

## RESSALVA

Atendendo solicitação da autora, o texto completo desta tese será disponibilizado somente a partir de 14/08/2026.



**UNESP – Universidade Estadual Paulista**  
**“Júlio de Mesquita Filho”**  
**Faculdade de Odontologia de Araraquara**



**Ingra Gagno Nicchio**

**Avaliação do Receptor Ativado por Proliferador de Peroxissoma Gama (PPAR- $\gamma$ ) antes e após o tratamento periodontal de pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2**

**Araraquara**

**2024**



**UNESP – Universidade Estadual Paulista**  
**“Júlio de Mesquita Filho”**  
**Faculdade de Odontologia de Araraquara**



**Ingra Gagno Nicchio**

**Avaliação do Receptor Ativado por Proliferador de Peroxissoma Gama (PPAR- $\gamma$ ) antes e após o tratamento periodontal de pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2**

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia de Araraquara, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” UNESP, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutor em Odontologia, Área de Concentração - Periodontia.

**Orientadora:** Profa. Dra. Raquel Mantuaneli Scarel-Caminaga

**Coorientadora:** Profa. Dra Silvana R. Perez Orrico

**Araraquara**  
**2024**

N584a

Nicchio, Ingra Gagno

Avaliação do Receptor Ativado por Proliferador de Peroxissoma Gama (PPAR- ) antes e após o tratamento periodontal de pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2 / Ingra Gagno Nicchio. -- Araraquara, 2024

140 f. : il., tabs.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Odontologia, Araraquara

Orientadora: Raquel Mantuaneli Scarel Caminaga

Coorientadora: Ilvana Regina Perez Orrico

1. Diabetes Mellitus. 2. Periodontite. 3. G. PPAR gama.. 4. Expressão gênica. 5. Inflamação. I. Título.

**Ingra Gagno Nicchio**

**Avaliação do Receptor Ativado por Proliferador de Peroxissoma Gama (PPAR- $\gamma$ ) antes e após o tratamento periodontal de pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2**

**Tese de Doutorado apresentada à banca para obtenção do grau de Doutor em Odontologia com área de concentração em Periodontia**

Presidente e Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Raquel Mantuaneli Scarel Caminaga

Coorientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Silvana Regina Perez Orrico

2º Examinador: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Fabio Renato Manzolli Leite

3º Examinador: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Estela Sasso Cerri

4º Examinador: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Elizabeth Rosetti

Araraquara, 14 de agosto de 2024.

## **DADOS CURRICULARES**

### **Ingra Gagno Nicchio**

NASCIMENTO: 1<sup>o</sup> de março de 1994. Colatina, Espírito Santo, Brasil.

FILIAÇÃO: Maxwel Fernando Nicchio e Fernanda Gagno.

2010-2012 – Ensino Médio pelo Centro Educacional Leonardo da Vinci (CELV) Vitória, Espírito Santo, Brasil;

2012-2016 – Graduação em Odontologia pela Faculdade Espírito Santense (FAESA). Vitória, Espírito Santo, Brasil.

2016-2018 – Especialização em Implantodontia pela Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (FOAr-UNESP) - Araraquara, São Paulo, Brasil.

2018-2020 – Mestrado em Odontologia pela Faculdade de Odontologia de Araraquara da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (FOAr-UNESP). Araraquara, São Paulo, Brasil.

2021-2023 – Especialização em Periodontia pela Associação Paulista de Cirurgiões Dentistas (APCD), Araraquara, São Paulo, Brasil.

2020 – Atual - Doutoranda em Odontologia pela Faculdade de Odontologia de Araraquara da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (FOAr-UNESP). Araraquara, São Paulo, Brasil.

**Dedico este trabalho aos meus pais, cuja fé e apoio inabaláveis me permitiram chegar até aqui.**

**Ao meu pai, que sempre me apoiou, mesmo sem entender completamente o que significava um doutorado. Sua ajuda financeira e suporte constante me deram os meios necessários para seguir meus estudos.**

**À minha mãe, que me criou e educou com tanto carinho. Foi ela quem me preparou para o mundo, e graças à sua orientação e exemplo, tive a coragem de sair de casa sozinha e buscar uma vida melhor.**

## AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar minha profunda gratidão a todos que contribuíram para o sucesso desta jornada acadêmica.

À minha amada *família*, que sempre foi meu alicerce e fonte inesgotável de apoio emocional. Suas palavras de incentivo e compreensão foram fundamentais em cada etapa.

Agradeço profundamente ao meu namorado **Rodolfo**,

Que foi meu porto seguro em todos os momentos desta jornada. Mesmo enfrentando a distância, ele sempre esteve ao meu lado, oferecendo um amor e um apoio incondicionais. Sua ajuda foi além das palavras de encorajamento: desde digitar tabelas de madrugada por horas e horas, até mesmo ao simples fato de ficar ouvindo meus inúmeros ensaios de apresentações de aulas. Nos momentos de desespero, ele era a minha calma, sempre encontrando maneiras de me tranquilizar e renovar minhas forças. Ele acreditou em mim mesmo quando eu duvidava de mim mesma, oferecendo um apoio que foi crucial para superar os desafios.

Além disso, sua presença durante meu doutorado sanduíche significou o mundo para mim. Ele não apenas me apoiou emocionalmente, mas também atravessou o mundo para viver essa loucura comigo (você é louco garoto, que sorte a minha), demonstrando seu amor e comprometimento

À minha Orientadora, Professora **Raquel Mantuaneli Scarel-Caminaga**,

Gostaria de agradecer pela sua orientação, paciência e dedicação ao longo desses 7 anos. Nossa comunicação foi sempre direta e sincera e acredito que Deus coloca pessoas nos nossos caminhos por um propósito maior, mesmo que esse encontro possa ser desafiador e difícil às vezes. Por isso, não posso deixar de reconhecer e agradecer tudo que você fez por mim e por este projeto. Sua orientação vai além do convencional, você se envolve plenamente em cada aspecto dos projetos, dedicando seu valioso tempo e até abrindo mão de momentos com a família para nos ajudar, isso é verdadeiramente inspirador.

À minha Coorientadora Professora **Silvana Regina Perez Orrico**,

Pelas contribuições dadas durante todo o processo de desenvolvimento desta pesquisa. Sua orientação dedicada e incansável na clínica foi fundamental para o desenvolvimento deste trabalho. A sua disposição em me ajudar, fornecendo ideias e insights valiosos, foi inestimável em todas as etapas da minha pesquisa.

Agradeço por todo o incentivo e apoio contínuo, que foram essenciais para que eu pudesse superar os desafios e alcançar meus objetivos. A sua expertise e orientação foram pilares fundamentais para o sucesso deste trabalho. Sou extremamente grata por tudo que aprendi e por toda a ajuda recebida ao longo deste percurso.

Ao Professor **Fábio Leite**,

Gostaria de expressar minha gratidão. Você, que também foi meu orientador durante o doutorado sanduíche, me recebeu em Singapura com generosidade e confiança. Ao longo do tempo, você se revelou não apenas um orientador excepcional, mas também um amigo solícito e parceiro. Lembro com carinho das vezes em que era surpreendida com guloseimas no “office”, sempre chegando com algo para me alegrar. Esses gestos demonstravam seu cuidado e

preocupação não apenas com o meu desenvolvimento acadêmico, mas também com meu bem-estar pessoal.

