

## Doença periodontal em pacientes com Diabetes *Mellitus*: influência de polimorfismos genéticos?

Rafael Nepomuceno OLIVEIRA<sup>a</sup>, Sâmia Cruz Tfaile CORBI<sup>b</sup>, Alliny de Souza BASTOS<sup>b</sup>,  
Silvana Regina Perez ORRICO<sup>c</sup>, Raquel Mantuaneli SCAREL-CAMINAGA<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Graduando em Odontologia, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem,  
UFC – Universidade Federal do Ceará, 60430-350 Fortaleza - CE, Brasil

<sup>b</sup>Doutorandas em Odontologia, Área de Periodontia, Faculdade de Odontologia,  
UNESP – Univ Estadual Paulista, 14801-903 Araraquara - SP, Brasil

<sup>c</sup>Departamento de Diagnóstico e Cirurgia, Faculdade de Odontologia,  
UNESP – Univ Estadual Paulista, 14801-903 Araraquara - SP, Brasil

<sup>d</sup>Departamento de Morfologia, Faculdade de Odontologia, UNESP – Univ Estadual Paulista,  
14801-903 Araraquara - SP, Brasil

Oliveira RN, Corbi SCT, Bastos AS, Orrico SRP, Scarel-Caminaga RM. Periodontal disease in patients with Diabetes *Mellitus*: influence of genetic polymorphisms? Rev Odontol UNESP. 2011; 40(4): 187-194.

### Resumo

Nos últimos anos, evidenciou-se que, em muitas patologias, há fatores que não causam diretamente a doença, mas podem modificá-la, tornando o quadro clínico mais grave e a progressão mais rápida. Observa-se um número crescente de estudos investigando a relação entre Diabetes *Mellitus* (DM) e Doença Periodontal (DP), com alguns enfoques sobre a influência de fatores genéticos nesse processo. Existem polimorfismos genéticos cuja expressão está associada a fatores de risco. Portanto, para que as variantes genéticas afetem a severidade da doença ou a incidência de forma significativa, os polimorfismos genéticos devem agir cumulativamente ou pela interação com outros fatores, como a presença do diabetes. O objetivo deste estudo foi verificar, por meio de revisão sistemática da literatura, a influência de polimorfismos genéticos no perfil inflamatório da DP em pacientes com diabetes. Foram utilizadas as bases de dados BIREME e PubMed com os termos *Periodontitis* ou *Periodontal disease*, *Polymorphism* e *Diabetes Mellitus*. Realizando-se um refinamento na pesquisa bibliográfica, foram selecionados cinco referências que relacionavam DP crônica com DM e polimorfismos em genes de citocinas, especialmente Interleucina 1 (*IL1*) e *IL6*. Estudos associaram a presença de polimorfismos em pacientes portadores de diabetes à maior concentração de citocinas pró-inflamatórias no fluido gengival, quando comparados a pacientes sem diabetes. Conclui-se que, para confirmar essa associação, é necessária a realização de estudos longitudinais, investigando um maior número de genes para compreender melhor as relações causa-efeito entre polimorfismos genéticos, DM e DP.

**Palavras-chave:** Periodontite; diabetes *mellitus*; polimorfismo genético.

### Abstract

Currently it is clear that there are several factors that can act as modifiers of diseases, without causing them directly, but having the potential to make these conditions to progress faster and more severe. There is a growing number of studies investigating the relationship between Diabetes *Mellitus* (DM) and *Periodontal Disease* (PD), including some studies focusing on the influence of genetic factors in this process. The aim of this study was to verify through a literature review, the influence of genetic polymorphisms in the development of PD in patients with DM. PubMed and BIREME were used as databases and the terms *Periodontitis* or *Periodontal Disease*, *Polymorphism*, *Diabetes Mellitus* were searched. After a refinement in the literature, five studies were selected and they were related to chronic PD with DM and polymorphisms in cytokine genes, especially interleukin 1 (*IL1*) e *IL6*. Polymorphisms were associated with a higher concentration of pro-inflammatory cytokines in the gingival crevicular fluid of diabetic patients when compared to non-diabetic. In conclusion, it is necessary to confirm this association with longitudinal studies that must investigate a larger number of cytokine genes in order to understand the cause-effect relationship between genetic polymorphisms, DM and PD.

**Keywords:** Periodontitis; diabetes *mellitus*; genetic polymorphism.

## INTRODUÇÃO

A Doença Periodontal (DP) é uma doença de caráter infeccioso/inflamatório caracterizada pela ocorrência de amplificação de eventos celulares e bioquímicos, que conduzem finalmente à destruição do ligamento periodontal e à reabsorção óssea alveolar<sup>1</sup>. É considerada uma doença complexa, multifatorial, assim como a doença de Alzheimer e as doenças cardiovasculares<sup>2</sup>. Geralmente, essas doenças são de natureza crônica, com progressão lenta, podendo variar na gravidade dos sintomas<sup>3</sup>.

*Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e *Treponema denticola* são microrganismos periodontopatogênicos que se acumulam na região do sulco gengival e produzem lipopolissacarídeos (LPS), os quais induzem uma resposta inflamatória, sendo, portanto, agentes etiológicos primários no desenvolvimento da DP<sup>4</sup>.

A função primordial da cascata inflamatória é proteger o organismo contra agentes estranhos; porém, quando a resposta imune não é suficiente para eliminar os microrganismos invasores, a persistência de mediadores inflamatórios pode levar a injúrias ao tecido, com consequente formação de bolsa periodontal, perda de tecido conjuntivo, destruição do ligamento periodontal e reabsorção de osso alveolar, culminando com a perda do elemento dentário<sup>1</sup>.

Existem, entretanto, outros fatores que podem ter um papel importante na etiologia da DP, provocando alterações na resposta do hospedeiro. Esses fatores incluem algumas alterações sistêmicas, como o Diabetes Mellitus (DM)<sup>5</sup>, e a influência genética, como os polimorfismos genéticos<sup>2,3,5</sup>.

