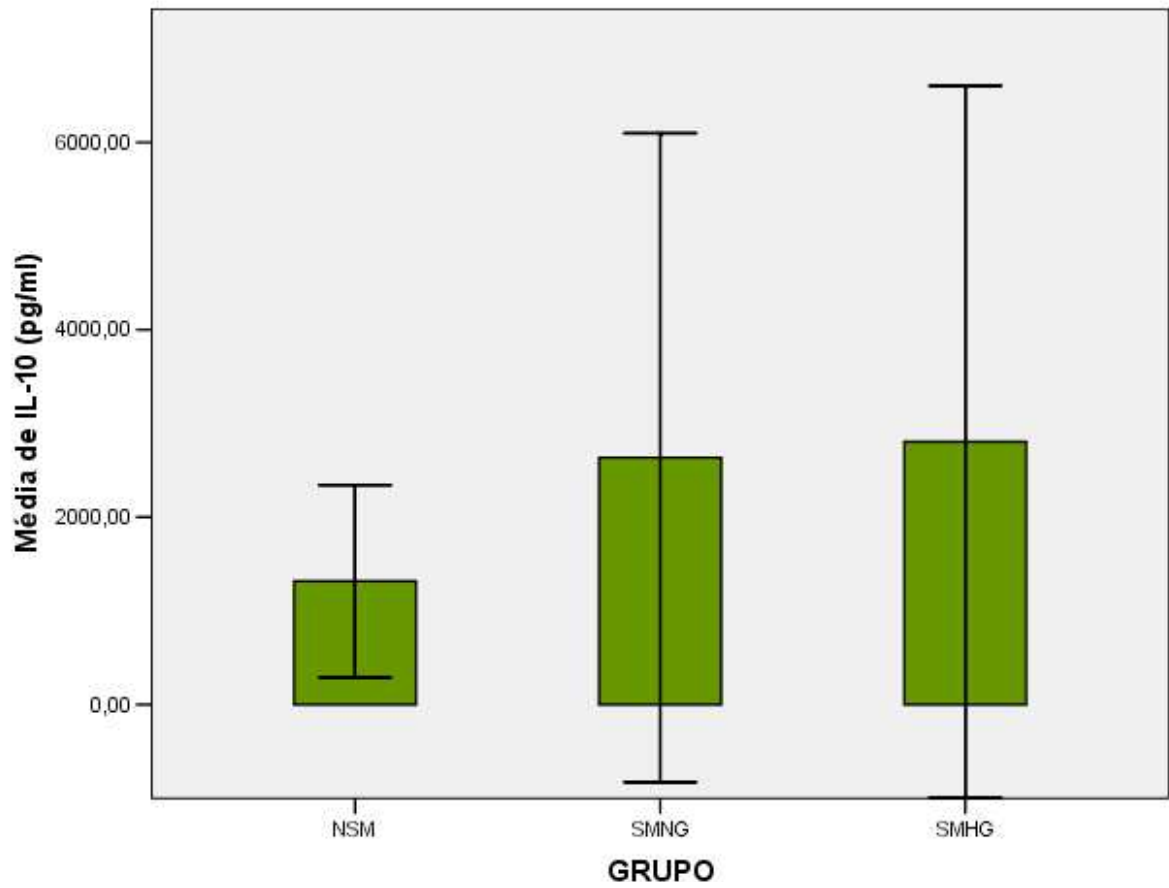


Figura 4 Média e desvio padrão da concentração dos níveis sérico de IL-10 entre os grupos ($p = 0,072$).

6 DISCUSSÃO

O estudo da prevalência de SM na população americana adulta, realizado por Ford et al. (2002), encontrou uma importante associação entre a SM e a idade. Neste estudo, a prevalência da SM aumentou progressivamente com a idade, sendo que os indivíduos com idade entre 20 e 29 anos apresentaram 6,7% de prevalência, enquanto naqueles com idade entre 60 e 69 anos a prevalência foi de 43,5%. Em 2003, Ford comparou indivíduos portadores e não portadores de SM e observou que a média de idade dos indivíduos portadores de SM é significativamente mais elevada, além de aumentar progressivamente em relação ao número de componentes da SM (FORD, 2003). Morita et al. (2009) sugerem que exista uma associação entre a periodontite e a SM, entre indivíduos com idade entre 20 e 60 anos

No presente estudo, os indivíduos dos grupos SMNG e SMHG, ou seja, portadores de SM, não diferiram em relação à idade, quando comparados entre si. Já os indivíduos do grupo NSM apresentaram média de idade significativamente menor do que os outros grupos.

