

# ASSOCIAÇÃO BIDIRECIONAL ENTRE DIABETES MELLITUS E DOENÇA PERIODONTAL: UMA REVISÃO

## BIDIRECTIONAL ASSOCIATION BETWEEN DIABETES MELLITUS AND PERIODONTAL DISEASE: A REVIEW

LEORIK PEREIRA DA SILVA<sup>1\*</sup>, JEFFERSON DA ROCHA TENÓRIO<sup>1</sup>, BRUNO CESAR DE VASCONCELOS GURGEL<sup>2</sup>, HÉBEL CAVALCANTI GALVÃO<sup>3</sup>, ROSEANA DE ALMEIDA FREITAS<sup>3</sup>

1. Cirurgião-Dentista, Mestrando em Patologia Oral – Universidade Federal do Rio Grande do Norte; 2. Professor Doutor Adjunto de Periodontia – Universidade Federal do Rio Grande do Norte; 3. Professora Doutora Titular de Patologia Oral – Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

\* Programa de Pós-Graduação em Patologia Oral. Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN. Av. Salgado Filho, 1787, Lagoa Nova, Natal, Brasil. CEP: 59056-000. [leorikp@gmail.com](mailto:leorikp@gmail.com)

Recebido em 19/06/2015. Aceito para publicação em 25/08/2015

### RESUMO

A Diabetes *mellitus* representa um grupo de desordens metabólicas clinicamente e geneticamente heterogêneo que apresenta como característica em comum, a hiperglicemia. A hiperglicemia pode ser resultado de uma deficiência na produção de insulina produzida pelas células do pâncreas e/ou a resistência da ação da insulina pelos tecidos corporais. Esta doença crônica tem sido um assunto de interesse na inter-relação entre condição sistêmica e saúde oral. A diabetes é uma das mais bem documentadas condições que estão intimamente ligadas às doenças periodontais, podendo alterar o início, progressão e resposta aos tratamentos das mesmas, bem como existem evidências de que a falta de controle da doença periodontal pode prejudicar o controle metabólico da diabetes mellitus. O objetivo deste trabalho é apresentar uma revisão de literatura sobre a inter-relação entre diabetes *mellitus* e a doença periodontal.

**PALAVRAS-CHAVE:** Diabetes *mellitus*, doenças periodontais, fisiopatologia.

### ABSTRACT

Diabetes mellitus is a group of metabolic disorders clinically and genetically heterogeneous as presenting feature in common, hyperglycemia. Hyperglycemia can result from a deficiency in insulin production, produced by cells of the pancreas and / or resistance of insulin action by body tissues. This chronic disease has been a subject of interest in the interrelationship between systemic and oral health condition. Diabetes is one of the most well-documented conditions that are closely linked to periodontal disease, may alter the initiation, progression and response to treatment of the same, and there is evidence that

the lack of control of periodontal disease may impair the metabolic control of diabetes mellitus. The objective of this paper is to present a review of literature on the interrelationship between diabetes mellitus and periodontal disease.

**KEYWORDS:** Diabetes *mellitus*, periodontal diseases, physiopathology.

### 1. INTRODUÇÃO

A Diabetes *mellitus* (DM) está associada à deficiência relativa ou absoluta de insulina, promovendo alterações no metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas, e por alterações microvasculares específicas, macrovasculares e neuropáticas<sup>1,2</sup>. A insulina é o hormônio regulador primário para a homeostasia da glicose e sua produção e secreção estão diretamente relacionados com a ingestão de alimentos, permitindo que a glicose do sangue entre para os tecidos alvo onde será utilizada para produção de energia<sup>2,3</sup>.

A prevalência da DM está aumentando rapidamente em todo o mundo; atualmente, estima-se que haja 382 milhões de portadores e, este número deve chegar a 592 milhões em 2035 acometendo principalmente países em desenvolvimento<sup>6</sup>. Segundo a FID (Federação Internacional de Diabetes), há 13,4 milhões de diabéticos no Brasil (tipo 1 e 2). Assim, o país ocupa o quarto lugar no mundo em número de casos, ficando atrás apenas da China, Índia e Estados Unidos, respectivamente. Trata-se, portanto, de um número alarmante, já que a estimativa era de que teríamos cerca de 12,7 milhões de brasileiros diabéticos somente em 2030<sup>7</sup>.