Tenho uma enorme admiração por você e sou imensamente grata pela sua orientação e amizade. Com certeza, o período em Singapura fortaleceu minha determinação para finalizar a tese, e você foi uma peça crucial nessa jornada. Eu estava focada na parte clínica do projeto e ainda não tinha dedicado tempo para estudar detalhadamente o tema da minha tese. Foi você quem praticamente pegou na minha mão e me ajudou nessa parte, demonstrando muita paciência e sendo incrivelmente prestativo. Foi um período de muito aprendizado e momentos preciosos que guardarei para sempre.

Ao Professor **Gustavo Nascimento**,

Gostaria de expressar minha profunda gratidão, a você que também foi meu orientador durante o doutorado sanduíche. Desde o primeiro minuto, percebi que me identificaria com você. Extremamente extrovertido e sempre disposto a ajudar, Gustavo não mediu esforços para garantir meu bem-estar. Além disso, você foi crucial na parte estatística do projeto. Mesmo sabendo que eu precisava de várias explicações, ele sempre manteve uma atitude positiva. Tenho certeza de que você terá que me explicar novamente para o artigo (hahaha). Sua paciência e dedicação são verdadeiramente admiráveis.

Seu estilo leve e positivo tornou todo o processo muito mais tranquilo. Gustavo você é um profissional exemplar que merece todo o sucesso. Sou imensamente grata por tê-lo como orientador e amigo.

À Professora **Fernanda Morais**,

Nosso encontro em Singapura foi uma coincidência que se transformou em uma das amizades mais especiais que já tive. Apesar da diferença de idade e de termos personalidades tão distintas, com ela sendo alegre, paciente e ativa, e eu mais rabugenta e impaciente, nossa amizade floresceu de uma maneira surpreendente e bela. Fernanda, com seu jeito desastrado e engraçado, trouxe leveza aos momentos mais difíceis. Sua dedicação e carinho como professora foram uma inspiração para mim. Você foi minha companheira de viagens e perrengues, sempre pronta para ajudar e aconselhar. Além disso, sua inteligência e profissionalismo me proporcionaram inúmeros insights valiosos durante meus momentos em Singapura. Serei eternamente grata por todo o apoio e amizade que você me ofereceu. Obrigada, por tornar essa experiência ainda mais rica e significativa com sua presença

Aos **amigos**,

Companheiros de jornada, que compartilharam não apenas o espaço acadêmico, mas também risadas, desafios e conquistas. Suas contribuições tornaram essa trajetória mais rica e significativa.

Ao **Nicolas**, meu primo que na verdade é meu irmão,

Tenho profunda gratidão por todos os momentos que vivemos na pós-graduação. Saiba que sou imensamente agradecida por toda ajuda que recebi nesses anos. Hoje, já posso dizer que me inspiro no profissional que você está se tornando.

Ao **Gabriel**, meu amigo que me acompanhou nessa jornada desde o mestrado,

Nossa amizade, foi crescendo e hoje sabemos quão importante fomos na vida um do outro. Gabriel, você é aquele amigo que todo mundo deveria ter. O cara mais gente boa que eu conheci na minha vida e que tenho sorte de ter tido a ajuda nessa jornada. Obrigada por segurar a minha onda em muitos momentos.

À **Paula**, que foi minha companheira por todos esses anos,

Me acalmava e me aconselhava. Você foi minha família em Araraquara, compartilhando inúmeros momentos ao longo da pós-graduação. Desde as aulas online até a participação direta na minha pesquisa, você esteve sempre ao meu lado, oferecendo apoio e motivação, especialmente nos momentos em que eu duvidava de mim mesma.

Sua presença constante e encorajadora fez toda a diferença. Passar tantas datas importantes juntas, como o Dia das Mães, ao longo desses quase oito anos, nos aproximou ainda mais e criou um vínculo especial. Agradeço por cada momento compartilhado e por toda a ajuda e carinho que você me deu durante essa jornada.

Gostaria de expressar minha profunda gratidão aos meus queridos **amigos de Vitória**,

Desde sempre, vocês foram um suporte essencial na minha vida, oferecendo apoio incondicional em todas as etapas da minha jornada acadêmica. Agradeço imensamente por compreenderem minhas ausências em muitos momentos especiais e por sempre me animarem e me apoiarem, mesmo à distância.

A amizade e o carinho de vocês foram fundamentais para que eu pudesse continuar em frente, sabendo que sempre tinha um porto seguro em Vitória. Sou extremamente grata por todas as palavras de incentivo, pelos momentos compartilhados e pela amizade que nos une. Obrigada por serem uma parte tão importante da minha vida e por todo o apoio ao longo dessa trajetória.

Gostaria de agradecer ao **Diego** e à **Thamiris**,

que me acolheram no mestrado e me ensinaram o caminho árduo da pesquisa. Diego, por todo o companheirismo no laboratório e por sempre ter me ajudado. Você é um ser humano maravilhoso que me inspira. Thamiris, sua paciência comigo e seu incentivo constante foram essenciais. Vocês são maravilhosos, e terei uma eterna gratidão por vocês.

Aos **companheiros** do Laboratório de Genética Molecular,

Renata, François, Mauricio e Lucas que caminharam comigo nesse projeto. Bem como, a Barbara e o Marco com quem pude dividir experiências e conhecimentos.

Gostaria de expressar minha profunda gratidão aos **pacientes** que participaram da minha pesquisa,

Cada um de vocês ocupou um lugar especial em minha jornada, e lembro de cada um com muito carinho. Durante os oito meses em que nos encontramos quase toda semana, vocês não só contribuíram para a realização deste trabalho, mas também trouxeram alegria e conforto ao meu dia a dia. Agradeço imensamente pelos bolos, comidas, presentes e, principalmente, pelo carinho e atenção que demonstraram. A confiança que depositaram em mim e no meu trabalho foi essencial para o sucesso da pesquisa. Este trabalho não teria sido possível sem a generosidade, paciência e colaboração de vocês. Muito obrigada por acreditarem no meu potencial e por fazerem parte desta importante etapa da minha vida.

À **Faculdade de Odontologia de Araraquara - UNESP**, por proporcionar um ambiente acadêmico estimulante e recursos necessários para a realização desta pesquisa. Agradeço também ao corpo docente, que desempenhou um papel vital no meu desenvolvimento acadêmico.

Gostaria de expressar minha profunda gratidão aos professores do **Departamento de Periodontia** e do **Departamento de Anatomia**. A orientação e o conhecimento compartilhados por vocês foram fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho.

Expresso minha gratidão aos *funcionários da FOAr-UNESP*, que, de alguma maneira, contribuíram para a realização deste trabalho. Em especial, agradeço a Isabela, Suleima, os porteiros Osiel, seu João, Ricardo e Vitor.

À **CAPES**: O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001.