Khader et al. (2008) avaliaram a condição periodontal de indivíduos portadores e não portadores de SM e observaram que os indivíduos com SM apresentaram periodontites mais severas e extensas. A porcentagem de sítios com PIC ≥ 3 mm aumentou significativamente com o aumento do número de componentes da SM (KHADER et al., 2008).

Em nosso estudo, todos os pacientes eram portadores de periodontite crônica e a SM não foi correlacionada com o aumento da gravidade da periodontite. Ao contrário, indivíduos do grupo SMNG apresentaram condições periodontais menos severas em relação aos indivíduos do grupo NSM e a porcentagem de sítios com PB ≥ 3 mm foi maior no grupo NSM que apresentou, também, um maior número de indivíduos com periodontite generalizada.

Novak et al. (2008) estudaram o impacto do DM2 na periodontite em uma população americana de origem hispânica. Foram observadas as condições periodontais (PB, PIC, IP, SS, inflamação gengival e presença de cálculo gengival) de indivíduos diabéticos e não diabéticos. Notou-se que pacientes com DM2

apresentaram maiores complicações clínicas, tais como, presença de cálculo supra-gengival, perda dentária e maior extensão e gravidade da periodontite.

A relação dose-resposta entre a quantidade de tecido periodontal inflamado e o nível de A1c, podem ser indicativos de uma associação causal entre periodontite e o DM2, segundo Nesse et al. (2009). Os autores mediram a superfície de tecido periodontal inflamado e os níveis A1c em diabéticos. Foi observado que quanto maior a superfície de tecido periodontal inflamado, maior é o nível de A1c.

Nos estudos de Li et al. (2009), a associação entre a SM e a periodontite ocorreu apenas em pacientes com DM. A análise estratificada dos indivíduos mostrou que os pacientes com SM e DM2, quando comparados aos indivíduos sistemicamente saudáveis, apresentam maior porcentagem de sítios com PIC ≥ 3 mm (LI et al., 2009). Chen et al. (2010) avaliaram a periodontite crônica em indivíduos diabéticos. Valores elevados de PB, em indivíduos diabéticos, foram associados a níveis séricos elevados de A1c e de proteína C-reativa. A média de PB foi considerada uma variável importante para prever níveis elevados de A1c e proteína C-reativa no sangue (CHEN et al., 2010).

A condição periodontal dos indivíduos portadores de SMHG foi mais severa do que a dos indivíduos SMNG e NSM. A porcentagem de sítios com valor de PIC ≥ 5 mm e com SS foi maior em indivíduos hiperglicêmicos, embora esta diferença não tenha sido significativa entre os grupos. O grupo SMHG apresentou maior porcentagem de sítios com PB ≥ 3 mm, $3 \leq$ PIC < 5 mm, PIC ≥ 5 mm e SS, quando comparado ao grupo SMNG. Este resultado indica que a hiperglicemia pode influenciar os parâmetros periodontais em portadores de SM, embora estas diferenças também não tenham sido estatisticamente significativas, provavelmente devido ao fato de a amostra estudada ser pequena. Ao analisar separadamente os indivíduos hiperglicêmicos (SMHG), observou-se que os portadores de DM2 apresentam periodotite mais severa (PIC ≥ 5 mm), estatisticamente significativa, em relação aos indivíduos com PDM. Um dado importante deste trabalho foi a correlação significativa encontrada entre os níveis de glicemia em jejum e a frequência de sítios com PIC ≥ 5 mm ($p= 0,013$), indicando que a severidade da doença periodontal pode ser associada à hiperglicemia.

A interrelação entre a periodontite e os componentes da SM também foram estudados por Morita et al. (2009). O IMC, a pressão arterial e os níveis de triglicérides, glicemia em jejum e A1c foram significativamente elevados em

pacientes com de PB \geq 4 mm (MORITA et al., 2009). A associação entre a periodontite e a obesidade foi pesquisada por Kongstad et al. (2009), em uma população de 1504 indivíduos, com idade entre 20 a 95 anos. Neste estudo o IMC foi positivamente correlacionado com PIC, PB, IP e SS.

O presente trabalho observou uma correlação positiva entre o IMC e a porcentagem de sítios com PB \geq 5 mm, associando a obesidade com o desencadeamento de periodontite severa. Nenhuma outra correlação significativa foi observada entre os parâmetros metabólicos e periodontais.