A doença periodontal (DP) é uma doença inflamatória crônica dos tecidos que suportam os dentes e os conecta aos ossos maxilares. Embora seja iniciada e man-

tida por infecções bacterianas mistas predominantemente gram-negativas, o surgimento e progressão da doença é um resultado da resposta inflamatória do hospedeiro. A DP é caracterizada por inflamação gengival, formação de bolsa periodontal, perda do tecido conjuntivo de inserção e reabsorção do osso alveolar o que resulta em perda dentária<sup>4</sup>.

Diabetes mellitus e Doença Periodontal são duas doenças crônicas relativamente comuns que estão emergindo como uma epidemia global, cujas complicações apresentam um impacto significativo na qualidade de vida, longevidade e gastos com a saúde. Claro está que se tornam cada vez mais necessárias ações em promoção de saúde para que seja possível entrar de vez na era preventiva das doenças que é a forma mais eficaz de combater à essas morbidades.

Ambas as condições podem produzir incapacidade e especialistas têm assumido que estas doenças estão ligadas biologicamente. A presumida ligação entre diabetes e periodontite é considerada um suporte para o aumento susceptível de pessoas com DM e muitos tipos de infecções<sup>5</sup>. Tendo em vista a importância do tema para a prática clínica, apresentamos aqui uma sucinta revisão de literatura para melhor compreender a inter-relação entre diabetes mellitus e a doença periodontal.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente artigo baseou-se em uma revisão bibliográfica, descritiva, qualitativa, que teve como fonte de pesquisa filtragem nos sites de busca Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e NCBI Pubmed, além de livros do acervo da Biblioteca da Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN, para a escolha das fontes de pesquisa. Foram utilizados, para realização do mesmo os seguintes descritores: doença periodontal, diabetes mellitus, diabetes, fisiopatologia, e tratamento periodontal, sendo os critérios de inclusão dos artigos foram àqueles publicados no período de 2005 a 2014, relacionados às palavras-chave. Ao final do levantamento bibliográfico, foram efetivamente utilizadas 18 referências, selecionadas conforme a qualidade e relevância com o tema proposto.

## 3. DESENVOLVIMENTO

### Patogênese da Diabetes Mellitus e Doença Periodontal

Dois tipos principais de DM diferem no que diz respeito à fisiopatologia: DM tipo 1 (DM1), uma doença autoimune que leva à destruição de células pancreáticas e, assim, a perda total da secreção de insulina; e DM tipo 2 (DM2), que está relacionada à resistência periférica à insulina<sup>2,8</sup>. Todas as formas de DM estão associadas com hiperglicemia, hiperlipidemia e complicações

associadas. As cinco grandes complicações “clássicas” da diabetes incluem microangiopatia, nefropatia, neuropatia, doenças cardiovasculares, e retardo na cicatrização de feridas. A periodontite foi reconhecida como a sexta complicação associada com diabetes<sup>5,8</sup>.

A patogênese da Doença Periodontal é complexa, pois deriva da iniciação e manutenção do processo inflamatório pela abundante microbiota e seus inúmeros produtos bacterianos. A resposta do hospedeiro em frente a esta infecção medeia uma complexa cascata de destruição tecidual. Os fatores adicionais que contribuem para a iniciação e progressão da DP incluem algumas doenças sistêmicas, especialmente o DM, que pode agravar a resposta do hospedeiro frente a fatores microbianos locais levando a uma destruição periodontal intensa<sup>9</sup>.

A maioria dos estudos clínicos e epidemiológicos trazem evidências que demonstram que os indivíduos com Diabetes (tipo 1 e tipo 2) tendem a ter uma maior prevalência, progressão e formas mais graves de periodontite quando comparados com indivíduos não-diabéticos<sup>9,10</sup>. Tradicionalmente, as pesquisas sobre a relação entre diabetes e periodontite se concentram em alterações vasculares nos tecidos periodontais (microangiopatia gengival), hipofunção de granulócitos, aumento da produção da collagenase gengival e redução da produção de colágeno, além de alterações na microbiota oral<sup>10</sup>.

