AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE DA INTERLEUCINA 1-β NO FLUIDO GENGIVAL DE PACIENTES COM SÍNDROME METABÓLICA E DOENÇA PERIODONTAL

João Victor Schoemberger Roth (PROVIC/UEPG), Evelyn Lopez Leite (Coorientador), Shelon Cristina Souza Bandeca (Orientador), e-mail: shelonsouzap@gmail.com

Universidade Estadual de Ponta Grossa/Departamento de Odontologia

Odontologia/Periodontia

Palavras-chave: Citocina, periodontite, inflamação.

Resumo

A síndrome metabólica (SM) é definida como um agrupamento de múltiplas anormalidades metabólicas em um indivíduo. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, é considerada como uma doença caracterizada por: (1) aumento da circunferência abdominal; (2) baixos níveis de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C); (3) hipertrigliceridemia; (4) hipertensão, e (5) hiperglicemia em jejum. Um baixo grau de atividade inflamatória crônica é comumente observado em doenças metabólicas e pode estar associado a condições presentes na cavidade bucal, como a doença periodontal. A doença periodontal (DP) é definida como uma condição que afeta os tecidos de proteção e suporte do dente. Com isso o objetivo deste estudo é avaliar o grau de associação da sindrome metabólica com a doença periodontal através da análise da atividade da interleucina 1-β no fluido gengival de pacientes portadores de SM e DP. Os pacientes serão avaliados quanto aos parâmetros periodontais e distribuídos da seguinte maneira: Grupo 1: saudáveis; Grupo 2: sem SM e com DP; Grupo 3: com SM e sem DP; Grupo 4: portadores de SM com DP.

Introdução

A síndrome metabólica (SM) tem demonstrado grande impacto no contexto mundial, em razão do aumento da sua prevalência em quase todos os países, com dados estimados em torno de 20-30% da população adulta afetada, podendo chegar a 40% com o aumento da idade.[1] É definida como um agrupamento de múltiplas anormalidades metabólicas em um indivíduo. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, é considerada como uma doença caracterizada por pelo menos três destas condições: (1) aumento da circunferência abdominal; (2) baixos níveis de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C); (3) hipertrigliceridemia; (4) hipertensão, e (5) hiperglicemia em jejum. Um baixo grau de atividade inflamatória crônica é comumente observada em doenças metabólicas como obesidade e diabetes tipo 2.[2]

Pacientes com SM podem ainda apresentar altos níveis de mediadores como proteína C reativa circulante, fibrinogênio, tumor de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e citocinas pró-inflamatórias tais como interleucina-1ß e interleucina 10.[3]

Em indivíduos obesos e diabéticos, a resistência à insulina se manifesta precocemente devido a combinação entre fatores genéticos e ambientais, sendo que as bactérias do intestino, a reação inflamatória e o sistema imune são peças chave no desenvolvimento dessa condição.

ISSN 1676-0093

As concentrações de proteína C-reativa e radicais livres estão em maior número na síndrome metabólica, enquanto que a quantidade de antioxidantes, citocinas anti-inflamatórias e adiponectina encontram-se diminuídas.[4]Certas condições bucais, como a doença periodontal, também estão associadas à capacidade antioxidante reduzida e um maior dano oxidativo. Este estresse oxidativo, juntamente com a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina 1ß, induzem a inflamação e podem ser considerados fatores de risco comuns a desordens inflamatórias, incluindo resistência a insulina, diabetes tipo 2 e doença cardiovascular. O estresse oxidativo promove ainda a progressão patofisiológica da doença periodontal, aumentando a liberação de mediadores inflamatórios do indivíduo e dando início a uma resposta inflamatória local e sistêmica. Citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-1 e fator de necrose tumoral alfa, são ativadas pela via do fator nucler kappa beta, em razão da atividade das espécies reativas de oxigênio, em pacientes com doença periodontal.[4] Neste contexto, a relação entre síndrome metabólica e doença periodontal tem sido considerada mundialmente significante. Entretanto existe necessidade de maior comprovação de possíveis fatores envolvidos nessa relação. Com isso o objetivo deste estudo é avaliar o grau de associação da sindrome metabólica com a doença periodontal através da análise da atividade da interleucina 1-β no fluido gengival de pacientes portadores de SM e DP