Alguns estudos observaram uma correlação significativa entre os valores lipídicos e os níveis de colesterol e a presença de periodontite (IZUMI et al., 2009; NIBALI et al., 2007; SHIMAZAKI et al., 2007; SRIDHAR et al., 2009). Nos estudos de Nibali et al. (2007), indivíduos portadores de periodontite crônica, não obesos, e com estado inflamatório subclínico, exibiram uma maior redução nos níveis de colesterol HDL e elevação nos níveis de CT, colesterol LDL, TG e glicose em relação aos indivíduos periodontalmente saudáveis. A associação entre a inflamação periodontal e o metabolismo lipídico foi, particularmente, evidente sobre os níveis de colesterol HDL, pois, até mesmo os indivíduos com menor grau de periodontite, apresentaram uma considerável diminuição em seus níveis (NIBALI et al., 2007). Shimazaki et al. (2007) verificaram que o colesterol HDL e a glicemia em jejum são considerados os componentes da SM mais associados à condição periodontal deficiente (SHIMAZAKI et al., 2007). A análise do perfil lipídico de indivíduos não obesos, sistemicamente saudáveis ou portadores de DCV com ou sem periodontite crônica. Os níveis de colesterol total, LDL, HDL e TG foram analisados. Entre os indivíduos portadores de periodontite, aqueles com DCV apresentaram níveis inferiores de colesterol HDL, quando comparados com os indivíduos sistemicamente saudáveis. Uma moderada correlação negativa foi observada entre os níveis de colesterol HDL e a PIC (SRIDHAR et al., 2009). IZUMI et al. (2009) realizaram um estudo com o objetivo investigar a relação entre os níveis séricos de lipídios, marcadores inflamatórios e nutricionais e a periodontite em indivíduos idosos, não fumantes. Os resultados demonstraram uma correlação negativa entre a média da porcentagem de sítios com PIC \geq 4 mm e SS e os níveis de CT e colesterol HDL. O colesterol HDL foi associado, positivamente, à albumina e, negativamente, à proteína C-reativa e IgG, o que é razoável, pois os níveis de colesterol HDL são diminuídos na presença de infecção crônica. O contrário ocorre com a proteína C-reativa. Morita et al. (2010)

compararam, por meio de um estudo coorte os parâmetros periodontais e o desenvolvimento dos componentes da SM, durante um período de quatro anos, e encontraram uma correlação positiva entre a hipertensão, a dislipidemia e a presença de bolsa periodontal (MORITA et al., 2010). Fentoglu et al. (2009) avaliaram a condição periodontal em indivíduos com dislipidemia e com índices lipídicos normais, que não apresentaram outro distúrbio sistêmico associado. Os níveis plasmáticos de TG, colesterol total e LDL foram correlacionados, de forma positiva, com os parâmetros periodontais PB, PIC, SS e IP, enquanto os níveis de colesterol HDL foram inversamente correlacionados com a PIC (FENTOGLU et al., 2009).

Todos os pacientes do grupo NSM apresentaram valores do colesterol HDL diminuídos, o que pode indicar, com base na literatura revisada, uma associação entre os níveis diminuídos de HDL e a periodontite, uma vez que os indivíduos deste grupo não apresentaram nenhum outro distúrbio metabólico.

Alguns estudos relacionaram a IL-10 com a SM e/ou DM e associaram estas condições metabólicas a uma diminuição na produção desta interleucina (DUARTE, NETO, et al., 2007; ESPOSITO et al., 2003; JAGANNATHAN et al., 2010; VAN EXEL et al., 2002). Van Exel et al. (2002) encontraram baixa capacidade na produção de IL-10 em portadores de SM e DM e concluíram que esta condição contribui ainda mais para o desenvolvimento do DM e da SM, pois, nestes casos, a atividade anti-inflamatória desta citocina, que poderia auxiliar no controle metabólico, está prejudicada (VAN EXEL et al., 2002). Menores concentrações séricas de IL-10 também foram encontradas em indivíduos obesos portadores de SM, quando comparados aos indivíduos obesos não portadores desta síndrome (ESPOSITO et al., 2003). Straczkowski et al. (2005), porém, observaram uma correlação positiva entre as concentrações séricas de IL-10 e a sensibilidade à insulina, em indivíduos jovens saudáveis, sugerindo que os mecanismos anti-inflamatórios podem ter um papel protetor no desenvolvimento da resistência à insulina, ou seja, na fase inicial do processo da SM. Neste estudo, as concentrações de IL-10 foram relacionadas, positivamente, aos níveis de colesterol HDL e, negativamente, aos valores de insulina e triglicérides (STRACZKOWSKI et al., 2005).