Polimorfismos genéticos são formas variantes (alelos) de um locus específico do cromossomo, que coexistem naturalmente na população humana, sendo, portanto, variações normais. Os polimorfismos surgem como resultado de mutações, inserções ou deleções de bases nucleotídicas, podendo gerar uma proteína não funcional ou influenciar a expressão da referida proteína. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática da literatura para identificar estudos que avaliam a influência de polimorfismos em genes de citocinas associadas à periodontite crônica em pacientes com DM.

## MATERIAL E MÉTODO

As referências bibliográficas foram encontradas por meio de pesquisa nas bases de dados BIREME e PubMed, realizada em fevereiro de 2011. Para avaliação da associação entre DP, DM e polimorfismo genético, foram utilizados os seguintes termos para busca bibliográfica: *Periodontitis* ou *Periodontal disease*, *Polymorphism*, *Diabetes Mellitus*, tendo sido encontrados 19 artigos no PubMed e 16 no BIREME.

A avaliação dos títulos e dos resumos (*abstracts*) identificados na busca inicial foi feita por dois pesquisadores (RN e SCTC) de forma independente. Realizando-se um refinamento na pesquisa bibliográfica, como critérios de inclusão, foram selecionadas publicações nos idiomas português, inglês e espanhol que

relacionavam DP com DM e polimorfismos em genes de citocinas. Somente estudos envolvendo pacientes com periodontite crônica foram considerados, já que a periodontite agressiva é caracterizada por ter, entre outras características, uma influência genética de agregação familiar típica, que, no caso desta revisão bibliográfica, poderia se comportar como um fator de confusão. Além da periodontite agressiva, também foram excluídos estudos realizados em modelos animais.

Em vista da dificuldade de abordar nesta revisão sistemática a grande quantidade de genes de citocinas que foram alvo de estudos anteriores, como verificado na busca inicial (*IL1*, *IL4*, *IL6*, *IL8*, *IL10*, *IL18*, *Fator de Necrose Tumoral tipo Alfa - TNFA*), foram selecionados somente artigos que abordassem polimorfismos nos genes Interleucina 1 (*IL1*) e *IL6* em relação ao diabetes e à DP (separadamente). A escolha por esses genes foi pela maior frequência de estudos encontrados na literatura abordando DP e DM simultaneamente, atendendo, assim, a prerrogativa desta revisão.

Obedecendo-se rigorosamente os critérios de inclusão e exclusão, 5 artigos se enquadraram nesses critérios e foram selecionados (Tabela 1).

## REVISÃO DA LITERATURA

### 1. Influência dos Polimorfismos Genéticos

Na DP, assim como em outras doenças complexas como o DM, fatores genéticos e ambientais exercem um papel essencial na patogênese<sup>6</sup>. Uma característica importante das doenças complexas é o fato de serem poligênicas, ou seja, inúmeros genes estão envolvidos na suscetibilidade e na gravidade da doença, cada qual garantindo uma pequena contribuição. Isso contrasta com as doenças mendelianas simples, nas quais a alteração de um só gene determina o fenótipo da doença<sup>3,7,8</sup>. Para revelar as influências genéticas e ambientais em uma dada doença, são realizados estudos investigando gêmeos monozigóticos (MZ - gerados a partir da divisão de um único zigoto) e dizigóticos (DZ - gerados a partir de zigotos independentes). Gêmeos MZ, além dos genes completamente compartilhados, quando criados juntos, têm também influências ambientais muito similares. Nos estudos envolvendo pares de gêmeos, é avaliado se uma característica (inclusive uma doença) ocorre em ambos os gêmeos (concordância) ou em somente um deles (discordância). Quanto maior a frequência da mesma característica em ambos os membros dos pares MZ, em comparação aos DZ, maior a probabilidade de que a característica tenha um componente genético<sup>9</sup>. Os resultados de estudos em famílias e em gêmeos indicam que há herança genética para suscetibilidade à DP<sup>2,5</sup>. Comparando-se gêmeos MZ e DZ, foi observada maior concordância da ocorrência da DP entre os gêmeos MZ criados juntos do que a encontrada nos gêmeos DZ, significando que o fator genético tem forte contribuição para o acometimento da doença<sup>6</sup>. Os autores estimaram que a DP crônica possui aproximadamente 50% de hereditariedade, mesmo após ajustes para variáveis comportamentais<sup>6</sup>.

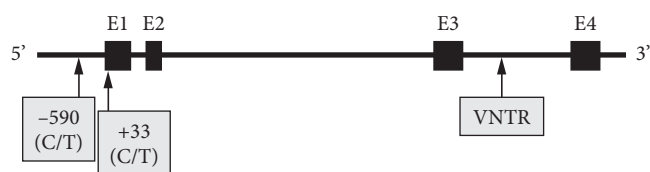
**Tabela 1.** Estudos que associam polimorfismos em *Interleucina 1* e *IL6* com doença periodontal em pacientes com Diabetes *Mellitus*

Referência	Nº de pacientes	Etnia	Polimorfismo	Relação com DP e DM
Guzman et al. <sup>41</sup> (2003)	100 com DM 60 com DP	Mista <sup>a</sup>	<i>IL1A</i> (+4845)	-
			<i>IL1B</i> (+3954)	+
			<i>IL1B</i> (-511)	+
			<i>IL1RN</i> (+2018)	-
Struch et al. <sup>42</sup> (2008)	110 com DM tipo 2 42,7% com SS 24,2% com PS ≥ 4mm 1437 sem DM	Pomeranianos	<i>IL1B</i> (+3954)	+
			<i>IL1B</i> (-511)	-
			<i>IL1A</i> (-889)	+
López et al. <sup>49</sup> (2009)	112 com DM tipo 2 e DP 224 com DP 208 sem DM e DP	Chilenos (não indígenas)	<i>IL1A</i> (-889)	-
			<i>IL1B</i> (+3954)	-
			<i>IL1B</i> (-511)	-
Raunio et al. <sup>31</sup> (2009)	80 com DM tipo 1 68,2% com SS 12,5% com PS ≥ 4mm 178 sem DM	Caucasianos (Finlândia)	<i>IL6</i> (-174)	+
			<i>TNFA</i> (-308)	-
			<i>IL10</i> (-1082)	-
			<i>IL1A</i> (-889)	-
			<i>IL1B</i> (+3954)	-
Xiao et al. <sup>39</sup> (2009)	110 com DM tipo 2 e DP 159 com DP 88 com DM tipo 2 135 sem DM e DP	Chineses	<i>IL6</i> (-174)	-
			<i>IL6</i> (-572)	+ <sup>b</sup>
			<i>IL6</i> (-597)	-