Ao **CNPq** (**Processo nº 141238/2020-8**), manifesto minha sincera gratidão pela Bolsa de Doutorado a mim concedida. Esse suporte foi fundamental para o desenvolvimento deste estudo e contribuiu significativamente para minha formação acadêmica. Também agradeço pela Bolsa de Produtividade em Pesquisa – PQ- (Processo nº 306073/2020-0) concedidos à minha Orientadora, que possibilitaram a realização desta pesquisa.

À FAPESP – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Processo nº 2020/12788-5) pelo auxílio à pesquisa.

Nicchio IG. Avaliação do Receptor Ativado por Proliferador de Peroxissoma Gama (PPAR- $\gamma$ ) antes e após o tratamento periodontal de pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2 [tese de doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2024.

## RESUMO

A prevalência de indivíduos afetados por ambas as doenças, Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e Periodontite (P), tem sido cada vez maior. Para o melhor entendimento da interação entre estas condições, mais estudos clínicos são necessários buscando conhecer moléculas com papel-chave na interação entre o metabolismo glicêmico e o sistema imune, além de compreender melhor a interação entre saúde oral e sistêmica do indivíduo. É conhecida a atuação do Receptor Ativado por Proliferador de Peroxissoma Gama (PPAR- $\gamma$ ) na regulação do metabolismo glicêmico, lipídico e do sistema imune, mas são poucos os estudos que investigam a ação desta molécula na modulação do DM2 e Periodontite. Indicativos da literatura, assim como resultados de estudos clínicos anteriormente realizados por nosso grupo, embasam nossa hipótese que PPAR- $\gamma$ , por meio de Fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), seja uma molécula-chave para essas patologias, e que seus níveis estariam diminuídos na presença de saúde sistêmica e periodontal. O objetivo geral deste estudo foi avaliar os níveis de expressão gênica e proteica do PPAR- $\gamma$  antes e após o tratamento periodontal em pacientes com DM2 e Periodontite, seja cada patologia isolada, ou como comorbidades. Metodologia: 156 indivíduos distribuídos nos grupos: T2DM\_poorlyC+P; T2DM\_wellC+P; T2DM\_without\_P; Periodontitis e Control tiveram seu perfil glicêmico, lipídico e periodontal examinado nos períodos baseline, 45, 90 e 180 dias após a finalização do tratamento periodontal. Os pacientes dos grupos com periodontite receberam tratamento periodontal não cirúrgico e, quando necessário cirúrgico; enquanto indivíduos dos grupos sem periodontite receberam profilaxia e reforço da instrução de higiene oral nos mesmos períodos. Uma amostra de sangue foi obtida de todos os pacientes, nos mesmos períodos citados, para investigação da expressão sistêmica do gene *PPARG*, a partir dos leucócitos. Além disso, fragmentos gengivais foram obtidos de todos os grupos após o tratamento periodontal básico quando necessárias cirurgias para complementar o tratamento ou em casos com finalidade estética. Os fragmentos de tecido gengival foram utilizados para avaliação histológica, morfométrica e quantificação de células imunopositivas para PPAR- $\gamma$  por meio de imuno-histoquímica. Após o tratamento periodontal houve melhora significativa nos parâmetros periodontais avaliados em todos os grupos, indicando a eficácia do tratamento periodontal realizado. Foi observada menor expressão do gene *PPARG* após 180 dias do término do tratamento periodontal, nos grupos T2DM\_wellC\_without\_P ( $p=0.04$ ) e Control ( $p=0.03$ ). Os resultados da análise imuno-histoquímica do PPAR- $\gamma$  revelaram maior quantidade de células imunopositivas nos grupos com Periodontite. Entretanto, diferenças estatisticamente significativas foram observadas apenas entre os grupos T2DM\_wellC+P e Control ( $p=0.001$ ). Conclui-se que houve maior expressão deste gene com papel anti-inflamatório e mudança nos níveis transcricionais de *PPARG*, sugerindo após o tratamento periodontal, o que poderia contribuir para o controle da inflamação. Para indivíduos com DM2 e periodontite, o estado de compensação metabólica pode influenciar na frequência de células do tecido gengival expressando a proteína PPAR- $\gamma$ , o que pode contribuir para a redução do estado inflamatório em indivíduos com diabetes compensado.

**Palavras-Chave:** Diabetes Mellitus. Periodontite. PPAR gama. Expressão gênica. Inflamação.

Nicchio IG. Evaluation of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma (PPAR- $\gamma$ ) before and after periodontal treatment of patients with type 2 Diabetes Mellitus [tese de doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2024.

## **ABSTRACT**

It has become increasingly common to encounter patients affected by the combination of Type 2 Diabetes mellitus (T2DM) and Periodontitis (P). To better understand these interactions, more clinical studies involving patients are necessary to identify molecules that play a crucial role in the interaction between glycemic metabolism and the immune system and better understand the interaction between oral and systemic health in individuals. While the role of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma (PPAR- $\gamma$ ) in regulating glycemic and lipid metabolism and the immune system is known, few studies investigate its action in modulating T2DM and Periodontitis. Literature evidence and our previous results with patients support the hypothesis that PPAR- $\gamma$ , through TNF- $\alpha$ , may be a key molecule for these pathologies, with its levels decreasing in the presence of systemic and periodontal health. The general objective of this study was to evaluate the gene and protein expression levels of PPAR- $\gamma$  before and after periodontal treatment in patients with DM2 and Periodontitis, whether each pathology is isolated, or as comorbidities. Methodology: 156 individuals were distributed into the following groups: T2DM\_poorlyC+P; T2DM\_wellC+P; DM2\_without\_P; Periodontitis; and Control. Their glycemic, lipid, and periodontal profiles were examined before and after (45, 90, and 180 days) the completion of periodontal treatment. Patients in the periodontitis groups received non-surgical periodontal treatment, and surgical intervention when necessary, based on individual patient needs. In contrast, participants in the non-periodontitis groups underwent prophylaxis and reinforcement of oral hygiene instruction during the same periods. Blood samples were collected from all patients at these same intervals to investigate the systemic expression of the *PPARG* gene from leukocytes. Additionally, gingival tissue samples were obtained from all groups during periodontal treatment surgeries or for aesthetic surgical procedures. Gingival tissue samples were used for histological and morphometric evaluation, as well as for quantifying PPAR- $\gamma$  immunopositive cells through immunohistochemistry. After periodontal treatment, the periodontal parameters evaluated in all groups significantly improved, indicating the effectiveness of the periodontal treatment performed. One hundred eighty days after periodontal treatment ended, the *PPARG* gene expression was lower in the T2DM\_wellC\_without\_P ( $p=0.04$ ) and Control ( $p=0.03$ ) groups. The immunohistochemical analysis of PPAR- $\gamma$  revealed a more significant number of immunopositive cells in groups such as Periodontitis. However, statistically significant differences were only observed between the T2DM\_wellC+P and Control groups ( $p=0.001$ ). Based on the results, it is concluded that this study demonstrates a change in the transcriptional levels of *PPARG*, suggesting increased expression of this gene with an anti-inflammatory role after periodontal treatment, which could contribute to inflammation control. Additionally, the metabolic compensation status of patients with T2DM and Periodontitis seems to be associated with a higher presence of cells expressing the protein.