Um estudo recente, realizado por Jagannathan et al. (2010), observou que a função dos receptores toll-like de linfócitos B está alterada em diabéticos, aumentando a inflamação por dois mecanismos: elevação na produção da IL-8

(citocina pró-inflamatória) e diminuição da IL-10 (citocina anti-inflamatória e protetora). Os autores se preocuparam em observar se a periodontite, muito comumente encontrada nos pacientes diabéticos, poderia influenciar a produção de IL-10 e concluíram que, embora a produção de citocinas (IL-6, IL-8 e TNF- α) entre diabéticos e entre não diabéticos portadores de periodontite agressiva sejam semelhantes, a IL-10 só foi produzida por linfócitos B de paciente portadores de periodontite, não diabéticos (JAGANNATHAN et al., 2010). Outro estudo relacionou a produção de IL-10 com o DM e a periodontite, a partir da observação do RNA em tecidos gengivais. Em sítios periodontais doentes, os níveis de IL-8 e IL-10 no mRNA foram menores em indivíduos diabéticos, comparados aos não diabéticos (DUARTE, NETO, et al., 2007).

Em nossos estudos, os níveis séricos de IL-10 foram maiores no grupo SMHG, seguido pelo grupo SMNG. Estes resultados confrontam a literatura revisada e indicam que a SM, associada à hiperglicemia e a condições periodontais mais severas, está relacionada a maior produção de IL-10. Uma hipótese para esta associação é a de que a produção sérica de IL-10 poderia ser estimulada pelo processo inflamatório presente na SM, no DM e na periodontite, na tentativa de conter a inflamação.

Este estudo apresenta limitações quanto ao número reduzido de indivíduos analisados, o que contribuiu para correlações estatísticas pouco consistentes. Sugere-se, portanto, que uma amostra com maior número de indivíduos seja estudada, a fim de confirmar a influência da hiperglicemia na gravidade da periodontite crônica e esclarecer os resultados relacionados aos níveis séricos de IL-10. A inclusão de um grupo de indivíduos não portadores de SM e de periodontite crônica é sugerida para analisar a concentração de IL-10 circulante em indivíduos saudáveis e comparar com os demais grupos.

7 CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo nos permitem concluir que:

- A hiperglicemia pode influenciar a gravidade da periodontite crônica e estabelecer condições periodontais mais severas.
- Indivíduos portadores de SM hiperglicêmicos apresentam piores condições periodontais em relação aos indivíduos portadores de SM normoglicêmicos.
- Indivíduos portadores de periodontite crônica apresentam maiores níveis séricos de IL-10 quando a periodontite está associada à SM. A hiperglicemia não influencia a concentração de IL-10 em indivíduos portadores de SM.

8 REFERÊNCIAS

ADA. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 33 Suppl 1, p. 62-69, jan. 2010.

ADEGHATE, E.; SCHATTNER, P.; DUNN, E. An update on the etiology and epidemiology of diabetes mellitus. **Ann N Y Acad sci**, Nova York, v. 1084, p. 1-29, nov. 2006.

ALBERTI, K. G.; ZIMMET, P. Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. **Diabet med**, Chichester, v. 15, n. 7, p. 539-553, jul. 1998.

ALEXANDER, C. M. *et al.* NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. **Diabetes**, Nova York, v. 52, n. 5, p. 1210-1214, mai. 2003.

ALEXANDRAKI, K. *et al.* Inflammatory process in type 2 diabetes: the role of cytokines. **Ann N Y Acad sci**, Nova York, v. 1084, p. 89-117, nov. 2006.

ARMITAGE, G. C. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. **Ann periodontol**, Chicago, v. 4, n. 1, p. 1-6, dez. 1999.

BALKAU, B.; CHARLES, M. A. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). **Diabet med**, Chichester, v. 16, n. 5, p. 442-443, mai. 1999.

BLOOMGARDEN, Z. T. Definitions of the insulin resistance syndrome: the 1st World Congress on the Insulin Resistance Syndrome. **Diabetes care**, Alexandria, v. 27, n. 3, p. 824-830, mar. 2004.