DM = Diabetes *Mellitus*. DP = Doença periodontal. SS = Sangramento à sondagem. PS = Profundidade de sondagem. ± = Associação encontrada. = Associação não encontrada.<sup>a</sup>População formada por: hispânicos, afro-americanos, caribenhos, caucasianos, asiáticos e médio-orientais. <sup>b</sup>O polimorfismo *IL6* (-572) mostrou-se um fator de proteção para DP em pacientes com DM.

Nota-se uma tendência mundial em identificar marcadores genéticos de suscetibilidade à DP e à DM, principalmente focando-se em genes relacionados ao sistema imunoinflamatório, particularmente das citocinas. Citocinas são pequenas proteínas secretadas por células de defesa, importantes na regulação imune e comprovadamente relacionadas ao processo de inflamação periodontal e sistêmica<sup>10,11</sup>. Estudos relatam que variações alélicas, como os polimorfismos em genes que codificam citocinas, podem afetar a suscetibilidade e a progressão da DP<sup>1,7,11-13</sup>, assim como elevar o risco de desenvolver diabetes<sup>14,15</sup>.

O tipo mais comum de polimorfismo encontrado é o de base única (*single nucleotide polymorphism*, SNP), como, por exemplo, o polimorfismo -590(C/T) no gene *IL4*. Este representa um SNP bialélico, ou seja, enquanto alguns indivíduos possuem o nucleotídeo C (citosina), outros possuem o nucleotídeo T (timina) na posição -590 do gene *IL4*. Essa posição significa o lugar no gene (*locus*) onde tal variação natural entre os indivíduos ocorre; portanto, há 590 nucleotídeos (ou pares de bases) antes do nucleotídeo que marca o início do sítio de transcrição do gene. Essa região é chamada de promotor e os nucleotídeos nela compreendidos recebem o sinal negativo. A partir do primeiro nucleotídeo desse gene que é transcrito em RNA mensageiro, utiliza-se o sinal positivo. As regiões dos genes que compreendem nucleotídeos que são transcritos são chamadas exons (E) (Figura 1). Em seguida, tais transcritos são traduzidos na proteína correspondente ao gene. Apesar de receberem o sinal positivo, também há regiões entre um exon e outro, chamadas introns, cujos nucleotídeos não contribuem com a formação da proteína<sup>9</sup>.

**Figura 1.** Gene *IL4* com a localização dos polimorfismos, modificado de Kantarci et al.<sup>16</sup> (2003).

Existem cerca de 14 milhões de SNPs distribuídos no genoma que têm sido investigados em associação a doenças e a metabolismo diferencial de fármacos<sup>17</sup>. É muito importante essa investigação da funcionalidade de um polimorfismo, pois tais variações alélicas podem estar situadas em regiões promotoras do gene e isso pode influenciar a transcrição do mesmo; ou seja, um SNP pode influenciar na produção de maior ou menor quantidade de proteína. Além disso, um SNP também pode estar localizado em exons, de forma que, dependendo do nucleotídeo variante e de sua posição, um determinado aminoácido pode ser alterado para outro, levando à mudança da sequência original da proteína, o que pode comprometer sua função<sup>18</sup>.

### 1.1. Doença periodontal e polimorfismos no gene *IL1*

A IL-1 é uma citocina pró-inflamatória<sup>2</sup> responsável por estimular a produção de prostaglandinas (por exemplo, PGE2), metaloproteinases de matriz (MMPs), além de outras citocinas pró-inflamatórias. Prostaglandinas afetam o metabolismo ósseo levando à destruição desse tecido e MMPs induzem à destruição do tecido conjuntivo. Além disso, a IL-1 facilita a degranulação de neutrófilos, o que inibe a síntese de colágeno<sup>7,8</sup>.

Tem sido demonstrado que, em certos indivíduos, essas atividades biológicas da IL-1 podem coincidir com os eventos críticos de perda de inserção e reabsorção óssea que ocorrem durante a DP, como resultado de uma resposta imunoinflamatória mais exacerbada do hospedeiro em resposta à infecção microbiana<sup>7</sup>.

Alguns estudos têm indicado que variações alélicas no agrupamento (*cluster*) do gene *IL1*, localizado no braço longo do cromossomo 2<sup>10</sup>, que consiste no conjunto de genes *IL1A*, *IL1B* e *IL1RN*, podem influenciar na suscetibilidade e na progressão da DP<sup>11,19,20</sup>. Os genes *IL1A* e *IL1B* codificam as proteínas pró-inflamatórias IL-1 $\alpha$  e IL-1 $\beta$ , respectivamente, enquanto o terceiro gene *IL1RN* codifica a proteína IL-1ra, que interage com os receptores de IL-1, mas não estimula a sinalização intracelular, pois age como um antagonista do receptor, inibindo a atividade de IL-1 $\alpha$  e IL-1 $\beta$ <sup>8,20,21</sup>.