Material e Métodos

Foram selecionados 32 voluntários saudáveis ou portadores de síndrome metabólica e doença periodontal (de acordo com os critérios de inclusão e exclusão) nas clínicas odontológicas da Universidade Estadual de Ponta Grossa. Para seleção do sitio e coleta do fluido gengival: todos os exames clínicos e seleções dos sítios das amostras foram realizados por um examinador, e as amostras foram coletadas no dia subsequente para se prevenir contaminação do fluido gengival com sangue associado com a sondagem de sítios inflamados. Um examinador treinado e calibrado realizou todas as avaliações clínicas utilizando uma sonda periodontal modelo da Universidade da Carolina do Norte (UNC)-15 – (Hu Friedy, Chicago, IL, USA) para assegurar adequada reprodutibilidade intra-examinador. Sítios com profundidade de sondagem ≥ 5 mm foram selecionados para coleta das amostras de sítios doentes (Grupo Doença Periodontal). Em sítios doentes e saudáveis, para garantir adequado volume, o fluido gengival foi coletado de vários sítios. Em sítios com periodontite, os sítios mostrando maiores perdas de inserção, profundidade de sondagem e sinais de inflamação foram selecionados. Para a coleta, os sítios escolhidos foram secados com jato de ar e isolados com rolos de algodão. Sem tocar a margem gengival, o biofilme supragengival foi removido para evitar contaminação das tiras de papel (Periopaper, Ora Flow Inc., Amityville, NY, USA). A tira foi inserida no sulco/bolsa e permaneceu durante 30 segundos.[5] O mesmo método foi utilizado para obter amostras do fluido gengival do grupo sadio. As tiras de Periopaper foram colocadas em um tubo de microcentrífuga de 1 mL contendo PBS e mantidos a -80 ºC até a análise. As tiras de Periopaper contaminadas com sangue e saliva foram excluídas ou descartadas.

Os níveis de IL-1beta das amostras de fluido gengival foram determinados usando kits para ensaio imunoabsorbente ligado a enzima (ELISA). Estes são ELISAs padrão “sanduíche” que foram realizados usando recombinantes para padrão em humanos de acordo com as instruções do fabricante.

ISSN 1676-0093

Resultados e Discussão

Análise do Nível de Interleucina 1-beta

Os pacientes avaliados em relação aos parâmetros periodontais e parâmetros metabólicos foram distribuídos da seguinte forma (n=6): Grupo 1: sistemicamente saudáveis; Grupo 2: sem Síndrome metabólica (SM) e com Doença periodontal (DP); Grupo 3: com SM e sem DP; Grupo 4: portadores de SM com DP.

Na análise do fluido gengival quanto a interleucina 1-beta, os resultados demonstraram que a maior média foi observada no grupo 4, seguida do grupo 2 e 3. Em contrapartida, o grupo que apresentou a menor quantidade da citocina no fluido gengival foi o grupo 1. Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre o grupo 1 com relação aos grupos 2 e 4. Adicionalmente, foi observada também diferença estatisticamente significativa entre os grupos 3 e 4.

Tabela 3: Nível de Interleucina 1-beta em cada grupo e as suas respectivas variáveis.

Nível de Interleucina 1- beta	**Grupo 1**	**Grupo 2**	**Grupo 3**	**Grupo 4**
	0,29 ± 0,32a	28,49 ± 19,54bc	10,19 ± 6,018ac	46,13 ± 22,27b

O presente estudou revelou uma maior quantidade de Interleucina 1- beta no grupo de pacientes que possuem Doença Periodontal e Síndrome Metabólica em relação aos demais grupos. Os dados de IL-1 beta do grupo 3 demonstraram diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo 4. Esse achado sugere que o quadro inflamatório de pacientes portadores de ambas condições pode encontrar-se agravado em comparação com pacientes saudáveis ou portadores de Síndrome Metabólica isolada.

A relação entre Síndrome Metabólica e Doença Periodontal foi constatada no estudo de Kikui et al (2017).[6] Sobre esse fato, pesquisas apontam que a Síndrome Metabólica pode ser relacionada com a doença periodontal. Esse mecanismo decorre do fato que características hiperinflamatórias da doença periodontal podem interagir de maneira negativamente sinérgica com a síndrome metabólica.[7]

Os pacientes saudáveis apresentaram diferença estatisticamente significativa no nível de interleucina 1-beta, quando comparados aos dois grupos estudados portadores de doença periodontal (Grupos 2 e 4). Enquanto que não foi encontrada diferença significativa entre pacientes saudáveis e portadores de Síndrome Metabólica, entretanto, as médias dessa citocina nos pacientes saudáveis foram as mais baixas. Os valores encontrados nos pacientes com a Síndrome Metabólica isolada, corroboram com os estudos de Badulescu et al (2013)[8] e Miyaawa et al (2018)[9].