BOOS, C. J.; LIP, G. Y. H. Elevated high-sensitive C-reactive protein, large arterial stiffness and atherosclerosis: a relationship between inflammation and hypertension? **J hum hypertens**, Houndmills, v. 19, n. 7, p. 511-513, mai. 2005.

BULLON, P. *et al.* Metabolic syndrome and periodontitis: is oxidative stress a common link? **J dent res**, Washington, v. 88, n. 6, p. 503-518, jun. 2009.

CAMERON, A. J.; SHAW, J. E.; ZIMMET, P. Z. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. **Endocrinol metab clin North Am**, Filadélfia, v. 33, n. 2, p. 351-375, table of contents, jun. 2004.

CHAPPLE, I. L.; MATTHEWS, J. B. The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. **Periodontol 2000**, Copenhagen, v. 43, p. 160-232, 2007.

CHEN, L. *et al.* Association of periodontal parameters with metabolic level and systemic inflammatory markers in patients with type 2 diabetes. **J periodontol**, Indianápolis, v. 81, n. 3, p. 364-371, mar. 2010.

CORREA, F. O. *et al.* Effect of periodontal treatment on metabolic control, systemic inflammation and cytokines in patients with type 2 diabetes. **J clin periodontol**, Copenhagen, v. 37, n. 1, p. 53-58, jan. 2010.

D'AIUTO, F. *et al.* Association of the metabolic syndrome with severe periodontitis in a large U.S. population-based survey. **J clin endocrinol metab**, Filadélfia, v. 93, n. 10, p. 3989-3994, out. 2008.

DALLA VECCHIA, C. F. *et al.* Overweight and obesity as risk indicators for periodontitis in adults. **J periodontol**, Indianápolis, v. 76, n. 10, p. 1721-1728, out. 2005.

DANDONA, P.; ALJADA, A.; BANDYOPADHYAY, A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. **Trends immunol**, Oxford, v. 25, n. 1, p. 4-7, jan. 2004.

DEFRONZO, R. A.; FERRANNINI, E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. **Diabetes care**, Alexandria, v. 14, n. 3, p. 173-194, mar. 1991.

DESCHNER, J. *et al.* Suppression of interleukin-10 release from human periodontal ligament cells by interleukin-1beta in vitro. **Arch oral biol**, Oxford, v. 45, n. 2, p. 179-183, fev. 2000.

DUARTE, P. M. *et al.* Overexpression of interleukin-1beta and interleukin-6 may play an important role in periodontal breakdown in type 2 diabetic patients. **J periodontal res**, Copenhagen, v. 42, n. 4, p. 377-381, ago. 2007.

_____. Diabetes modulates gene expression in the gingival tissues of patients with chronic periodontitis. **Oral dis**, Houndmills, v. 13, n. 6, p. 594-599, nov. 2007.

ECKEL, R. H. *et al.* The metabolic syndrome. **Lancet**, Londres, v. 375, n. 9710, p. 181-183, jan. 2010.

ECKEL, R. H.; GRUNDY, S. M.; ZIMMET, P. Z. The metabolic syndrome. **Lancet**, Londres, v. 365, n. 9468, p. 1415-1428, abr. 2005.

EINHORN, D. *et al.* American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. **Endocr pract**, Jacksonville, v. 9, n. 3, p. 237-252, mai./jun. 2003.

ESPOSITO, K. *et al.* Association of low interleukin-10 levels with the metabolic syndrome in obese women. **J clin endocrinol metab**, Filadélfia, v. 88, n. 3, p. 1055-1058, mar. 2003.

FENTOGLU, O. *et al.* Periodontal status in subjects with hyperlipidemia. **J periodontol**, Indianápolis, v. 80, n. 2, p. 267-273, fev. 2009.

FORD, E. S. The metabolic syndrome and C-reactive protein, fibrinogen, and leukocyte count: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. **Atherosclerosis**, The metabolic syndrome and C-reactive protein, fibrinogen, and leukocyte count: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, v. 168, n. 2, p. 351-358, Jun 2003.

FORD, E. S.; GILES, W. H.; DIETZ, W. H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. **JAMA**, Chicago, v. 287, n. 3, p. 356-359, jan. 2002.

GEMMELL, E.; MARSHALL, R. I.; SEYMOUR, G. J. Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. **Periodontol 2000**, Copenhagen, v. 14, p. 112-143, jun. 1997.

