

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 31/07/2026.



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



Marco Antonio Rimachi Hidalgo

Avaliação da expressão gênica e proteica do Receptor Ativado por Proliferador de Peroxissoma Gama em modelo murino de Diabetes Mellitus e Periodontite

Araraquara

2024



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



Marco Antonio Rimachi Hidalgo

Avaliação da expressão gênica e proteica do Receptor Ativado por Proliferador de Peroxissoma Gama em modelo murino de Diabetes Mellitus e Periodontite

Tese apresentada à Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia de Araraquara para obtenção do título de Doutor em Odontologia, Área de concentração – Periodontia.

Orientadora: Prof.^a Dr^a Raquel Mantuaneli Scarel Caminaga

Araraquara

2024

R575a Rimachi Hidalgo, Marco Antonio
Avaliação da expressão gênica e proteica do Receptor Ativado por Proliferador de Peroxissoma Gama em modelo murino de Diabetes Mellitus e Periodontite / Marco Antonio Rimachi Hidalgo. -- Araraquara, 2024
95 f. : il., tabs., fotos

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Odontologia, Araraquara
Orientadora: Raquel Mantuaneli Scarel Caminaga

1. Periodontite. 2. Diabetes Mellitus tipo 2. 3. PPAR gama. 4. Inflamação. 5. Fator de Necrose Tumoral alfa. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Odontologia, Araraquara.
Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.



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



Marco Antonio Rimachi Hidalgo

Avaliação da expressão gênica e proteica do Receptor Ativado por Proliferador de Peroxissoma Gama em modelo murino de Diabetes Mellitus e Periodontite

Comissão julgadora

Tese para obtenção do grau de Doutor em Odontologia

Presidenta e orientadora: Prof.^a Dr^a Raquel Mantuaneli Scarel Caminaga

2º Examinador: Prof. Dr. Paulo Sergio Cerri

3º Examinadora: Prof.^a Dr^a Leticia Helena Theodoro

4º Examinadora: Prof.^a Dr^a Fernanda de Oliveira Bello Corrêa

Araraquara, 31 de julho de 2024.

DADOS CURRICULARES

Marco Antonio Rimachi Hidalgo

NASCIMENTO : 05 de Maio de 1992 – Iquitos – Perú

FILIAÇÃO : Pedro Segundo Rimachi Inga.
Rosario Hidalgo Gomes.

2011/2016 : Curso de Graduação em Odontologia – Universidad Nacional de la Amazonia Peruana – UNAP, Iquitos – Perú.

2018/2020 : Curso de Pós Graduação em Odontologia, Área de concentração em Periodontia – Nível Mestrado – Faculdade de Odontologia de Araraquara (FOAr) – UNESP.

2020/2022 : Curso de Especialização em Periodontia pela Universidade de São Paulo (FOB – USP) – Bauru, São Paulo, Brasil.

2020/2024 : Curso de Pós Graduação em Odontologia, Área de concentração em Periodontia – Nível Doutorado – Faculdade de Odontologia de Araraquara (FOAr) - UNESP

Agradeço especialmente...

A **Deus**, que por ele nada poderia ser feito, já que sempre está presente em todos os momentos difíceis da minha vida, ele me dá saúde e graças a ele tenho uma maravilhosa família que amo muito.

Aos meus pais **Pedro Segundo Rimachi Inga e Rosario Hidalgo Gomes**, com seus esforços, ensinamentos e dedicação que eles proporcionaram-me durante todos estes árduos sete anos estudando fora do meu país. Não tenho palavras para agradecer vocês, novamente muito obrigado por ajudar-me a realizar meus sonhos. Amo vocês pais.

A minha fiel companheira de vida **Bonny Salva**. Agradeço a você pelo apoio que sempre me outorga, que seria eu sem seus constante conselhos e apoio incondicional, e sobre todo estar juntos por 4 anos na caminhada aprendendo e curtindo da melhor forma possível do melhor presente que Deus poderia ter nos outorgado.

A meu amor mais sincero e profundo, a quem acredita com olhos fechados que sou seu super-herói a quem faz meus dias maravilhosos, a quem me dá o amor mais puro e sincero, a quem daria minha vida e que cada dia me dá desejo de superação em todo, meu filho amado **Iker Alessandro**, papai te ama muito meu amor.