**Keywords:** Diabetes Mellitus. Periodontitis. PPAR gamma. Gene expression. Inflammation.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>12</b>
<b>1.1 Periodontite</b> .....	<b>12</b>
<b>1.2 Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2)</b> .....	<b>13</b>
<b>1.3 Periodontite e Diabetes Mellitus Tipo 2</b> .....	<b>14</b>
<b>1.4 Receptor Ativado por Proliferador de Peroxissoma Gama (PPAR-<math>\gamma</math>)</b>	<b>15</b>
<b>1.5 Associação do PPAR-<math>\gamma</math> na Periodontite e DM2</b> .....	<b>16</b>
<b>2 PROPOSIÇÃO</b> .....	<b>18</b>
<b>3 PUBLICAÇÕES</b> .....	<b>19</b>
<b>3.1 Publicação 1</b> .....	<b>19</b>
<b>3.2 Publicação 2</b> .....	<b>62</b>
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>98</b>
<b>4.1 Características Demográficas da População Estudada</b> .....	<b>98</b>
<b>4.2 Características Clínicas Periodontais</b> .....	<b>99</b>
<b>4.3 Características Bioquímicas</b> .....	<b>105</b>
<b>4.4 Análise da Expressão Gênica</b> .....	<b>110</b>
<b>4.5 Análises Imuno-Histoquímicas</b> .....	<b>113</b>
<b>5 CONCLUSÕES</b> .....	<b>118</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>119</b>
<b>APÊNDICE</b> .....	<b>125</b>
<b>ANEXO</b> .....	<b>140</b>

# 1 INTRODUÇÃO

Esta introdução foi dividida em seções abordando a Periodontite, Diabetes Mellitus tipo 2, Inter-relação dessas doenças e Receptor Ativado por Proliferador de Peroxissoma Gama (PPAR- $\gamma$ )

## 1.1 Periodontite

A periodontite é uma doença inflamatória crônica multifatorial associada a um biofilme bacteriano disbiótico, caracterizada pela destruição progressiva dos tecidos ao redor dos dentes, incluindo o epitélio, tecido conjuntivo, osso alveolar e fibras do ligamento periodontal<sup>1</sup>. Indivíduos mais suscetíveis a uma resposta pró-inflamatória rápida e/ou desorganizada tendem a ter um microambiente subgengival mais seletivo para microrganismos específicos<sup>2-4</sup>. Dessa forma, fatores genéticos, ambientais e sistêmicos, juntamente com fatores locais de tecidos e microrganismos, podem levar o indivíduo para um estado de desequilíbrio e inflamação destrutiva<sup>4,5</sup>.

Devido as causas multifatoriais que contribuem para a periodontite, seu desenvolvimento e progressão não seguem uma sequência linear de causa e efeito. Mesmo assim, deve-se destacar que, a disbiose e a inflamação local e sistêmica interagem continuamente, exacerbando a progressão uma da outra<sup>6</sup>. Alterações fenotípicas relacionadas à inflamação nutrem um ambiente propício para o aumento de microrganismos relacionados à doença, e a disbiose contribui para uma inflamação destrutiva, formando um ciclo que sustenta periodontite em indivíduos suscetíveis<sup>4,6</sup>.

A resposta imunológica do hospedeiro é individual, determinada pela genética, epigenética e outros fatores que podem diminuir sua eficácia, como um estilo de vida não-saudável e/ou doenças sistêmicas<sup>7,8</sup>. Em doenças inflamatórias crônicas, mecanismos epigenéticos, semelhantes à influência de polimorfismos genéticos, contribuem para a expressão gênica, função imune alterada e magnitude das respostas inflamatórias<sup>9</sup>.

Diversos fatores ambientais aumentam o risco à periodontite, incluindo tabagismo, má higiene bucal, mudanças hormonais, estresse e medicamentos<sup>10</sup>. Evidências sobre o papel da genética na periodontite foram obtidas por meio de estudos populacionais, em famílias e em gêmeos<sup>11</sup>. Alguns fatores genéticos associados ou que contribuem para a patogênese da periodontite foram identificados. Ao conectar a resposta imunoinflamatória do hospedeiro com a suscetibilidade genética, é possível compreender

melhor essa inter-relação. Nas últimas décadas, a pesquisa sobre a influência genética na periodontite concentrou-se na identificação de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) em loci genéticos específicos, como potenciais fatores de risco para essa doença<sup>12</sup>. Semelhante a várias doenças crônicas e complexas, a periodontite provavelmente envolve numerosos genes, possivelmente ultrapassando 100, destacando sua natureza poligênica<sup>12</sup>. Já se pode afirmar que alguns fatores genéticos aumentam o risco de desenvolver a periodontite<sup>13</sup>.

## **1.2 Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2)**

O DM2 é caracterizado pela desregulação do metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas, associado a defeitos na secreção da insulina, sua ação ou em ambos<sup>14</sup>. A resistência à insulina exacerba a resposta inflamatória, assim como a inflamação piora a resistência à insulina<sup>15</sup>. Além disso, diversas doenças são consideradas morbidades do DM2, como a hipertensão, obesidade, dislipidemia, estresse oxidativo, doenças cardiovasculares, entre outras<sup>16</sup>. Os sinais e sintomas da doença podem demorar anos para se manifestar dificultando o diagnóstico precoce<sup>17</sup>. Indivíduos com DM2 tendem a desenvolver precocemente (14,5 anos) e com maior severidade, problemas cardiovasculares em comparação a indivíduos sem DM2<sup>18</sup>. O DM2, sendo o diabetes associado a um risco duas vezes maior de morte por causas vasculares<sup>19</sup>. Com frequência, pacientes com DM2 são obesos, estão em sobrepeso ou apresentam maior quantidade de gordura abdominal<sup>16,20</sup>.

O papel da obesidade na resistência à insulina foi bem estabelecido<sup>21</sup>. E a resistência à insulina, por sua vez, pode desencadear o desenvolvimento do DM2, favorecendo o surgimento de uma inflamação crônica. O tecido adiposo sofre alterações estruturais e funcionais na obesidade, tornando-se mais metabolicamente ativo<sup>22</sup>. Adipócitos aumentados liberam várias moléculas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina-6 (IL-6) e leptina, enquanto reduzem a secreção de adipocinas anti-inflamatórias como a adiponectina. Esse desequilíbrio desencadeia e perpetua um estado de inflamação<sup>22</sup>.

O DM2 é responsável por grande proporção dos casos de diabetes em todo o mundo, representando aproximadamente 95% dos casos<sup>23</sup>. A Federação Internacional de Diabetes (IDF) estima que a população mundial de indivíduos com DM que era de 460 milhões em 2019, pode chegar até 700 milhões em 2045<sup>24</sup>. O crescente aumento de novos casos implica em maior custo de tratamento; segundo a IDF, em 2021 os gastos mundiais

associados ao DM foram estimados em 415 bilhões de dólares<sup>24</sup>. Diante desse cenário, é importante implementar estratégias eficazes para a prevenção e o manejo do DM2. É preocupante observar que aproximadamente um em cada três indivíduos com DM na América do Sul e Central permanecem sem diagnóstico, refletindo lacunas críticas nos sistemas de saúde e acesso aos cuidados médicos adequados<sup>25</sup>. Além disso, o DM foi responsável por 410 mil mortes na América do Sul e Central em 2021, evidenciando a urgência de ações preventivas e intervenções eficazes para reduzir esse fardo de morbidade e mortalidade<sup>25</sup>.