Existem quatro polimorfismos nos genes *IL1A* e *IL1B* que são muito investigados quanto à sua relação com DP<sup>2</sup>. Dois desses polimorfismos encontram-se no gene *IL1B*, um na região promotora na posição -511(C/T) e outro localizado no exon, na posição +3953 (atualmente referenciado como +3954(C/T))<sup>19</sup>. No gene *IL1A*, o polimorfismo na posição -889 da região promotora é 99% concordante com o polimorfismo na posição +4845(C/T)<sup>7,8</sup>.

Além desses SNPs, tem sido estudado um polimorfismo do tipo VNTR (*Variable Number of Tandem Repeats* - repetição de número variável em *tandem*) no segundo intron do gene *IL1RN*. Os VNTRs são constituídos de 9 a 100 pares de bases repetidos sequencialmente em *loci* cromossômicos que exibem enorme variabilidade. O polimorfismo no gene *IL1RN* faz com que menor quantidade da proteína IL-1ra seja produzida, aumentando a atividade das citocinas pró-inflamatórias IL-1 $\alpha$  e IL-1 $\beta$ <sup>2,22</sup>.

O alelo 1 do polimorfismo -889 no gene *IL1A* foi relacionado com a DP em caucasianos e brasileiros<sup>23,24</sup>. Quanto ao gene *IL1B*, o polimorfismo +3954 foi associado com a DP em diversas populações, como dravidianos, caucasianos, brasileiros e indianos, mas não em europeus e japoneses<sup>4,10,11,19,20,24,25</sup>, enquanto o polimorfismo -511 mostrou associação com brasileiros negros e mulatos<sup>21</sup>. O polimorfismo VNTR no gene *IL1RN* apresentou associação positiva com DP em brasileiros e turcos<sup>21,22</sup>.

## 1.2. Doença periodontal e polimorfismos no gene *IL6*

A IL-6 é uma citocina sintetizada em resposta a vários estímulos inflamatórios<sup>26,27</sup> e é considerada uma citocina multifuncional com papel importante na resposta imune, na hematopoiese e no metabolismo ósseo<sup>28</sup>. A IL-6 tem-se mostrado fundamental na resposta inflamatória a agentes infecciosos (especialmente bactérias gram-negativas)<sup>1</sup>. A capacidade do indivíduo em produzir níveis mais elevados de IL-6 no periodonto pode ser considerada como predisponente para uma resposta inflamatória exacerbada, característica do dano tecidual<sup>1,29</sup>.

Os polimorfismos na região promotora do gene *IL6* que foram mais estudados nos últimos anos são os SNPs -174(C/G), -572(G/C), -1363(G/T), -6106(A/T) e -1480(C/G), e suas combinações (haplótipos)<sup>26</sup>. Os resultados de alguns

estudos apoiam a hipótese de uma possível associação entre polimorfismos de *IL6*, em especial na posição -174(C/G), e a DP, gerando uma resposta inflamatória mais pronunciada em indianos, caucasianos e brasileiros<sup>1,12,27,29</sup>. É possível que outros SNPs no gene *IL6*, além do -174(C/G), possam estar associados a maiores níveis de sangramento à sondagem e profundidade de sondagem<sup>26</sup>. Porém, sugere-se que o SNP -572(G/C) do gene *IL6* pode ser um dos fatores de proteção associados com menor suscetibilidade à periodontite crônica<sup>30</sup>. Os resultados conflitantes entre diferentes estudos podem ser explicados pelo efeito sinérgico entre os diferentes SNPs<sup>26</sup>.

## 1.3. Diabetes *Mellitus* e polimorfismos no gene *IL1*

Uma reação inflamatória subclínica precede o aparecimento do diabetes tipo 2 e a hiperglicemia é considerada um estado pró-inflamatório que resulta em aumento dos níveis circulantes de citocinas. Isso sugere que a hiperglicemia leva à ativação imune nos pacientes com DM<sup>31</sup>.

As citocinas IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-1ra são proteínas mediadoras potentes da resposta inflamatória e desempenham um importante papel na remodelação tecidual decorrente da inflamação crônica. Assim, os genes que codificam essas citocinas são candidatos importantes a influenciarem a patogênese do diabetes e associados a complicações dessa doença<sup>14</sup>.

Um estudo de Achyut envolvendo uma população indiana mostrou que há um risco significativamente aumentado de desenvolver diabetes tipo 2 (inclusive com complicações) associado à presença do alelo T do polimorfismo -511 no gene *IL1B*, do genótipo 1/2 (e do alelo \*2) no gene *IL1RN*, e do haplótipo T2 formado pelos polimorfismos -511 no gene *IL1B* e no gene *IL1RN*\*2<sup>14</sup>.

Entretanto, nem todos os estudos relatam associação de polimorfismos genéticos no *cluster* do gene *IL1* com o risco aumentado de desenvolver diabetes tipo 2 e suas complicações<sup>32</sup>.

## 1.4. Diabetes *Mellitus* e polimorfismos no gene *IL6*

Além das funções já comentadas da IL-6, esta também apresenta uma importante ação na resposta inflamatória envolvida na fisiopatologia de doenças metabólicas, como o diabetes tipo 2 e a obesidade<sup>33</sup>.

Investigando-se a associação dos polimorfismos -174(G/C), -572(C/G), -597(G/A) e -1363(G/T) no gene *IL6* com o desenvolvimento de diabetes tipo 2 em uma população coreana, demonstrou-se que somente o genótipo GG do SNP -572(C/G) estava associado com níveis séricos aumentados de IL-6 e proteína C reativa, e com o risco aumentado de desenvolver diabetes tipo 2<sup>15</sup>. Uma meta-análise que incluiu 21 estudos envolvendo população caucasiana mostrou associação entre o polimorfismo -174(G/C) no gene *IL6* e o risco aumentado de desenvolver diabetes tipo 2, mas não evidenciou associação do SNP -572(G/C) nesse gene com diabetes tipo 2<sup>34</sup>.