A minha segunda mãe **Martha Rimachi**, por hoje e sempre estar pendente de mim, por ser essa pessoa que sempre estava presente nos meus momentos de debilidades, fracassos e alegrias, as palavras de agradecimento para minha formação principalmente como ser humano é pelos seus ensinamentos e conselhos, te enviou um beijo e um forte abraço ao céu onde você se encontra. Com certeza levo comigo todas os ensinamentos que você me inculcou

A minha orientadora **Profa. Dra. Raquel Mantuaneli Scarel Caminaga**, que sempre levarei comigo o eterno agradecimento por ter aceito-me e acolhido em um momento tão importante da minha vida profissional. Muito obrigado por acreditar em mim, mesmo sabendo que nos primeiros anos não era fácil interatuar pela barreira do idioma, eu estou agradecido e valoro toda a paciência e ensinamentos com que me orientou durante todos estes 6 anos.

Aos meus companheiros de **pós-graduação e graduação do Laboratório de Genética Molecular** que colaboraram diretamente ou indiretamente no desenvolvimento de este trabalho, com certeza o apoio de todos vocês ajudo muito.

Agradecimentos...

À Faculdade de Odontologia de Araraquara –FOAr-UNESP, na pessoa de sua Diretora **Profa. Dra. Patrícia Petromilli Nordi Sasso Garcia** e de sua **Vice Diretora Profa. Dra. Elaine Pereira Da Silva Tagliaferro**.

Ao **Laboratório de Biologia Celular e Molecular** – Disciplina de Periodontia (**FOAr – Unesp**) e ao **Laboratório de Captura e Análise Microscópica** – Disciplina de Histologia (**FOAr – Unesp**) que graças aos equipamentos disponíveis e paciência de seus colaboradores permitiram a construção deste trabalho.

Ao **Laboratório Multiusuário FINEP da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara- Unesp**, pois nos possibilitou a utilização do equipamento NanoDrop™ 2000/2000c Spectrophotometers (Thermo Fisher Scientific, EUA).

Ao **Laboratório Multiusuário da FOA-UNESP e à FINEP** (FINEP/CT-INFRA - Convênio FINEP: 01.12.0530.00 – PROINFRA 01/2011) fundamental para a utilização do equipamento SkyScan1272 (Bruker, Bélgica) para os escaneamentos por microtomografia computadorizada das hemimaxilas.

À Equipe de Biologia Celular do Laboratório Central de Tecnologias de Alto Desempenho em Ciências da Vida (LaCTAD), parte da Universidade Estadual de Campinas (**UNICAMP**), pelas contribuições no serviço de processamento de amostras de plasma e quantificações proteicas por Multiplex.

À FAPESP – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo pelo financiamento da pesquisa (2020/12788-5) e concessão de Bolsa de Doutorado (Processo nº2020/11639-6).

A todos que, diretamente ou indiretamente, colaboraram e tornaram possível a realização deste trabalho.

“Tudo pode ser tirado do homem, menos uma coisa: a última das liberdades humanas – escolher sua atitude em qualquer circunstância, escolher o próprio caminho”. Viktor Frankl*

* Frankl V. Em busca de sentido. Petrópolis: Vozes, 1991.

Rimachi Hidalgo MA. Avaliação da expressão gênica e proteica do Receptor Ativado por Proliferador de Peroxissoma Gama em modelo murino no Diabetes Mellitus e Periodontite [tese de doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2024.