### **1.3 Periodontite e Diabetes Mellitus Tipo 2**

A periodontite pode coexistir com o DM2 e tem sido reconhecida como a 6<sup>o</sup> complicação associada ao diabetes<sup>26</sup>. Estudos indicam uma maior severidade e prevalência de periodontite em indivíduos com DM2<sup>27-29</sup>. Além disso, devido à alta prevalência de doenças cardiovasculares em pessoas com diabetes e porque estudos sugerem que a doença periodontal pode ser um fator de risco significativo para infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral, um estudo longitudinal examinou o efeito da doença periodontal na mortalidade por múltiplas causas em mais de 600 indivíduos com diabetes tipo 2. Em indivíduos com periodontite severa, foi constatado que a taxa de mortalidade por doença cardíaca isquêmica foi 2,3 vezes maior do que a taxa em indivíduos sem periodontite ou com doença leve, após o ajuste para outros fatores de risco conhecidos<sup>30</sup>.

A resposta inflamatória exacerbada é o resultado da interação de múltiplas células incluindo os leucócitos, células vasculares, células mesenquimais, fibroblastos e osteoblastos<sup>31, 32</sup>. Os mecanismos metabólicos que ligam a periodontite ao DM2 envolvem várias vias importantes<sup>29</sup>, incluindo a via AGE-RAGE, onde a interação entre os produtos finais de glicação avançada (AGEs) e seus receptores (RAGEs) ativam respostas imunes inflamatórias locais<sup>33-35</sup>. Isso leva ao aumento na secreção de citocinas como interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e IL-6, aumentando o estresse oxidativo e favorecendo a reabsorção óssea através da desregulação do eixo RANKL/OPG<sup>36</sup>. Outra via importante ativada é a do NF- $\kappa$ B, que regula a expressão de múltiplos genes envolvidos na resposta inflamatória<sup>37, 38</sup>. A microbiota oral também desempenha um papel significativo, modulando tanto o sistema imunológico inato quanto o adaptativo, e influenciando a inflamação e o estresse oxidativo<sup>39, 40</sup>. Esses processos

não apenas exacerbam a periodontite, mas também contribuem para a resistência à insulina no DM2, piorando o controle glicêmico<sup>37,41</sup>.

Nos últimos anos a literatura científica tem intensificado demonstrações do papel significativo do PPAR- $\gamma$  como um mediador anti-inflamatório, incluindo a observação da diminuição da sua expressão na periodontite<sup>42</sup>. Essa associação entre a redução da expressão do PPAR- $\gamma$  e o aumento da inflamação periodontal destaca a importância do PPAR- $\gamma$  na modulação das respostas inflamatórias nos tecidos periodontais. Como por exemplo, o estudo em que foi discutido que a ativação do PPAR- $\gamma$  pode inibir a osteoclastogênese induzida por lipopolissacarídeos (LPS) de patógenos periodontais, sugerindo um papel protetor contra a perda óssea associada à periodontite<sup>43</sup>.

Como alvo anti-inflamatório, acredita-se que o PPAR- $\gamma$  exerça controle regulatório sobre vias inflamatórias, como do NF- $\kappa$ B, influenciando a produção de mediadores pró-inflamatórios<sup>44</sup>. Estudos pré-clínicos em ratos mostraram que essa regulação pode reduzir os danos nos tecidos associados à periodontite, preservando os tecidos de suporte dentário e promovendo a saúde bucal a longo prazo<sup>45</sup>. Essas descobertas ressaltam o potencial terapêutico da ativação do PPAR- $\gamma$  não apenas para controlar a inflamação na gengiva, mas também para preservar a integridade dos tecidos periodontais de suporte.

#### **1.4 Receptor Ativado por Proliferador de Peroxissoma Gama (PPAR- $\gamma$ )**

O gene *PPARG* que codifica a proteína PPAR- $\gamma$  está localizado no cromossomo 3 na posição 3p25; ultrapassa 100 kb e possui 9 exons denominados A1, A2 e B, e 6 outros exons nomeados 1 a 6, na orientação 5' para 3'<sup>46</sup>.

PPAR- $\gamma$  é um fator de transcrição pertencente à uma ampla família de receptores nucleares ativados por ligantes, dentro da superfamília de receptores esteroides<sup>47</sup>. As atividades desse fator de transcrição podem ser reguladas por várias moléculas, como hormônios, vitaminas e metabólitos lipídicos<sup>48</sup>. Os receptores ativados por proliferadores (PPARs) apresentam-se em três isoformas codificadas por genes específicos: PPAR $\alpha$  (também conhecido como NR1C1); PPAR $\beta/\delta$  (também conhecido como NR1C2); e PPAR $\gamma$  (também conhecido como NR1C3)<sup>49</sup>. Embora essas três isoformas compartilhem algumas similaridades, como sua estrutura e reconhecimento da mesma sequência no DNA, elas desempenham papéis fisiológicos distintos ao possuir especificidade por ligantes diferentes e serem expressas em tecidos diferentes<sup>50,51</sup>. O PPAR- $\gamma$  é predominantemente expresso em tecidos adiposos e no cólon. Em quantidades menores,

o PPAR- $\gamma$  pode ser encontrado em células beta pancreáticas, macrófagos, tecido cardíaco e músculo esquelético<sup>52</sup>.

O mecanismo molecular da proteína PPAR- $\gamma$  é composto pela ativação de duas vias de sinalização. A via convencional ou clássica ocorre quando o PPAR- $\gamma$  é ativado por meio da heterodimerização com receptor de ácido retinóico 9-cis (RXR) e ligantes no citoplasma. Esse heterodímero transloca para o núcleo e se liga a regiões no DNA denominadas elementos responsivos específicos (PPREs)<sup>53-55</sup>. Os PPREs são sequências específicas de DNA, 'AGGTCA', separadas por um nucleotídeo, conhecido como DR-1 (repetição direta), o que permite a ligação do complexo heterodimérico PPAR-RXR, ativando assim a transcrição dos genes-alvo que regulam processos inflamatórios e metabólicos<sup>54</sup>. Por outro lado, existe uma via alternativa em que o conjunto composto apenas do PPAR- $\gamma$  e ligante entra no núcleo e se liga ao NF- $\kappa$ B, impedindo assim, a transcrição de sequências de DNA responsáveis por genes pró inflamatórios<sup>56,57</sup>. Destaca-se que uma abordagem mais detalhada sobre a interação molecular do PPAR- $\gamma$  na Periodontite e DM2 está inserida neste trabalho (publicação 1) como um artigo de revisão que foi submetido pelo nosso grupo de pesquisa. Esse artigo oferece informações adicionais sobre as implicações desse mecanismo molecular, ampliando nossa compreensão dos processos envolvidos.