GRUNDY, S. M. *et al.* Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. **Arterioscler thrombos vasc biol**, Dallas, v. 24, n. 2, p. e13-18, fev. 2004.

_____. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. **Circulation**, Dallas, v. 112, n. 17, p. 2735-2752, out. 2005.

HAFFAJEE, A. D.; SOCRANSKY, S. S. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. **Periodontol 2000**, Copenhagen, v. 5, p. 78-111, jun. 1994.

HANSSON, G. K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. **N Engl j med**, Boston, v. 352, n. 16, p. 1685-1695, abr. 2005.

HIGASHI, Y. *et al.* Periodontal infection is associated with endothelial dysfunction in healthy subjects and hypertensive patients. **Hypertension**, Dallas, v. 51, n. 2, p. 446-453, fev. 2008.

IDF. **The IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome**. Bruxelas: IDF communications. 2006. 1-24 p.

IZUMI, A. *et al.* The relationship between serum lipids and periodontitis in elderly non-smokers. **J periodontol**, Indianápolis, v. 80, n. 5, p. 740-748, mai. 2009.

JAGANNATHAN, M. *et al.* Toll-like receptors regulate B cell cytokine production in patients with diabetes. **Diabetologia**, Berlin, v. 53, n. 7, p. 1461-1471, jul. 2010.

JASTRZEBSKI, M. *et al.* Should dental treatment be considered for lowering inflammatory markers in hypertensive patients? **Int j cardiol**, Amsterdã, v. 132, n. 3, p. 439-441, mar. 2009.

KAKAR, P.; LIP, G. Y. Towards understanding the aetiology and pathophysiology of human hypertension: where are we now? **J hum hypertens**, Houndmills, v. 20, n. 11, p. 833-836, nov. 2006.

KATZ, J. *et al.* Association between periodontal pockets and elevated cholesterol and low density lipoprotein cholesterol levels. **J periodontol**, Indianápolis, v. 73, n. 5, p. 494-500, mai. 2002.

KHADER, Y. *et al.* Periodontal status of patients with metabolic syndrome compared to those without metabolic syndrome. **J periodontol**, Indianápolis, v. 79, n. 11, p. 2048-2053, nov. 2008.

KHADER, Y. S. *et al.* The association between periodontal disease and obesity among adults in Jordan. **J clin periodontol**, Copenhagen, v. 36, n. 1, p. 18-24, jan. 2009.

KINANE, D.; BOUCHARD, P. Periodontal diseases and health: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. **J clin periodontol**, Copenhagen, v. 35, n. 8 Suppl, p. 333-337, set. 2008.

KINANE, D. F. Periodontitis modified by systemic factors. **Ann periodontol**, Chicago, v. 4, n. 1, p. 54-64, dez. 1999.

KIRAN, M. *et al.* The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. **J clin periodontol**, Copenhagen, v. 32, n. 3, p. 266-272, mar. 2005.

KONGSTAD, J. *et al.* The relationship between body mass index and periodontitis in the Copenhagen City Heart Study. **J periodontol**, Indianápolis, v. 80, n. 8, p. 1246-1253, ago. 2009.

KOPELMAN, P. G. Obesity as a medical problem. **Nature**, Londres, v. 404, n. 6778, p. 635-643, abr. 2000.

KORNMAN, K. S. Mapping the pathogenesis of periodontitis: a new look. **J periodontol**, Indianápolis, v. 79, n. 8 Suppl, p. 1560-1568, ago. 2008.

KORNMAN, K. S. *et al.* The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. **J clin periodontol**, Copenhagen, v. 24, n. 1, p. 72-77, jan. 1997.

KUSHIYAMA, M.; SHIMAZAKI, Y.; YAMASHITA, Y. Relationship between metabolic syndrome and periodontal disease in Japanese adults. **J periodontol**, Indianápolis, v. 80, n. 10, p. 1610-1615, out. 2009.

LAKKA, H. M. *et al.* The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. **JAMA**, Chicago, v. 288, n. 21, p. 2709-2716, dez. 2002.

LALLA, E. *et al.* Effects of periodontal therapy on serum C-reactive protein, sE-selectin, and tumor necrosis factor-alpha secretion by peripheral blood-derived macrophages in diabetes. A pilot study. **J periodontal res**, Copenhagen, v. 42, n. 3, p. 274-282, jun. 2007.