RESUMO

É cada vez mais frequente encontrar pacientes afetados pela combinação de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) e Periodontite (P). Ambas as patologias elicitam a resposta imune inflamatória no indivíduo, na qual atua o Receptor Ativado por Proliferador de Peroxissoma Gama (Ppar- γ) com ação anti-inflamatória, sendo também importante na regulação do metabolismo glicêmico e lipídico. No entanto, são poucos os estudos que investigam a participação do Ppar- γ na modulação do DM2 e P. Estudos com modelos animais tem sido o desenho experimental de escolha quando se deseja conhecer de modo mais controlado a possível influência de uma determinada molécula em um contexto patológico. O objetivo geral deste estudo foi avaliar a expressão gênica e proteica do Ppar- γ em camundongos submetidos à indução do Diabetes Mellitus e Periodontite. Metodologia: 192 camundongos C57BL/6J machos com 8 semanas de idade e 22g de peso foram distribuídos nos grupos: DM, DM_P, P, e C. DM foi induzido pela combinação de dieta hiperlipídica (56 dias antes da indução da Periodontite) e injeção de estreptozotocina, 28 dias antes da indução da Periodontite, que ocorreu pela combinação de ligadura e infecção por *Porphyromonas gingivalis* (P.g). O peso corporal e a glicemia pós-prandial de todos os animais foram avaliados semanalmente. Doze animais em cada grupo foram eutanasiados nos períodos experimentais Zero, 7, 14 e 21 dias após a indução de P. Os parâmetros bioquímicos foram dosados no plasma. A perda de volume ósseo periodontal nos animais foi analisada por micro-CT. Em todos os grupos e períodos foram avaliados os níveis de Ppar- γ , além de Tnf- α , por meio de: (i) quantificação dos níveis transcricionais sistêmicos (mRNA nos leucócitos), traducionais sistêmicos (níveis proteicos nos leucócitos); além de transcricionais do periodonto (mRNA gengival) e traducionais (imuno-histoquímica em gengiva). Foi realizada morfometria do tecido gengival e avaliação histológica de fígado e rim. Houve sucesso do modelo experimental de DM comprovado por altos níveis de glicemia pós-prandial e colesterol total nos grupos diabéticos. O sucesso do modelo experimental de periodontite foi comprovado por micro-CT dada a maior perda óssea alveolar nos grupos com P. A expressão gênica de *Pparg* nos leucócitos foi significativamente maior no grupo "C" no tempo Zero e 7 dias. No acompanhamento longitudinal, o grupo "P" é o que apresentou os menores níveis sistêmicos de mRNA do *Pparg*; e o maior para *Tnfa*. A expressão do gene *Pparg* na gengiva foi significativamente maior no grupo "P" em 14 dias, e do gene *Tnfa* no mesmo período houve tendência de maior expressão no grupo "DM_P". Nesse mesmo grupo em 7 dias houve significativa maior expressão proteica sistêmica de Tnf- α . Houve uma tendência de mais células imunopositivas para Ppar- γ no grupo "C" em todos os tempos, e para Tnf- α nos grupos com pelo menos uma das doenças em 7 e 21 dias. Houve maior porcentagem de células inflamatórias e de vasos sanguíneos nas gengivas dos grupos "DM_P" e "P" em 21 dias. Foram observadas em 21 dias gotículas lipídicas ou vacúolos no fígado e rim de animais com "DM" e "DM_P" em comparação ao grupo "C". Conclui-se que os níveis de mRNA de *Pparg* sistêmicos, e de Ppar- γ proteicos na gengiva foram maiores no grupo "C". Em contraste, *Tnfa* teve a expressão gênica sistêmica principalmente elicitada pelo grupo "P", e proteica no plasma pelo grupo "DM_P" em 7 dias, concordando com maior

porcentagem de células inflamatórias e vasos sanguíneos no tecido gengival em 21 dias.

Palavras – chave: Periodontite. Diabetes Mellitus tipo 2. PPAR gama. Inflamação. Fator de Necrose Tumoral alfa. Modelos animais.

Rimachi Hidalgo MA. Evaluation of gene and protein expression of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma in a murine model of Diabetes Mellitus and Periodontitis. [tese de doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2024.