Foi demonstrado que o SNP -174(G/C) no gene *IL6* afeta a resistência à insulina no diabetes tipo 2 e que a presença do alelo C caracteriza o indivíduo como "sensível à insulina" e indivíduos

que não apresentam esse alelo como “não sensíveis à insulina”<sup>35</sup>. Dessa forma, os autores sugerem que esse polimorfismo poderia constituir um marcador genético viável, podendo ser útil no desenvolvimento de estratégias terapêuticas para controlar a resistência à insulina por meio de abordagens farmacogenéticas.

Por outro lado, existem estudos que não comprovam a associação dos polimorfismos -174(G/C) no gene *IL6* e -308(G/A) no gene *TNFA* com risco aumentado de desenvolver diabetes tipo 2 e/ou obesidade em uma população tunisiana<sup>36</sup>. O polimorfismo -174(G/C) no gene *IL6* também não se mostrou significativamente associado com o risco aumentado de desenvolver diabetes tipo 2, como demonstrado em uma meta-análise incluindo 5.383 indivíduos com diabetes tipo 2 e 12.069 indivíduos sem diabetes tipo 2 (considerados controle)<sup>37</sup>.

## 2. A Inter-Relação da Doença Periodontal com Diabetes Mellitus e Polimorfismos nos Genes *IL1* e *IL6*

A premissa para a inter-relação entre DP e DM é a presença de citocinas pró-inflamatórias, bactérias e toxinas na DP que são liberadas localmente no tecido periodontal e adentram na circulação sistêmica, influenciando tecidos e órgãos à distância. Ao mesmo tempo, as citocinas pró-inflamatórias sistemicamente envolvidas no DM infiltram-se nos tecidos periodontais e agravam a condição periodontal, resultando numa relação bidirecional<sup>38,39</sup>. Assim, acredita-se que a associação entre a DP e o DM resulta de dois mecanismos distintos: 1) uma relação causal direta, na qual as complicações do DM agem como modificadores da expressão da DP; 2) ou que a presença de citocinas inflamatórias da DP possam levar a alterações no metabolismo da glicose e de lipídios<sup>40</sup>.

Considerando-se o primeiro mecanismo, a hiperglicemia tem sido estudada quanto ao seu papel na incidência e na prevalência da DP<sup>31,41,42</sup>. Há evidências de que a prevalência e a severidade da DP são maiores em indivíduos com diabetes em comparação a não diabéticos<sup>38-42</sup>. Foi constatado que pacientes com bom controle glicêmico são menos propensos à destruição periodontal<sup>43</sup>. Estudos têm demonstrado que os produtos finais da glicação avançada (AGEs), formada como resultado da hiperglicemia e da hiperlipidemia, podem alterar o fenótipo de tipos celulares específicos por meio de um receptor de alta afinidade da superfície celular (RAGE). Isso pode alterar as funções biológicas do tecido conjuntivo periodontal por meio de interações célula-matriz<sup>44</sup>, além de transformar macrófagos e polimorfonucleares em células hiper-responsivas a bactérias periodontopatogênicas, o que leva a maior secreção de citocinas pró-inflamatórias como IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$ <sup>45</sup>. Em concordância, sugere-se que o diabetes pode promover a DP, pelo aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias<sup>46</sup>.

O segundo mecanismo para associação entre a DP e o DM, de que a DP pode influenciar a condição sistêmica, tem sido objeto de investigações. Um estudo analisou o efeito da infecção periodontal sobre o controle glicêmico e observou que pacientes sistemicamente saudáveis com DP apresentaram níveis sanguíneos de glicose mais altos do que pacientes sem DP<sup>47</sup>. Existem evidências de que a bacteremia e a endotoxemia associadas à

DP podem elevar os níveis séricos de citocinas, como TNF- $\alpha$ , PGE2, IL-1 e IL-6. Sugere-se que o tecido conjuntivo periodontal inflamado atue como reservatório para esses mediadores, o que poderia acarretar em alterações no metabolismo da glicose e dos lipídios, induzindo à resistência insulínica<sup>48</sup>.

Em pacientes portadores de diabetes com DP, polimorfismos nos genes que codificam citocinas podem levar à exacerbação da resposta inflamatória<sup>31,40-42</sup>, sugerindo assim haver associação entre suscetibilidade genética e ambas as doenças<sup>40</sup>.

Em um estudo realizado com 100 pacientes com diabetes, foi avaliado o controle glicêmico e amostras de sangue foram coletadas para genotipagem dos polimorfismos *IL1A*(+4845), *IL1B*(+3954), *IL1B*(-511) e *IL1RN*(+2018). Foi observado que, entre os pacientes portadores de diabetes, somente os polimorfismos (-511) e (+3954) no gene *IL1B* demonstraram uma tendência de associação com a DP e com risco de maior severidade desta na população estudada (Tabela 1)<sup>41</sup>. Em uma população de 1.515 indivíduos da Pomerânia, foi avaliada a relação entre diabetes tipo 2, DP e polimorfismos no gene *IL1*<sup>42</sup>. Foi observado que indivíduos com diabetes tipo 2 que apresentavam o genótipo C/T ou T/T para o polimorfismo -889 no gene *IL1A* tinham um risco aumentado de 2,5 vezes de desenvolver DP (odds ratio [OR] = 2.53; 95% intervalo de confiança [IC] = 1.20-10.9), assim como aqueles com diabetes tipo 2 que apresentavam o genótipo C/T ou T/T para o polimorfismo +3954 no gene *IL1B* tinham um risco aumentado de 3,8 vezes de desenvolver DP (OR = 3.84; 95% IC = 1.20-10.9) (Tabela 1).