LEITE, C. L. *et al.* Experimental-induced periodontitis is exacerbated in spontaneously hypertensive rats. **Clin exp hypertens**, Nova York, v. 27, n. 6, p. 523-531, ago. 2005.

LI, C.; FORD, E. S. Definition of the Metabolic Syndrome: What's New and What Predicts Risk? **Metab syndr relat disord**, Nova York, v. 4, n. 4, p. 237-251, winter 2006.

LI, P. *et al.* Relationship of metabolic syndrome to chronic periodontitis. **J periodontol**, Indianápolis, v. 80, n. 4, p. 541-549, abr. 2009.

LIESE, A. D.; MAYER-DAVIS, E. J.; HAFFNER, S. M. Development of the multiple metabolic syndrome: an epidemiologic perspective. **Epidemiol rev**, Baltimore, v. 20, n. 2, p. 157-172, 1998.

LIM, L. P. *et al.* Relationship between markers of metabolic control and inflammation on severity of periodontal disease in patients with diabetes mellitus. **J clin periodontol**, Copenhagen, v. 34, n. 2, p. 118-123, fev. 2007.

LINDHE, J. *et al.* Consensus Report: Chronic Periodontitis. **Ann periodontol**, Chicago, v. 4, n. 1, p. 38-38, 1999.

LOPEZ, N. J.; SMITH, P. C.; GUTIERREZ, J. Periodontal therapy may reduce the risk of preterm low birth weight in women with periodontal disease: a randomized controlled trial. **J periodontol**, Indianápolis, v. 73, n. 8, p. 911-924, ago. 2002.

LOSCHKE, W. *et al.* Plasma lipid and blood glucose levels in patients with destructive periodontal disease. **J clin periodontol**, Copenhagen, v. 27, n. 8, p. 537-541, ago. 2000.

MOORE, K. W. *et al.* Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. **An rev immunol**, Palo Alto, v. 19, p. 683-765, 2001.

MORITA, T. *et al.* Association between periodontal disease and metabolic syndrome. **J public health dent**, Raleigh, v. 69, n. 4, p. 248-253, Fall 2009.

_____. A cohort study on the association between periodontal disease and the development of metabolic syndrome. **J periodontol**, Indianápolis, v. 81, n. 4, p. 512-519, abr. 2010.

MOUTSOPOULOS, N. M.; MADIANOS, P. N. Low-grade inflammation in chronic infectious diseases: paradigm of periodontal infections. **Ann N Y Acad sci**, Nova York, v. 1088, p. 251-264, nov. 2006.

NACHIMUTHU, S.; RAGGI, P. Novel agents to manage dyslipidemias and impact atherosclerosis. **Cardiovasc hematol disord drug targets**, Amsterdã, v. 6, n. 3, p. 209-217, set. 2006.

NASSAR, H.; KANTARCI, A.; VAN DYKE, T. E. Diabetic periodontitis: a model for activated innate immunity and impaired resolution of inflammation. **Periodontol 2000**, Copenhagen, v. 43, p. 233-244, 2007.

NAVARRO-SANCHEZ, A. B.; FARIA-ALMEIDA, R.; BASCONES-MARTINEZ, A. Effect of non-surgical periodontal therapy on clinical and immunological response and glycaemic control in type 2 diabetic patients with moderate periodontitis. **J clin periodontol**, Copenhagen, v. 34, n. 10, p. 835-843, out. 2007.

NCEP. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program. Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). **JAMA**, Chicago, v. 285, n. 19, p. 2486-2497, mai. 2001.

NESSE, W. *et al.* Dose-response relationship between periodontal inflamed surface area and HbA1c in type 2 diabetics. **J Clin Periodontol**, v. 36, n. 4, p.295-300, 2009. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19426175>. Acesso em: Apr.

NIBALI, L. *et al.* Severe periodontitis is associated with systemic inflammation and a dysmetabolic status: a case-control study. **J clin periodontol**, Copenhagen, v. 34, n. 11, p. 931-937, nov. 2007.

NOVAK, M. J. *et al.* Periodontal disease in Hispanic Americans with type 2 diabetes. **J Periodontol**, v. 79, n. 4, p. 629-636, 2008.

O'BRIEN, E. *et al.* The British Hypertension Society protocol for the evaluation of automated and semi-automated blood pressure measuring devices with special reference to ambulatory systems. **J hypertens**, Londres, v. 8, n. 7, p. 607-619, 1990.