### 1.5 Associação do PPAR- $\gamma$ na Periodontite e DM2

Uma fração significativa de fatores genéticos são compartilhados entre o DM e a periodontite, sugerindo envolvimento de mecanismos patogênicos comuns<sup>58</sup>. A inflamação, com destaque para a via NF- $\kappa$ B, é um dos principais fatores comuns entre o DM e a periodontite<sup>59</sup>. Concomitantemente, o PPAR- $\gamma$  desempenha um papel no controle da inflamação em vários tipos celulares, interferindo na ativação do NF- $\kappa$ B<sup>60,61</sup>.

NF- $\kappa$ B é um mediador das respostas imunológicas e inflamatórias e está envolvido em muitos eventos patológicos, incluindo a progressão da periodontite<sup>62</sup>. Os principais periodontopatógenos como *Porphyromonas gingivalis* e *Fusobacterium nucleatum*, estimulam a resposta imune ativando a via do NF- $\kappa$ B em células epiteliais infectadas. A inibição do NF- $\kappa$ B demonstrou reduzir o acúmulo de mediadores pró-inflamatórios e atenuar a osteólise, estabelecendo a ligação entre o NF- $\kappa$ B e a periodontite<sup>62</sup>.

O PPAR- $\gamma$  inibe a atividade do NF- $\kappa$ B por meio de interações diretas ou indiretas, reduzindo a transcrição de genes inflamatórios. Existem duas formas de interação entre essas duas moléculas. Na primeira, o PPAR- $\gamma$  pode competir com coativadores diretos,

interferindo no complexo e não permitindo sua ativação e conseqüentemente transcrição<sup>61</sup>. Na segunda, o PPAR- $\gamma$  aumenta a expressão do I $\kappa$ B $\alpha$ , uma subunidade do NF- $\kappa$ B<sup>63,64</sup>. O aumento da expressão de I $\kappa$ B $\alpha$  implica na inibição do NF- $\kappa$ B, pois essa subunidade se liga ao NF- $\kappa$ B no citoplasma, impedindo sua translocação para o núcleo<sup>64</sup>.

Estudos anteriores do nosso grupo de pesquisa investigaram polimorfismos no gene *PPARG*, por este ser considerado um potencial marcador de DM2<sup>65</sup>. Foi identificada a associação do SNP rs1151999 (G>T) no gene *PPARG* com a periodontite e DM2 em uma população do Estado de São Paulo<sup>66</sup>. Quando indivíduos saudáveis foram comparados com pacientes portadores de DM2 e periodontite, observamos que aqueles que carregavam o genótipo GG tinham chance 64% menor de desenvolver periodontite juntamente com DM2 (como comorbidades) do que pacientes com genótipo TT, com efeito na população entre 39% e 72% (OR = 0,36; 95 % IC = 0,10 - 0,71; p = 0,003). Coerentemente, indivíduos portadores do genótipo heterozigoto (GT), periodontalmente saudáveis, apresentaram 22% menor chance de desenvolver a Periodontite em relação aos pacientes com genótipo TT, com efeito na população entre 3% a 52% (OR= 0.68, CI 95%= 0.48-0.97, p=0.035)<sup>66</sup>. Uma investigação enfocando outro SNP do gene *PPARG*, o rs1801282, demonstrou também sua associação com a periodontite em mulheres idosas obesas<sup>67</sup>.

Mediante esses resultados, iniciamos em 2020 uma investigação sobre o papel funcional da proteína PPAR- $\gamma$  codificada pelo gene *PPARG* no contexto da periodontite. Realizamos um experimento piloto para verificar por imuno-histoquímica, a presença da proteína PPAR- $\gamma$  em um fragmento gengival (inflamado) de um paciente que se submeteu à cirurgia periodontal, e comparamos a um fragmento gengival sem inflamação, de um paciente que se submeteu a cirurgia para aumento de coroa clínica. Observamos maior imunomarcção de PPAR- $\gamma$  no fragmento gengival inflamado do que na gengiva sem inflamação (controle). Nosso resultado concordou com Taskan et al.<sup>68</sup> que também detectou maior imunomarcção de PPAR- $\gamma$  em periodonto afetado por periodontite e peri-implantite, destacando consistentemente sua expressão aumentada em situações patológicas.

Desse modo, sentimo-nos impulsionados a aprofundar e ampliar nossas investigações para verificar como o PPAR- $\gamma$  se expressa na presença de DM2 e/ou Periodontite (cada patologia isolada, ou ambas as patologias combinadas), e se o tratamento periodontal influenciaria nessa expressão.

## 5 CONCLUSÕES

A partir dos resultados é possível concluir que após o tratamento periodontal houve melhora significativa nos parâmetros periodontais avaliados, indicando a eficácia do tratamento periodontal realizado. Houve tendência de aumento dos níveis transcricionais de *PPARG* em todos os grupos após 90 dias do tratamento periodontal comparando com o baseline. Em 90 dias após o tratamento, houve significativa maior expressão deste gene com papel anti-inflamatório nos grupos T2DM\_wellC\_without\_P e Control, ou seja, com nível adequado de compensação metabólica sem periodontite, comparado a 180 dias que decaiu em todos os grupos.

Também o bom estado de compensação metabólica dos pacientes T2DM\_wellC+P mesmo na presença de periodontite, parece ter significadamente elicitado maior quantidade de células expressando a proteína PPAR- $\gamma$ , o que pode contribuir para diminuir o estado inflamatório do tecido gengival.

## REFERÊNCIAS\*

1. Kononen E, Gursoy M, Gursoy UK. Periodontitis: A Multifaceted Disease of Tooth-Supporting Tissues. *J Clin Med*. 2019; 8(8).
2. Leite FRM, Nascimento GG, Moller HJ, Belibasakis GN, Bostanci N, Smith PC, et al. Cytokine profiles and the dynamic of gingivitis development in humans. *J Clin Periodontol*. 2022; 49(1): 67-75.
3. Bostanci N, Silbereisen A, Bao K, Grossmann J, Nanni P, Fernandez C, et al. Salivary proteotypes of gingivitis tolerance and resilience. *J Clin Periodontol*. 2020; 47(11): 1304-16.
4. Bartold PM, Van Dyke TE. An appraisal of the role of specific bacteria in the initial pathogenesis of periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2019; 46(1): 6-11.
5. Hajishengallis G. The inflammophilic character of the periodontitis-associated microbiota. *Mol Oral Microbiol*. 2014; 29(6): 248-57.
6. Loos BG, Van Dyke TE. The role of inflammation and genetics in periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2020; 83(1): 26-39.
7. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3: 17038.
8. Kinane DF, Demuth DR, Gorr SU, Hajishengallis GN, Martin MH. Human variability in innate immunity. *Periodontol 2000*. 2007; 45: 14-34.
9. Raghuraman S, Donkin I, Versteyhe S, Barres R, Simar D. The Emerging Role of Epigenetics in Inflammation and Immunometabolism. *Trends Endocrinol Metab*. 2016; 27(11): 782-95.
10. Nazir MA. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2017; 11(2): 72-80.
11. Michalowicz BS, Aeppli D, Virag JG, Klump DG, Hinrichs JE, Segal NL, et al. Periodontal findings in adult twins. *J Periodontol*. 1991; 62(5): 293-9.
12. Loos BG, Papantonopoulos G, Jepsen S, Laine ML. What is the Contribution of Genetics to Periodontal Risk? *Dent Clin North Am*. 2015; 59(4): 761-80.
13. 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.
14. Su Y, Ye L, Hu C, Zhang Y, Liu J, Shao L. Periodontitis as a promoting factor of T2D: current evidence and mechanisms. *International Journal of Oral Science*. 2023; 15(1): 25.
15. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(17).