Em contrapartida, investigando-se pacientes com diabetes tipo 2 e DP, pacientes somente com DP e indivíduos sem nenhuma dessas doenças, verificou-se que foram significativamente associados com DP o genótipo T/T referente ao polimorfismo -889 no gene *IL1A* (OR = 2.90; 95% IC = 1.20-7.09), T/T do polimorfismo +3954 no gene *IL1B* (OR = 3.54; 95% IC = 1.15-10.85) e C/C do polimorfismo -511 no gene *IL1B* (OR = 2.10; 95% IC = 1.25-3.58)<sup>49</sup>. Porém, nenhuma associação entre DM e polimorfismos dos genes *IL1A*, *IL1B* e *IL1RN* foi encontrada em pacientes com DP (Tabela 1)<sup>49</sup>. Nesse mesmo ano, em 2009, em uma população chinesa com uma ou ambas as doenças (diabetes tipo 2 e DP), juntamente com um grupo completamente saudável, foram investigados polimorfismos do gene *IL6*<sup>39</sup>. Interessantemente, observou-se que o SNP -572 foi um fator de proteção contra o desenvolvimento da DP em pacientes com diabetes tipo 2 (OR = 0.474; 95% IC = 0.279 - 0.808) (Tabela 1).

No único estudo que enfocava o diabetes tipo 1, foram realizados exames clínicos periodontais em 80 pacientes que também tiveram o nível de hemoglobina glicada (HbA1c) mensurado. Vários polimorfismos foram estudados, mas somente o genótipo GG do polimorfismo -174 no gene *IL6* mostrou ser um forte fator de suscetibilidade para DP entre os pacientes com diabetes tipo 1 (Tabela 1)<sup>31</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tanto o DM quanto a DP são doenças multifatoriais, sendo que a carga genética pode atuar cumulativamente ou interagir com

outros fatores de risco influenciando a ocorrência e a severidade de ambas as doenças. Como as frequências dos alelos polimórficos variam entre as diferentes etnias, resultados de associação de polimorfismos genéticos com suscetibilidade a doenças também costumam variar<sup>5,30</sup>. Portanto, após um resultado positivo de associação genética com uma doença, para que este possa ser considerado um marcador genético, é necessário validar tal resultado realizando-se estudos subsequentes com populações maiores e de diferentes etnias. Tais estudos deverão utilizar os mesmos critérios clínicos, o que poderá permitir comparações de resultados e efetivamente esclarecer se um determinado polimorfismo teria poder preditivo para uma doença em uma determinada população ou teria um alcance universal.

## CONCLUSÃO

Apesar de ter sido demonstrada a relação mútua entre diabetes (tipos 1 e 2) e polimorfismos genéticos com DP crônica, conclui-se que é necessária uma investigação mais abrangente para melhor compreender as relações causa-efeito entre diabetes, DP crônica e polimorfismos genéticos. Tais estudos deverão investigar maior número de genes e incluir populações maiores com rigoroso esmero na seleção e na classificação clínica, tanto no que se refere às características periodontais quanto ao controle glicêmico. Assim, além da melhor compreensão das relações causa-efeito, marcadores genéticos para essas doenças (isoladamente ou associadas) poderão ser identificados com confiança.

## REFERÊNCIAS

1. Franch-Chillida F, Nibali L, Madden I, Donos N, Brett P. Association between interleukin-6 polymorphisms and periodontitis in Indian non-smokers. *J Clin Periodontol.* 2010; 37: 137-44. PMID:20653818. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-051X.2009.01501.x>
2. Loos BG, John RP, Laine ML. Identification of genetic risk factors for periodontitis and possible mechanisms of action. *J Clin Periodontol.* 2005; 32 (Suppl 6): 159-79. PMID:16128836. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-051X.2005.00806.x>
3. Covani U, Marconcini S, Giacomelli L, Sivozhelevov V, Barone A, Nicoline C. Bioinformatic prediction of leader genes in human periodontitis. *J Periodontol.* 2008; 79: 1974-83. PMID:18834254. <http://dx.doi.org/10.1902/jop.2008.080062>
4. Kobayashi T, Nagata T, Murakami S, Takashiba S, Kurihara H, Izumi Y, et al. Genetic risk factors for periodontitis in a Japanese population. *J Dent Res.* 2009; 88: 1137-41. PMID:19892918. <http://dx.doi.org/10.1177/0022034509350037>
5. Stabholz A, Soskolne WA, Shapira L. Genetic and environmental risk factors for chronic periodontitis and aggressive periodontitis. *Periodontol* 2000. 2010; 53: 138-53. PMID:20403110. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0757.2010.00340.x>
6. Michalowicz BS, Diehl SR, Gunsolley JC, Sparks BS, Brooks CN, Koertge TE, et al. Evidence of a substantial genetic basis for risk of adult periodontitis. *J Periodontol.* 2000; 71: 1699-707. PMID:11128917. <http://dx.doi.org/10.1902/jop.2000.71.11.1699>
7. Grigoriadou ME, Koutayas SO, Madianos PN, Strub JR. Interleukin-1 as a genetic marker for periodontitis: review of the literature. *Quintessence Int.* 2010; 41: 517-25. PMID:20490394.
8. Greenstein G, Hart TC. A critical assessment of interleukin-1 (IL-1) genotyping when used in a genetic susceptibility test for severe chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2002; 73: 231-47. PMID:11895290. <http://dx.doi.org/10.1902/jop.2002.73.2.231>
9. Pasternak JJ. Uma introdução à genética molecular humana. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2007.
10. Hodge PJ, Riggio MP, Kinane DF. Failure to detect an association with IL1 genotypes in European Caucasians with generalised early onset periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2001; 28: 430-6. PMID:11350506. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-051x.2001.028005430.x>
11. López NJ, Jara L, Valenzuela CY. Association of interleukin-1 polymorphisms with periodontal disease. *J Periodontol.* 2005; 76: 234-43. PMID:15974847. <http://dx.doi.org/10.1902/jop.2005.76.2.234>
12. Tervonen T, Raunio T, Knuutila M, Karttunen R. Polymorphisms in the CD14 and IL-6 genes associated with periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 2007; 34: 377-83. PMID:17448042. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-051X.2007.01067.x>
13. Kim YJ, Viana AC, Curtis KM, Orrico SR, Cirelli JA, Scarel-Caminaga RM. Lack of association of a functional polymorphism in the interleukin 8 gene with susceptibility to periodontitis. *DNA Cell Biol.* 2009; 28: 185-90. PMID:19364277. <http://dx.doi.org/10.1089/dna.2008.0816>
14. Achyut BR, Srivastava A, Bhattacharya S, Mittal B. Genetic association of interleukin-1beta (-511C/T) and interleukin-1 receptor antagonist (86 bp repeat) polymorphisms with Type 2 diabetes mellitus in North Indians. *Clin Chim Acta.* 2007; 377: 163-9. PMID:17069782. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2006.09.012>
15. Koh SJ, Jang Y, Hyun YJ, Park JY, Song YD, Shin KK, et al. Interleukin-6 (IL-6) -572C->G promoter polymorphism is associated with type 2 diabetes risk in Koreans. *Clin Endocrinol. (Oxf).* 2009; 70: 238-44. PMID:18573122. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03315.x>
16. Kantarci O, Schaefer-Klein J, Henbrink D, Achenbach SJ, Atkinson EJ, McMurray CT, Weinshenker BG. A population-based study of IL4 polymorphism in multiple sclerosis. *Journal Neuroimmunology.* 2003; 137: 134-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0165-5728\(03\)00046-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0165-5728(03)00046-8)
17. Sachidanandam R, Weissman D, Schmidt SC, Kakol JM, Stein LD, Marth G, et al. A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. *Nature.* 2001; 409:928-33. PMID:11237013. <http://dx.doi.org/10.1038/35057149>
18. Stern DL. Evolutionary biology. The problem of variation. *Nature.* 2000; 408: 529-31. PMID:11117726. <http://dx.doi.org/10.1038/35046183>
19. Moreira PR, de Sá AR, Xavier GM, Costa JE, Gomez RS, Gollob KJ, et al. A functional interleukin-1b gene polymorphism is associated with chronic periodontitis in a sample of Brazilian individuals. *J Periodontal Res.* 2005; 40: 306-11. PMID:15966908. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0765.2005.00801.x>