Embora providenciem informações úteis sobre alterações locais, esses estudos não refletem sobre as possíveis relações sistêmicas primárias entre a DM e a DP. No entanto, a evidência poderia ser reforçada por estudos futuros que incluam as seguintes características: **a)** estudos randomizados multicêntricos; **b)** desenvolvimento de grandes grupos para avaliar as complicações macro e microvasculares do diabetes na doença periodontal; **c)** inclusão de populações com diferentes características, tais como excesso de peso e populações obesas; **d)** tipo de diabetes e tempo de evolução da doença associada com a extensão e severidade da DP; **e)** definir padrões dos resultados do tratamento periodontal que caracterizem a terapia periodontal bem sucedida; **f)** obter informações sobre estado nutricional, qualidade de vida e fatores socioeconômicos.

### Efeitos da Diabetes no Periodonto

A DM induz alterações na função da resposta imune celular produzindo uma sobre-regulação de citocinas pró-inflamatórias provenientes de monócitos e leucócitos polimorfonucleares (PNM), além de sub-regulação de fatores de crescimento provenientes de macrófagos<sup>11</sup>. Essas alterações predispõem à inflamação crônica, destruição tissular progressiva e redução da capacidade de reparo tecidual. Somado a esses fatores, os tecidos periodontais também sofrem injúrias constantes a partir de

endotoxinas bacterianas advindas do biofilme dental, o que potencializa os efeitos pró-inflamatórios. Pacientes com DM apresentam elevados níveis de IL-6, IL-1 e TNF- como resposta à irritação crônica gerada pelo biofilme dental<sup>11</sup>. Além disso, os pacientes diabéticos estão mais propensos à hiperglicemia e hiperlipidemia, o que parecem ser fatores importantes que induzem alterações na resposta celular do sistema imunológico, resultando em maior deterioração periodontal nesses pacientes<sup>10-11</sup>.

Por outro lado, Popescu *et al.* (2013) avaliaram histopatologicamente 68 espécimes gengivais de pacientes com DM e verificaram alterações microscópicas significativas nesses tecidos, principalmente: acantose do epitélio gengival, exocitose, áreas de ulceração superficiais recobertas por membrana fibrinopurulenta e detritos de eritrócitos, além de microalterações vasculares. Os autores acreditam que essas alterações no tecido gengival são causadas não somente pela reação inflamatória local, como também pela alteração da composição do biofilme dental nesses pacientes, uma vez que estudos anteriores demonstram uma importante colonização por *Porphyromon asgingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* e *Campylobacter* em pacientes com DM<sup>9</sup>.

Todavia, uma das limitações das pesquisas atuais acerca da interferência do DM na microbiota periodontal é o estudo isolado de patógenos periodontais específicos em detrimento do microbioma oral e periodontal.

Outro fato importante é o papel do estresse oxidativo causado pela hiperglicemia na modulação da DP. A hiperglicemia aumenta o estresse oxidativo nos tecidos periodontais e estudos clínicos e experimentais demonstraram que a periodontite promove estresse oxidativo sistêmico<sup>1</sup>. Os resultados de experiências com modelos animais indicam que o uso de micronutrientes antioxidantes reduz a inflamação periodontal e a perda de osso que é reforçada pela DM<sup>12</sup>.

### **Associação entre Diabetes e Doença Periodontal**

Segundo Salvi *et al.* (2008) de todos os pacientes com diabetes, 85-90% são diagnosticados com DM tipo 2 e tais indivíduos apresentam níveis séricos elevados de prostaglandinas. Embora o nível de controle glicêmico desempenhe um papel central em relação ao estado periodontal, a combinação da DM com fatores de risco para a doença periodontal, tais como fumo ou polimorfismos genéticos, podem conferir riscos cumulativos ainda não elucidados<sup>13</sup>.