Bertolini (2010)[10], afirma que a obesidade pode ser considerada um fator relacionado com a progressão da Doença Periodontal, por meio da liberação de citocinas pró-inflamatórias, alterando a resposta inflamatória do hospedeiro, apontando ainda que pacientes obesos podem apresentar risco triplicado para desenvolvimento de doença periodontal. A DP é um dos fatores responsáveis por desencadear um desequilíbrio nos níveis da IL- 1beta. Altos níveis dessa citocina são frequentemente encontrados em dentes com sítios periodontais inflamados, sendo considerada a citocina de escolha no presente estudo.[11]Adicionalmente, a IL-1 beta tem sido considerada um importante fator estimulador de reabsorção óssea e

seus níveis aumentados podem indicar uma condição inflamatória crônica.[12] Entretanto, Timonen et al (2010)[13], encontraram fraca relação entre Síndrome Metabólica e Doença periodontal, demonstrando a divergência quanto a comprovação desse mecanismo.

Conclusão/ões

Com base nos resultados do presente estudo os pacientes portadores de Síndrome Metabólica e Doença Periodontal possuem maiores níveis de interleucina 1 – beta em comparação com os demais pacientes, o que sugere uma relação no quadro inflamatório e possível aumento na severidade de ambas condições, entretanto sugere-se a realização de pesquisas futuras, com os demais componentes imunoinflamatórios para comprovação dos mecanismos presentes.

Agradecimentos

Agradeço a UEPG, CNPq, aos meus professores em especial a professora Shelon Souza e a professora Evelyn Lopez Leite pela oportunidade de desenvolvimento da pesquisa e uma abertura de novas portas em minha vida. Agradeço também a todos e todas que de forma direta ou indiretamente fizeram parte para agregar no desenvolvimento da pesquisa.

Referências

1. Troseid M, Seljeflot I, Arnesen H. The role of interleukin-18 in themetabolic syndrome, cardiovascular diabetology 2010;9:11.
2. Di Lorenzo C, Dell'Agli M, Colombo E, Sangiovanni E, Restani P. Metabolic Syndrome and Inflammation: A critical review of In vitro and clinical approaches for benefit assessment of plant food supplements. Evidence-based Complementary and Alternative medicine 2013; 1:1-10.
3. Hosseinzadeh-Attar MJ, Golpaie A, Foroughi M, Hosseinpanah F, Zahediasl S, Azizi F. The relationship between visfatin and serum concentrations of C-reactive protein, interleukin 6 in patients with metabolic syndrome. J Endocrinol Invest. 2016; 39(8):917-922.
4. Torumtay G, Kirzioglu FY, Ozturk Tonguç M, Kale B, Calapoglu M, Orhan H. Effects of periodontal treatment on inflammation and oxidative stress markers in patients with metabolic syndrome. Journal of Periodontal Research. 2016; 51(4):489-498.
5. Rudin HJ, Overdiek HF, Rateitschak KH. Correlation between sulcus fluid rate and clinical and histological inflammation of the marginal gingiva. Helv Odontol Acta. 1970; 14(1):21-26.
6. KIKUI, Miki et al. Relationship between Metabolic Syndrome Components and Periodontal Disease in a Japanese General Population: the Suita Study. **Journal Of Atherosclerosis And Thrombosis.** Japan, p. 495-507. ago. 2017.
7. ANDRIANKAJA, Om et al. Association between metabolic syndrome and periodontal disease. **Australian Dental Journal.** Carolina do Norte, p. 252-259. set. 2010.
8. BADULESCU, Oana et al. Interleukin-1-beta and Dyslipidemic Syndrome as Major Risk Factors For Thrombotic Complications in Type 2 Diabetes Mellitus. **Mediators Of Inflammation**, Iaşi, dez. 2013.
9. MIYAZAWA, Taiki et al. Curcumin and piperine supplementation of obese mice under caloric restriction modulates body fat and interleukin-1β. **Nutrition & Metabolism**, Boston, p.1-9, jan. 2018.
10. BERTOLINI, Patrícia Fernanda Roesler et al. Doença periodontal e obesidade: existe alguma relação? **Revista Ciência Médica**, Campinas, v. 6, n. 19, p.65-72, dez. 2010.
11. PAINO, Annamari et al. Identification of a Novel Bacterial Outer Membrane Interleukin-1B-Binding Protein from Aggregatibacter actinomycetemcomitans. **Plos One**, Turku, v. 8, n. 7, p.1-15, jul. 2013.
12. DESSAUNE NETO, Nilton et al. Pro-inflammatory and antiinflammatory cytokine expression in post-treatment apical periodontitis. **Journal Of Applied Oral Science.** Rio de Janeiro, p. 1-8. jan. 2018.Tremblay M, Gaudet D, Brisson D. Metabolic Syndrome and Oral Markers of Cardiometabolic Risk. J Can Dent Assoc. 2011; 77:b125.
13. TIMONEN, P. et al. Metabolic Syndrome, Periodontal Infection, and Dental Caries. **Journal Al Of Dental Research**, v. 89, n. 10, p.1068-1073, maio 2010.