20. Shete AR, Joseph R, Vijayan NN, Srinivas L, Banerjee M. Association of single nucleotide gene polymorphism at interleukin-1beta +3954, -511, and -31 in chronic periodontitis and aggressive periodontitis in Dravidian ethnicity. *J Periodontol.* 2010; 81: 62-9. PMID:20059418. <http://dx.doi.org/10.1902/jop.2009.090256>
21. Trevilatto PC, de Souza Pardo AP, Scarel-Caminaga RM, de Brito RB Jr, Alvim-Pereira F, Alvim-Pereira CC, et al. Association of IL1 gene polymorphisms with chronic periodontitis in Brazilians. *Arch Oral Biol.* 2011; 56: 54-62. PMID:20934174. <http://dx.doi.org/10.1016/j.archoralbio.2010.09.004>
22. Berdeli A, Emingil G, Gürkan A, Atilla G, Köse T. Association of the IL-1RN2 allele with periodontal diseases. *Clin Biochem.* 2006; 39: 357-62. PMID:16423338. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2005.12.002>
23. Moreira PR, Costa JE, Gomez RS, Gollob KJ, Dutra WO. The IL1A (-889) gene polymorphism is associated with chronic periodontal disease in a sample of Brazilian individuals. *J Periodontol Res.* 2007; 42: 23-30. PMID:17214636. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0765.2006.00910.x>
24. Wagner J, Kaminski WE, Aslanidis C, Moder D, Hiller K-A, Christgau M, et al. Prevalence of OPG and IL-1 gene polymorphisms in chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2007; 34: 823-7. PMID:17711477. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-051X.2007.01132.x>
25. Kaarthikeyan G, Jayakumar ND, Padmalatha O, Sheeja V, Sankari M, Anandan B. Analysis of the association between interleukin-1beta (+3954) gene polymorphism and chronic periodontitis in a sample of the south Indian population. *Indian J Dent Res.* 2009; 20: 37-40. PMID:19336858. <http://dx.doi.org/10.4103/0970-9290.49061>
26. Nibali L, D'Aiuto F, Donos N, Griffiths GS, Parkar M, Tonetti MS, et al. Association between periodontitis and common variants in the promoter of the interleukin-6 gene. *Cytokine.* 2009; 45: 50-4. PMID:19084430. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2008.10.016>
27. Kalburgi NB, Bhatia A, Bilichodmath S, Patil SR, Mangalekar SB, Bhat K. Interleukin-6 promoter polymorphism (-174 G/C) in Indian patients with chronic periodontitis. *J Oral Sci.* 2010; 52: 431-7. PMID:20881337. <http://dx.doi.org/10.2334/josnusd.52.431>
28. Gemmell E, Marshall RI, Seymour GJ. Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontol 2000.* 1997; 14: 112-43. PMID:9567968. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0757.1997.tb00194.x>
29. Trevilatto PC, Scarel-Caminaga RM, de Brito RB Jr, de Souza AP, Line SRP. Polymorphism at position -174 of IL-6 gene is associated with susceptibility to chronic periodontitis in a Caucasian Brazilian population. *J Clin Periodontol.* 2003; 30:438-42. PMID:12716337. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-051X.2003.20016.x>
30. Holla LI, Fassmann A, Stejskalová A, Znojil V, Vaněk J, Vacha J. Analysis of the interleukin-6 gene promoter polymorphisms in Czech patients with chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2004; 75: 30-6. PMID:15025214. <http://dx.doi.org/10.1902/jop.2004.75.1.30>
31. Raunio T, Knuutila M, Hiltunen L, Karttunen R, Vainio O, Tervonen T. IL-6 -174 genotype associated with the extent of periodontal disease in type 1 diabetic subjects. *J Clin Periodontol.* 2009; 36: 11-7. PMID:19017034. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01344.x>
32. Szoke D, Molnar B, Solymosi N, Racz K, Gergics P, Blasko B, et al. Polymorphisms of the ApoE, HSD3B1, IL-1beta and p53 genes are associated with the development of early uremic complications in diabetic patients: results of a DNA resequencing array study. *Int J Mol Med.* 2009; 23: 217-27. PMID:19148546.
33. Hamid YH, Rose CS, Urhammer SA, Glümer C, Nolsøe R, Kristiansen OP, et al. Variations of the interleukin-6 promoter are associated with features of the metabolic syndrome in Caucasian Danes. *Diabetologia.* 2005; 48: 251-60. PMID:15645209. <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-004-1623-0>
34. Huth C, Heid IM, Vollmert C, Gieger C, Grallert H, Wolford JK, et al. IL6 gene promoter polymorphisms and type 2 diabetes: joint analysis of individual participants' data from 21 studies. *Diabetes.* 2006; 55: 2915-21. PMID:17003362. <http://dx.doi.org/10.2337/db06-0600>
35. Testa R, Olivieri F, Bonfigli AR, Sirolla C, Boemi M, Marchegiani F, et al. Interleukin-6-174 G > C polymorphism affects the association between IL-6 plasma levels and insulin resistance in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006; 71: 299-305. PMID:16140413. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2005.07.007>
36. Bouhaha R, Baroudi T, Ennafa H, Vaillant E, Abid H, Sassi R, et al. Study of TNFalpha -308G/A and IL6 -174G/C polymorphisms in type 2 diabetes and obesity risk in the Tunisian population. *Clin Biochem.* 2010; 43: 549-52. PMID:20132806. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2010.01.008>
37. Qi L, van Dam RM, Meigs JB, Manson JE, Hunter D, Hu FB. Genetic variation in IL6 gene and type 2 diabetes: tagging-SNP haplotype analysis in large-scale case-control study and meta-analysis. *Hum Mol Genet.* 2006; 15: 1914-20. PMID:16644865. <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddl113>
38. Taylor GW. Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: an epidemiologic perspective. *Ann Periodontol.* 2001; 6: 99-112. PMID:11887478. <http://dx.doi.org/10.1902/annals.2001.6.1.99>
39. Xiao LM, Yan YX, Xie CJ, Fan WH, Xuan DY, Wang CX, et al. Association among interleukin-6 gene polymorphism, diabetes and periodontitis in a Chinese population. *Oral Dis.* 2009; 15: 547-53. PMID:19549135. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1601-0825.2009.01584.x>
40. Correia D, Alcoforado G, Mascarenhas P. Influência da Diabetes mellitus no desenvolvimento da doença periodontal. *Revista Portuguesa de Estomatologia Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial.* 2010; 51:167-76
41. Guzman S, Karima M, Wang HY, Van Dyke TE. Association between interleukin-1 genotype and periodontal disease in a diabetic population. *J Periodontol.* 2003; 74: 1183-90. PMID:14514232. <http://dx.doi.org/10.1902/jop.2003.74.8.1183>
42. Struch F, Dau M, Schwahn C, Biffar R, Kocher T, Meisel P. Interleukin-1 gene polymorphism, diabetes, and periodontitis: results from the Study of Health in Pomerania (SHIP). *J Periodontol.* 2008; 79: 501-7. PMID:18315433. <http://dx.doi.org/10.1902/jop.2008.070203>