A doença periodontal está associada com mau controle glicêmico e complicações relacionadas a DM, pois, indivíduos com diabetes não controlada mostram um aumento na amplitude e da gravidade da doença periodontal, no entanto, é inconclusivo que a terapia perio-

dontal, com ou sem o uso de antibióticos resulta em melhorias de controle glicêmico e de marcadores de inflamação sistêmica em pacientes diabéticos<sup>13</sup>.

O aumento da severidade da doença periodontal em DM pode indicar uma alteração na composição dos tecidos periodontais, resultando mais frequentemente destruição do tecido periodontal que também é afetada por mau estado metabólico, por outro lado, infecções periodontais por anaeróbios possivelmente influenciam a falta de controle glicêmico e parecem aumentar o risco de complicações da diabetes<sup>14,17</sup>. Há alguma evidência de melhoria no controle metabólico em pacientes com diabetes, após o tratamento da doença periodontal, sugerida em meta-análise realizada por Simpson *et al.* (2010) e Stanko & Holla. (2014)<sup>4,15</sup>.

Amiri *et al.* (2014) avaliaram 84 pacientes com retinopatia diabética (DR) e 129 sem DR e 73 pacientes sem diabetes e encontraram associação estatisticamente significativa e uma provável relação entre DM tipo 2 com complicação microvascular da retina e doença periodontal, e uma tendência para os diabéticos apresentarem maior gravidade da doença periodontal em relação aos não diabéticos<sup>14</sup>.

Kakade *et al.* (2014) avaliaram os parâmetros periodontais de 22 pacientes com DM tipo 1 e 44 pacientes sem diabetes. Os autores relataram que o número médio de sítios com sangramento, número de bolsas periodontais e número de perda de inserção clínica foram todos significativamente mais encontrados em casos de DM tipo 1 do que nos controles. O estudo fornece evidências que as pessoas com DM tipo I mellitus têm um maior risco de doença gengival e periodontal<sup>16</sup>.

Um estudo avaliando a condição periodontal de 80 indivíduos com DM tipo 2 e 78 indivíduos saudáveis revelou que os pacientes diabéticos mostraram uma porcentagem significativamente menor de superfícies de placa positiva, com um aumento significativo no número e porcentagem de sítios com perda de inserção clínica (3 milímetros) em comparação aos controles. Houve uma correlação significativa entre a duração da DM e a gravidade da perda de inserção periodontal. O estudo concluiu que pacientes com DM tipo 2 possuíam maior risco de apresentar formas graves de doença periodontal em comparação com indivíduos não-diabéticos. Os resultados destacam a necessidade do acompanhamento frequente da condição periodontal em pacientes diagnosticados com DM tipo 2<sup>18</sup>.

Pranckeviciene *et al.* (2014)<sup>5</sup> realizaram estudo randomizado comparando os parâmetros periodontais de 179 pacientes com DM tipo 1 e 89 pacientes com DM tipo 2. O controle metabólico da DM em todos os casos foi determinado pelos valores da Hemoglobina Glicada. Todos os parâmetros periodontais avaliados foram significativamente mais graves entre os pacientes com DM tipo 2. Os autores concluíram que a DP está relacionada

ao tipo de DM sendo mais pronunciada em pacientes com DM tipo 2.

Regimes de abordagens periodontais preventivas em pacientes diabéticos devem ser realizados de maneira sistemática e persistente, de modo a eliminar o dano periodontal. Essa abordagem necessita ser dinâmica e multidisciplinar com ações integradas principalmente entre o clínico geral, endocrinologista e o periodontista.

#### 4. CONCLUSÃO

Há uma forte evidência para a associação entre a DM e a DP. A DM aumenta o risco e a severidade da DP. Mecanismos biologicamente plausíveis têm sido demonstrados em abundância. O impacto da DP no controle glicêmico de pacientes com DM e os mecanismos através dos quais isso ocorre ainda não foram completamente esclarecidos. Contudo, é possível que a DP possa funcionar como um acelerador da resistência à insulina, e esta via pode levar ao agravamento do controle glicêmico. Há evidências emergentes de que o tratamento periodontal melhora o controle glicêmico de paciente com DM tipo 2, isto é, o controle da infecção periodontal parece ser importante não somente para a saúde oral, mas pode também melhorar os resultados da saúde de pacientes com DM. Contudo, mais estudos são necessários para tornar claro esse aspecto da relação bidirecional entre doença periodontal e a diabetes *mellitus*.