OHNISHI, T. *et al.* Oxidative stress causes alveolar bone loss in metabolic syndrome model mice with type 2 diabetes. **J periodontal res**, Copenhagen, v. 44, n. 1, p. 43-51, fev. 2009.

REAVEN, G. M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. **Diabetes**, Nova York, v. 37, n. 12, p. 1595-1607, dez. 1988.

SADIKOT, S.; HERMANS, M. Here we go again ... The metabolic syndrome revisited! **Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews**, Mumbai, v. 4, n. 2, p. 111-120, abr./jun. 2010.

SAITO, T.; SHIMAZAKI, Y. Metabolic disorders related to obesity and periodontal disease. **Periodontol 2000**, Metabolic disorders related to obesity and periodontal disease, v. 43, p. 254-266, 2007.

SAITO, T. *et al.* Relationship between obesity, glucose tolerance, and periodontal disease in Japanese women: the Hisayama study. **J periodontal res**, Copenhagen, v. 40, n. 4, p. 346-353, ago. 2005.

SHIMAZAKI, Y. *et al.* Relationship of metabolic syndrome to periodontal disease in Japanese women: the Hisayama Study. **J dent res**, Washington, v. 86, n. 3, p. 271-275, mar. 2007.

SINGH, B. *et al.* Metabolic syndrome: a review of emerging markers and management. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, Mumbai, v. 3, n. 4, p. 240-254, dez. 2009.

SRIDHAR, R. *et al.* A study to evaluate the relationship between periodontitis, cardiovascular disease and serum lipid levels. **Int j dent hyg**, Oxford, v. 7, n. 2, p. 144-150, mai. 2009.

STAESSEN, J. A. *et al.* Essential hypertension. **Lancet**, Londres, v. 361, n. 9369, p. 1629-1641, mai. 2003.

STRACZKOWSKI, M. *et al.* Plasma interleukin-10 concentration is positively related to insulin sensitivity in young healthy individuals. **Diabetes care**, Alexandria, v. 28, n. 8, p. 2036-2037, ago. 2005.

TONETTI, M. S. *et al.* Treatment of periodontitis and endothelial function. **N Engl j med**, Boston, v. 356, n. 9, p. 911-920, mar. 2007.

VAN EXEL, E. *et al.* Low production capacity of interleukin-10 associates with the metabolic syndrome and type 2 diabetes : the Leiden 85-Plus Study. **Diabetes**, Nova York, v. 51, n. 4, p. 1088-1092, abr. 2002.

VIDAL, F. *et al.* Periodontal therapy reduces plasma levels of interleukin-6, C-reactive protein, and fibrinogen in patients with severe periodontitis and refractory arterial hypertension. **J periodontol**, Indianópolis, v. 80, n. 5, p. 786-791, mai. 2009.

WHO. Department of Noncommunicable Disease Surveillance **Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus**. Genebra: Report of a WHO consultation. 1999. 1-49 p.

_____. World Health Organ Tech Rep Ser. **Obesity: preventing and managing the global epidemic**. 2001/03/10. ed., v. 894. Report of a WHO consultation: 2000. 1-253 p.

_____. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. **Lancet**, Appropriate body-mass index for Asian

populations and its implications for policy and intervention strategies, v. 363, n. 9403, p. 157-163, 2004.

_____. Fact sheet. **Top ten causes of death**. 310. Geneva: 2008.

WILD, S. *et al.* Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. **Diabetes care**, Alexandria, v. 27, n. 5, p. 1047-1053, mai. 2004.

WOOD, N.; JOHNSON, R. B.; STRECKFUS, C. F. Comparison of body composition and periodontal disease using nutritional assessment techniques: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). **J clin periodontol**, Copenhagen, v. 30, n. 4, p. 321-327, abr. 2003.

ZIMMET, P.; ALBERTI, K. G.; SHAW, J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. **Nature**, Londres, v. 414, n. 6865, p. 782-787, dez. 2001.

ZIMMET, P. Z. Kelly West Lecture 1991. Challenges in diabetes epidemiology--from West to the rest. **Diabetes care**, Alexandria, v. 15, n. 2, p. 232-252, fev. 1992.

ZIMMET, P. Z.; MCCARTY, D. J.; DE COURTEN, M. P. The global epidemiology of non-insulin-dependent diabetes mellitus and the metabolic syndrome. **J diabetes its complicat**, Nova York, v. 11, n. 2, p. 60-68, mar./abr. 1997.