---

\* De acordo com o Guia de Trabalhos Acadêmicos da FOAr, adaptado das Normas Vancouver. Disponível no site da Biblioteca: <http://www.foar.unesp.br/Home/Biblioteca/guia-de-normalizacao-atualizado.pdf>

16. Nibali L, Gkraniias N, Mainas G, Di Pino A. Periodontitis and implant complications in diabetes. *Periodontol 2000*. 2022; 90(1): 88-105.
17. American Diabetes A. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021; 44(Suppl 1): S15-S33.
18. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet*. 2006; 368(9529): 29-36.
19. Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med*. 2011; 364(9): 829-41.
20. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015; 131(4): e29-322.
21. Mealey BL, Ocampo GL. Diabetes mellitus and periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2007; 44: 127-53.
22. Daniele G, Guardado Mendoza R, Winnier D, Fiorentino TV, Pengou Z, Cornell J, et al. The inflammatory status score including IL-6, TNF-alpha, osteopontin, fractalkine, MCP-1 and adiponectin underlies whole-body insulin resistance and hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2014; 51(1): 123-31.
23. Collaborators GBDD. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2023; 402(10397): 203-34.
24. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022; 183: 109119.
25. IDF Diabetes Atlas. International Diabetes Association. 2022; 10.
26. Loe H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1993; 16(1): 329-34.
27. Nicchio IG, Cirelli T, Nepomuceno R, Hidalgo MAR, Rossa C, Jr., Cirelli JA, et al. Polymorphisms in Genes of Lipid Metabolism Are Associated with Type 2 Diabetes Mellitus and Periodontitis, as Comorbidities, and with the Subjects' Periodontal, Glycemic, and Lipid Profiles. *J Diabetes Res*. 2021; 2021: 1049307.
28. Nascimento GG, Leite FRM, Vestergaard P, Scheutz F, Lopez R. Does diabetes increase the risk of periodontitis? A systematic review and meta-regression analysis of longitudinal prospective studies. *Acta Diabetol*. 2018; 55(7): 653-67.
29. Graves DT, Ding Z, Yang Y. The impact of diabetes on periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 2020; 82(1): 214-24.
30. Saremi A, Nelson RG, Tulloch-Reid M, Hanson RL, Sievers ML, Taylor GW, et al. Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28(1): 27-32.
31. Turner JD, Naylor AJ, Buckley C, Filer A, Tak PP. Fibroblasts and Osteoblasts in Inflammation and Bone Damage. *Adv Exp Med Biol*. 2018; 1060: 37-54.

32. Nourshargh S, Alon R. Leukocyte migration into inflamed tissues. *Immunity*. 2014; 41(5): 694-707.
33. Taylor JJ, Preshaw PM, Lalla E. A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *J Clin Periodontol*. 2013; 40 Suppl 14: S113-34.
34. Taylor JJ, Preshaw PM, Lalla E. A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *J Periodontol*. 2013; 84(4 Suppl): S113-34.
35. Pan S, Hu B, Sun J, Yang Z, Yu W, He Z, et al. Identification of cross-talk pathways and ferroptosis-related genes in periodontitis and type 2 diabetes mellitus by bioinformatics analysis and experimental validation. *Front Immunol*. 2022; 13: 1015491.
36. Plemmenos G, Piperi C. Pathogenic Molecular Mechanisms in Periodontitis and Peri-Implantitis: Role of Advanced Glycation End Products. *Life (Basel)*. 2022; 12(2).
37. Luo S, Yang X, Wang D, Ni J, Wu J, Xu Z, et al. Periodontitis contributes to aberrant metabolism in type 2 diabetes mellitus rats by stimulating the expression of adipokines. *J Periodontal Res*. 2016; 51(4): 453-61.
38. Li J, Lu H, Wu H, Huang S, Chen L, Gui Q, et al. Periodontitis in elderly patients with type 2 diabetes mellitus: impact on gut microbiota and systemic inflammation. *Aging (Albany NY)*. 2020; 12(24): 25956-80.
39. Tang B, Yan C, Shen X, Li Y. The bidirectional biological interplay between microbiome and viruses in periodontitis and type-2 diabetes mellitus. *Front Immunol*. 2022; 13: 885029.
40. Lu X, Liu T, Zhou J, Liu J, Yuan Z, Guo L. Subgingival microbiome in periodontitis and type 2 diabetes mellitus: an exploratory study using metagenomic sequencing. *J Periodontal Implant Sci*. 2022; 52(4): 282-97.
41. Lalla E, Papapanou PN. Diabetes mellitus and periodontitis: a tale of two common interrelated diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2011; 7(12): 738-48.
42. Sharma AM, Staels B. Review: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and adipose tissue--understanding obesity-related changes in regulation of lipid and glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(2): 386-95.
43. Hassumi MY, Silva-Filho VJ, Campos-Junior JC, Vieira SM, Cunha FQ, Alves PM, et al. PPAR-gamma agonist rosiglitazone prevents inflammatory periodontal bone loss by inhibiting osteoclastogenesis. *Int Immunopharmacol*. 2009; 9(10): 1150-8.
44. Lu Y, Zhou Q, Shi Y, Liu J, Zhong F, Hao X, et al. SUMOylation of PPARgamma by rosiglitazone prevents LPS-induced NCoR degradation mediating down regulation of chemokines expression in renal proximal tubular cells. *PLoS One*. 2013; 8(11): e79815.
45. Di Paola R, Mazzon E, Maiere D, Zito D, Britti D, De Majo M, et al. Rosiglitazone reduces the evolution of experimental periodontitis in the rat. *J Dent Res*. 2006; 85(2): 156-61.
46. Zieleniak A, Wojcik M, Wozniak LA. Structure and physiological functions of the human peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2008; 56(5): 331-45.