#### REFERÊNCIAS

- [1]. Pendyala G, Thomas B, Joshi S. Periodontitis, diabetes mellitus, and the lopsided redox balance: A unifying axis. *J Indian SocPeriodontol* 2013 May; 17(3):338-44.
- [2]. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. *Patologia – Bases Patológicas das Doenças*. 6ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.
- [3]. American Diabetes Association. Position Statement. Diagnosis and Classification of diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2006 Jan; 29(1):S43-8.
- [4]. Stanko P, Holla LI. Bidirectional association between diabetes mellitus and inflammatory periodontal disease. *Biomed Pap Med FacUnivPalacky Olomouc Czech Repub* 2014 Jan; 158(1):35-8.
- [5]. Pranckeviciene A, Siudikiene J, Ostrauskas R, Machiulskiene V. Severity of periodontal disease in adult patients with diabetes mellitus in relation to the type of diabetes. *Biomed Pap Med FacUnivPalacky Olomouc Czech Repub* 2014 Jan; 158(1):117-23.
- [6]. Magee MJ, Kempker RR, Kipiane AM., et al. Diabetes Mellitus, Smoking Status, and Rate of Sputum Culture Conversion in Patients with Multi-drug-Resistant Tuberculosis: A Cohort Study from the Country of Georgia. *PLoS One* 2014 Apr; 15(9):1-9.
- [7]. Alves C, Andion J, Brandão M, Menezes R. Mecanismos patogênicos da doença periodontal associada ao diabetes melito. *ArqBrasEndocrinolMetab* 2007 Oct; 51(7):1050-57.
- [8]. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2007. *Diabetes Care* 2007 Jan;30(1):S4-S41.
- [9]. Popescu MR, Nitu M, Dragomir L, Olteanu M, Olteanu M. Histological changes of gingival epithelium in diabetic patients with periodontal disease. *Rom J MorpholEmbryol* 2013 Dec; 54(4):1093-6.
- [10]. Gurav A, Jadhav V. Periodontitis and risk of diabetes. *J Diabetes* 2011 Mar; 3(1):21-8.
- [11]. Longo PL, Artese HPC, Rabelo MS., et al. Serum levels of inflammatory markers in type 2 diabetes patients with chronic periodontitis. *J Appl Oral Sci* 2014 Apr; 22(2):103-8.
- [12]. Chapple ILC, Genco R., et al. Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol* 2013 Apr; 84(4):106-12.
- [13]. Salvi GE, Carollo-Bittel B, Lang NP. Effects of diabetes mellitus on periodontal and peri-implant conditions: update on associations and risks. *J Clin Periodontol* 2008 Sep; 35(8):398-409.
- [14]. Amiri AA, Maboudi A, Bahar A, Farokhfah A, Daneshvar F, Khoshgoeian HR, Nasohi M, Khalilian A. Relationship between Type 2 Diabetic Retinopathy and Periodontal Disease in Iranian Adults. *N Am J Med Sci* 2014 Mar; 6(3):139-44.
- [15]. Simpson TC, Needleman I, Wild SH, Moles DR, Mills EJ. Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 May; 12(5):CD004714.
- [16]. Kakade SP, Shetiya SH, Kakodkar P, Shirahatti RV, Agrawal D. Periodontal status of type I diabetics compared to non-diabetic participants: a preliminary study. *Ceylon Med J* 2014 Mar; 59(1):19-20.
- [17]. Telgi RL, Tandon V, Tangade PS, Tihth A, Kumar S, Yadav V. Efficacy of nonsurgical periodontal therapy on glycaemic control in type II diabetic patients: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontal Implant Sci* 2013 Aug;43(4):117-82.
- [18]. Al-Khabbaz AK. Type 2 diabetes mellitus and periodontal disease severity. *Oral Health Prev Dent* 2014 Jan; 12(1):77-82.