43. Engebretson SP, Hey-Hadavi J, Ehrhardt FJ, Hsu D, Celenti RS, Grbic JT, et al. Gingival crevicular fluid levels of interleukin-1beta and glycemic control in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes. *J Periodontol.* 2004; 75: 1203-8. PMID:15515334. <http://dx.doi.org/10.1902/jop.2004.75.9.1203>
44. Lazenby MG, Crook MA. The innate immune system and diabetes mellitus: the relevance of periodontitis? A hypothesis. *Clin Sci (Lond).* 2010; 119: 423-9. PMID:20684750. <http://dx.doi.org/10.1042/CS20100098>
45. Bascones-Martinez A, Matesanz-Perez P, Escribano-Bermejo M, González-Moles MA, Bascones-Ilundain J, Meurman JH. Periodontal disease and diabetes-Review of the Literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2011; 16: 722-9. <http://dx.doi.org/10.4317/medoral.17032>
46. Cole CM, Sundararaj KP, Leite RS, Nareika A, Slate EH, Sanders JJ. A trend of increase in periodontal interleukin-6 expression across patients with neither diabetes nor periodontal disease, patients with periodontal disease alone, and patients with both diseases. *J Periodontol Res.* 2008; 43: 717-22. PMID:18627438. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0765.2008.01082.x>
47. Kardeşler L, Buduneli N, Cetinkalp S, Kinane DF. Adipokines and inflammatory mediators after initial periodontal treatment in patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2010; 81: 24-33. PMID:20059414. <http://dx.doi.org/10.1902/jop.2009.090267>
48. Verardi G, Lupatini AL, Beltrame JC, Trentin MS, Oliveira Da Silva S, De Carli JP, et al. Doença periodontal e diabete melito tipo 2. *Revista Odonto.* 2009; 17: 93-9.
49. López NJ, Valenzuela CY, Jara L. Interleukin-1 gene cluster polymorphisms associated with periodontal disease in type 2 diabetes. *J Periodontol.* 2009; 80: 1590-8. PMID:19792847. <http://dx.doi.org/10.1902/jop.2009.090134>

## AUTOR PARA CORRESPONDÊNCIA

---

Profa. Dra. Raquel Mantuaneli Scarel Caminaga  
Departamento de Morfologia, Faculdade de Odontologia de Araraquara, UNESP – Univ Estadual Paulista,  
Rua Humaitá, 1680, 14801-903, Araraquara - SP, Brasil  
e-mail: raquel@foar.unesp.br

Recebido: 04/08/2011  
Aceito: 31/08/2011