ABSTRACT

It is increasingly common to find patients affected by the combination of Type 2 Diabetes Mellitus (DM2) and Periodontitis (P). Both pathologies elicit an inflammatory immune response in the individual, in which the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma (Ppar- γ) acts with anti-inflammatory action, and is important in the regulation of glycemic and lipid metabolism. However, there are few studies that investigate the participation of Ppar- γ in the modulation of DM2 and P. Studies with animal models have been the experimental design of choice when one wants to know in a more controlled way the possible influence of a given molecule on a pathological context. The general objective of this study was to evaluate the gene and protein expression of Ppar- γ in mice subjected to induction of Diabetes Mellitus and Periodontitis. Methodology: 192 male C57BL/6J mice, 8 weeks old and weighing 22g, were distributed in the groups: DM, DM_P, P, and C. DM was induced by the combination of a high-fat diet (56 days before the induction of Periodontitis) and streptozotocin injection, 28 days before the induction of Periodontitis, which occurred due to the combination of ligation and infection by *Porphyromonas gingivalis* (*P.g*). Body weight and postprandial blood glucose levels of all animals were assessed weekly. Twelve animals in each group were euthanized in the experimental periods Zero, 7, 14 and 21 days after P. Biochemical parameters were measured in plasma. The loss of periodontal bone volume in the animals was analyzed by micro-CT. In all groups and periods, Ppar- γ levels were evaluated, in addition to Tnf- α , through: (i) quantification of systemic transcriptional levels (mRNA in leukocytes), systemic translational levels (protein levels in leukocytes); in addition to periodontal transcriptional (gingival mRNA) and translational (gingival immunohistochemistry). Gingival tissue morphometry and histological evaluation of the liver and kidney were performed. The experimental DM model was successful, proven by high levels of postprandial glycemia and total cholesterol in diabetic groups. The success of the experimental model of periodontitis was proven by micro-CT given the greater alveolar bone loss in the groups with P. *Pparg* gene expression in leukocytes was significantly higher in the "C" group at time Zero and 7 days. In the longitudinal follow-up, the "P" group was the one with the lowest systemic levels of *Pparg* mRNA; and the largest for *Tnfa*. The expression of the *Pparg* gene in the gingiva was significantly higher in the "P" group in 14 days, and of the *Tnfa* gene in the same period there was a tendency for higher expression in the "DM_P" group. In this same group, in 7 days there was a significantly higher systemic protein expression of Tnf- α . There was a tendency for more immunopositive cells for Ppar- γ in group "C" at all periods, and for Tnf- α in groups with at least one of the diseases at 7 and 21 days. There was a higher percentage of inflammatory cells and blood vessels in the gums of the "DM_P" and "P" groups in 21 days. Lipid droplets or vacuoles were observed in 21 days in the liver and kidney of animals with "DM" and "DM_P" compared to the group "C". It is concluded that systemic *Pparg* mRNA and protein Ppar- γ levels in the gingiva were higher in group "C". In contrast, *Tnfa* had systemic gene expression mainly elicited by the "P" group, and plasma protein expression by the "DM_P" group in 7 days, in agreement with a higher percentage of inflammatory cells and blood vessels in the gingival tissue in 21 days.

Keywords: Periodontitis. Diabetes Mellitus, Type 2. PPAR gamma. Inflammation. Tumor Necrosis Factor-alpha. Models, animal.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 OBJETIVO	16
2.1 Objetivos específicos.....	16
3 REVISÃO DA LITERATURA	17
3.1 Doença periodontal	17
3.2 Diabetes Mellitus e sua relação com a Periodontite	19
3.3 Modelos murinos experimentais da Periodontite e DM.....	22
3.4 Receptores ativados por Proliferadores de Peroxissoma (PPARs), destacando-se a isoforma PPAR-γ	24
3.5 Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF-α) e relação com PPARs	26
4 MATERIAL E MÉTODOS	29
4.1 Delineamento experimental.....	29
4.2 Modelo experimental de Diabetes Mellitus (DM)	31
4.3 Periodontite experimental	32
4.4 Dosagens bioquímicas dos níveis glicêmicos e lipídicos	33
4.5 Expressão gênica de leucócitos (sistêmica) e da gengiva (local).....	34
4.6 Expressão proteica sistêmica.....	36
4.7 Microtomografia computadorizada (Micro-CT).....	36
4.8 Processamento histológico dos órgãos.....	38
4.9 Expressão proteica por imuno-histoquímica.....	39
4.10 Análise morfométrica.....	40
4.11 Análise estatística.....	42
5 RESULTADOS	43
5.1 Dosagens bioquímicas e acompanhamento dos animais.	43
5.2 Avaliação da expressão gênica de leucócitos.....	46
5.3 Avaliação da expressão gênica gengival.....	53

5.4 Expressão proteica plasmática	57
5.5 Avaliação proteica gengival por imuno-histoquímica (IHQ).....	59
5.6 Avaliação do perfil ósseo alveolar por Micro-CT.....	63
5.7 Resultados morfométricos.....	67
5.8 Resultados histológicos.....	71
6 DISCUSSÃO.....	78
7. CONCLUSÕES.....	83
REFERÊNCIAS	84
ANEXO A – APROVAÇÃO CEUA	95

1 INTRODUÇÃO

A doença periodontal (DP) é uma doença oral desencadeada pela instalação do biofilme patogênico nas superfícies dos dentes que levam a uma resposta imune/inflamatória do hospedeiro^{1,2}. Está bem estabelecido que o dano tecidual do periodonto gerado na DP é atribuído principalmente pela resposta inflamatória do hospedeiro, e não pela ação bacteriana direta e de seus produtos³.