47. Berger J, Moller DE. The mechanisms of action of PPARs. *Annu Rev Med.* 2002; 53: 409-35.
48. Lehrke M, Lazar MA. The many faces of PPARgamma. *Cell.* 2005; 123(6): 993-9.
49. Yu S, Reddy JK. Transcription coactivators for peroxisome proliferator-activated receptors. *Biochim Biophys Acta.* 2007; 1771(8): 936-51.
50. Corona JC, Duchen MR. PPARgamma as a therapeutic target to rescue mitochondrial function in neurological disease. *Free Radic Biol Med.* 2016; 100: 153-63.
51. Sobolev VV, Tchepourina E, Korsunskaya IM, Geppe NA, Chebysheva SN, Soboleva AG, et al. The Role of Transcription Factor PPAR-gamma in the Pathogenesis of Psoriasis, Skin Cells, and Immune Cells. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(17).
52. Yuvaraj S, Kumar BRP. Peroxisome Proliferator-activated Receptor-gamma As A Novel and Promising Target For Treating Cancer Via Regulation of Inflammation: A Brief Review. *Mini Rev Med Chem.* 2022; 22(1): 3-14.
53. Zhu Y, Qi C, Jain S, Rao MS, Reddy JK. Isolation and characterization of PBP, a protein that interacts with peroxisome proliferator-activated receptor. *J Biol Chem.* 1997; 272(41): 25500-6.
54. Moraes LA, Piqueras L, Bishop-Bailey D. Peroxisome proliferator-activated receptors and inflammation. *Pharmacol Ther.* 2006; 110(3): 371-85.
55. Murphy GJ, Holder JC. PPAR-gamma agonists: therapeutic role in diabetes, inflammation and cancer. *Trends Pharmacol Sci.* 2000; 21(12): 469-74.
56. Croasdell A, Duffney PF, Kim N, Lacy SH, Sime PJ, Phipps RP. PPARgamma and the Innate Immune System Mediate the Resolution of Inflammation. *PPAR Res.* 2015; 2015: 549691.
57. Ju Z, Su M, Li D, Hong J, Im DS, Kim S, et al. An Algal Metabolite-Based PPAR-gamma Agonist Displayed Anti-Inflammatory Effect via Inhibition of the NF-kappaB Pathway. *Mar Drugs.* 2019; 17(6).
58. Aarabi G, Zeller T, Seedorf H, Reissmann DR, Heydecke G, Schaefer AS, et al. Genetic Susceptibility Contributing to Periodontal and Cardiovascular Disease. *J Dent Res.* 2017; 96(6): 610-7.
59. Hajishengallis G, Chavakis T. Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. *Nat Rev Immunol.* 2021; 21(7): 426-40.
60. Arabaci T, Cicek Y, Canakci V, Canakci CF, Ozgoz M, Albayrak M, et al. Immunohistochemical and Stereologic Analysis of NF-kappaB Activation in Chronic Periodontitis. *Eur J Dent.* 2010; 4(4): 454-61.
61. Ricote M, Glass CK. PPARs and molecular mechanisms of transrepression. *Biochim Biophys Acta.* 2007; 1771(8): 926-35.
62. Adapala NS, Swarnkar G, Arra M, Shen J, Mbalaviele G, Ke K, et al. Inflammatory osteolysis is regulated by site-specific ISGylation of the scaffold protein NEMO. *Elife.* 2020; 9.
63. Delerive P, Gervois P, Fruchart JC, Staels B. Induction of IkappaBalpha expression as a mechanism contributing to the anti-inflammatory activities of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha activators. *J Biol Chem.* 2000; 275(47): 36703-7.

64. Vanden Berghe W, Vermeulen L, Delerive P, De Bosscher K, Staels B, Haegeman G. A paradigm for gene regulation: inflammation, NF-kappaB and PPAR. *Adv Exp Med Biol.* 2003; 544: 181-96.
65. Mori H, Ikegami H, Kawaguchi Y, Seino S, Yokoi N, Takeda J, et al. The Pro12 -->Ala substitution in PPAR-gamma is associated with resistance to development of diabetes in the general population: possible involvement in impairment of insulin secretion in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2001; 50(4): 891-4.
66. Cirelli T, Nicchio IG, Bussaneli DG, Silva BR, Nepomuceno R, Orrico SRP, et al. Evidence Linking PPARG Genetic Variants with Periodontitis and Type 2 Diabetes Mellitus in a Brazilian Population. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(7).
67. Yoshihara A, Sugita N, Iwasaki M, Wang Y, Miyazaki H, Yoshie H, et al. The Interaction Between beta-3 Adrenergic Receptor and Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Gene Polymorphism to Periodontal Disease in Community-Dwelling Elderly Japanese. *J Periodontol.* 2015; 86(8): 955-63.
68. Taskan MM, Gevrek F. PPAR-gamma, RXR, VDR, and COX-2 Expressions in gingival tissue samples of healthy individuals, periodontitis and peri-implantitis patients. *Niger J Clin Pract.* 2020; 23(1): 46-53.
69. Engebretson SP, Hyman LG, Michalowicz BS, Schoenfeld ER, Gelato MC, Hou W, et al. The effect of nonsurgical periodontal therapy on hemoglobin A1c levels in persons with type 2 diabetes and chronic periodontitis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013; 310(23): 2523-32.
70. Chavarry NG, Vettore MV, Sansone C, Sheiham A. The relationship between diabetes mellitus and destructive periodontal disease: a meta-analysis. *Oral Health Prev Dent.* 2009; 7(2): 107-27.
71. Taylor GW. Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: an epidemiologic perspective. *Ann Periodontol.* 2001; 6(1): 99-112.
72. Teeuw WJ, Gerdes VE, Loos BG. Effect of periodontal treatment on glycemic control of diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2010; 33(2): 421-7.
73. Baeza M, Morales A, Cisterna C, Cavalla F, Jara G, Isamitt Y, et al. Effect of periodontal treatment in patients with periodontitis and diabetes: systematic review and meta-analysis. *J Appl Oral Sci.* 2020; 28: e20190248.
74. Chen L, Luo G, Xuan D, Wei B, Liu F, Li J, et al. Effects of non-surgical periodontal treatment on clinical response, serum inflammatory parameters, and metabolic control in patients with type 2 diabetes: a randomized study. *J Periodontol.* 2012; 83(4): 435-43.
75. Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, Jepsen S, Konstantinidis A, Makrilakis K, et al. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia.* 2012; 55(1): 21-31.
76. Karatas O, Yuce HB, Taskan MM, Gevrek F, Yarkac FU, Cacan E. Detection of nuclear receptors in gingival samples of diabetic and nondiabetic periodontitis patients. *Niger J Clin Pract.* 2021; 24(2): 269-76.
77. Rosen ED, Spiegelman BM. PPARgamma : a nuclear regulator of metabolism, differentiation, and cell growth. *J Biol Chem.* 2001; 276(41): 37731-4.

78. Tontonoz P, Spiegelman BM. Fat and beyond: the diverse biology of PPARgamma. *Annu Rev Biochem.* 2008; 77: 289-312.
79. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med.* 2004; 351(11): 1106-18.
80. Zhang J, Zhang Y, Xiao F, Liu Y, Wang J, Gao H, et al. The peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist pioglitazone prevents NF-kappaB activation in cisplatin nephrotoxicity through the reduction of p65 acetylation via the AMPK-SIRT1/p300 pathway. *Biochem Pharmacol.* 2016; 101: 100-11.
81. Toker H, Balci Yuce H, Lektemur Alpan A, Gevrek F, Elmastas M. Morphometric and histopathological evaluation of the effect of grape seed proanthocyanidin on alveolar bone loss in experimental diabetes and periodontitis. *J Periodontal Res.* 2018; 53(3): 478-86.
82. Balci Yuce H, Karatas O, Tulu F, Altan A, Gevrek F. Effect of diabetes on collagen metabolism and hypoxia in human gingival tissue: a stereological, histopathological, and immunohistochemical study. *Biotech Histochem.* 2019; 94(1): 65-73.