A DP também é uma doença complexa, multifatorial, na qual diversos fatores relacionados ao hospedeiro, como fatores ambientais, carga genética, e presença de doenças sistêmicas têm sido estudados para compreender como participam para o início e progressão da DP⁴⁻⁶. Dentre as doenças sistêmicas que indubitavelmente estão associadas à periodontite, destaca-se o Diabetes Mellitus (DM).

A periodontite é reconhecida como a sexta maior complicação associada ao DM^{7,8}. Também foi reconhecida a relação bidirecional entre DM e DP⁹, de modo que o DM parece promover a ocorrência e progressão da periodontite, e a periodontite parece afetar o controle glicêmico do DM, e até influenciar o desenvolvimento de complicações diabéticas⁹. Tal inter-relação é dada pela existência de citocinas pró-inflamatórias, bactérias e toxinas na DP que são liberadas localmente no tecido periodontal e entram na circulação sistêmica, influenciando tecidos e órgãos à distância^{10,11}. Ao mesmo tempo, as citocinas pró-inflamatórias sistemicamente implicadas no DM infiltram-se nos tecidos periodontais e pioram a condição periodontal¹².

DM é uma doença metabólica complexa, multifatorial, que costuma ter um início insidioso-silencioso, sendo frequentemente observado no histórico familiar¹³. A característica mais comum do DM é uma elevação anormal dos níveis de glicose no sangue¹⁴, ou seja, a hiperglicemia, que é ocasionada por um déficit da secreção de insulina causada pela disfunção das células beta do pâncreas e/ou resistência à insulina no fígado e nos músculos¹⁵. Isso leva a perturbações do metabolismo dos carboidratos em primeiro lugar, seguidos dos lipídeos e, posteriormente das proteínas, resultantes de defeitos na secreção de insulina, na ação desta ou em ambos¹⁶⁻¹⁸.

O tipo de DM mais frequente em adultos após os 40 anos, é o tipo 2 (DM2). Têm sido cada vez mais frequente encontrar pacientes afetados pela combinação de DM2 e periodontite. A presença de DM em pacientes periodontalmente afetados é tão relevante que o DM2 foi admitido como um fator modificador da periodontite que deve

ser considerado no diagnóstico clínico da doença¹⁹, de acordo com a classificação de 2018 do *World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Condition*^{20,21}.

Para o melhor entendimento das interações biológicas e etiopatogênicas do DM e periodontite, o desenvolvimento de modelos experimentais, principalmente murinos, têm sido utilizados amplamente como ferramentas na compreensão dos mecanismos dessas doenças. Nas últimas décadas, estudos para desenvolvimento de modelos animais (especialmente murinos) para indução de periodontite, bem como de diabetes, têm sido estabelecidos para serem utilizados no estudo de mecanismos e novos tratamentos tanto da periodontite, quanto do DM (independentemente). O modelo mais utilizado para indução de periodontite é a instalação de ligadura²², e o modelo mais comum para indução de diabetes em animais (sem modificação genética), é a injeção de estreptozotocina (STZ). Atualmente, existem muitos modelos experimentais para indução (isolada) de periodontite e DM, sem nenhum deles englobar de modo perfeito todos os complexos aspectos de cada uma dessas patologias. Apesar disso, os pesquisadores têm escolhido os modelos experimentais que atinjam melhor os objetivos propostos na sua investigação; inclusive combinando diferentes modelos.

Os Receptores Ativados por Proliferadores de Peroxissoma (PPARs) são fatores de transcrição ativados por ligantes que regulam genes importantes na diferenciação celular e em vários processos metabólicos, especialmente na homeostase de lipídeos e glicose²³. Após interação com os ligantes específicos, os receptores nucleares são translocados para o núcleo, onde alteram sua estrutura e regulam a transcrição gênica²⁴. Os PPARs são expressos também em células do sistema imune, incluindo monócitos/macrófagos, linfócitos B e T e células dendríticas²⁵. O PPAR- γ é o membro mais extensivamente estudado da família PPAR, sendo que o PPAR- γ atenua a migração e ativação de neutrófilos²⁶, exibindo ação anti-inflamatória inibindo a ativação do NF- κ B e os mediadores inflamatórios prostaglandina E2 (PGE2), IL-6 e IL-8, também inibindo a reabsorção óssea aguda em ratos.

O Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α) é uma importante citocina com função pró-inflamatória desencadeadas por infecção ou injúrias celulares em diferentes populações celulares^{27,28}. Sabe-se que na patogênese do DM2 ocorrem altos níveis

circulantes de TNF- α que contribuem decisivamente para o DM, principalmente na resistência à insulina^{29,30}. O TNF- α também ativa a produção endotelial de moléculas de adesão, como a molécula de adesão intracelular-1, que também contribui para a resistência à insulina³¹.

O aumento da produção de TNF- α nos tecidos adiposos também está relacionado com a resistência à insulina associada à obesidade⁽³²⁾. Considerando a importância do PPAR- γ para o metabolismo lipídico, a associação biológica direta entre PPAR- γ e TNF- α foi demonstrada quando adipócitos 3T3-L1 tratados com TNF- α por 24 horas resultaram em inibição de PPAR- γ ³³.

Apesar do papel biológico de PPAR- γ no metabolismo glicêmico, lipídico e do sistema imune, das semelhanças etiopatogênicas da periodontite e do DM, poucos estudos avaliaram a expressão dessa molécula na presença da periodontite conjuntamente ou não ao DM.

7 CONCLUSÕES

- Houve sucesso na realização do modelo murino experimental de DM e de periodontite.
- Os níveis proteicos (gingiva) e sistêmicos (leucócitos) do Ppar- γ foram maiores no grupo C, confirmando a atuação da molécula como anti-inflamatória e importante para o estado de saúde. Longitudinalmente foi a Periodontite que pareceu prejudicar a resposta imune sistêmica.
- A expressão sistêmica (leucócitos) do gene *Tnfa* foi principalmente elicitada pela Periodontite (DM_P e P), sendo tal observação oposta à expressão de *Pparg*. No plasma a proteína Tnf- α foi mais expressa nos animais com DM (DM e DM_P), os quais tiveram em seu tecido gengival maior porcentagem de células inflamatórias e vasos sanguíneos.
- A Periodontite promoveu maior perda óssea alveolar, menor volume e densidade ósseas, separação e número de trabéculas, sem efeito aditivo do DM.

REFERENCIAS*

1. Meyle J, Chapple I. Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol 2000*. 2015; 69(1): 7-17.
2. Vieira Colombo AP, Magalhaes CB, Hartenbach FA, Martins do Souto R, Maciel da Silva-Boghossian C. Periodontal-disease-associated biofilm: a reservoir for pathogens of medical importance. *Microb Pathog*. 2016; 94: 27-34.
3. Murakami S, Mealey BL, Mariotti A, Chapple ILC. Dental plaque-induced gingival conditions. *J Periodontol*. 2018; 89 Suppl 1: S17-S27.
4. Kurushima Y, Tsai PC, Castillo-Fernandez J, Couto Alves A, El-Sayed Moustafa JS, Le Roy C et al. Epigenetic findings in periodontitis in UK twins: a cross-sectional study. *Clin Epigenetics*. 2019; 11(1): 27.
5. Kato T, Yamazaki K, Nakajima M, Date Y, Kikuchi J, Hase K et al. Oral administration of porphyromonas gingivalis alters the gut microbiome and serum metabolome. *mSphere*. 2018; 3(5).
6. Huang C, Shi G. Smoking and microbiome in oral, airway, gut and some systemic diseases. *J Transl Med*. 2019; 17(1): 225.
7. Nibali L, Gkraniias N, Mainas G, Di Pino A. Periodontitis and implant complications in diabetes. *Periodontol 2000*. 2022; 90(1): 88-105.
8. Eke PI, Borgnakke WS, Genco RJ. Recent epidemiologic trends in periodontitis in the USA. *Periodontol 2000*. 2020; 82(1): 257-67.
9. Paunica I, Giurgiu M, Dumitriu AS, Paunica S, Pantea Stoian AM, Martu MA et al. The bidirectional relationship between periodontal disease and diabetes mellitus: a review. *Diagnostics (Basel)*. 2023; 13(4).
10. Graves DT, Ding Z, Yang Y. The impact of diabetes on periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 2020;82(1):214-24.
11. Cheng R, Wu Z, Li M, Shao M, Hu T. Interleukin-1beta is a potential therapeutic target for periodontitis: a narrative review. *Int J Oral Sci*. 2020; 12(1): 2.
12. Kocher T, Konig J, Borgnakke WS, Pink C, Meisel P. Periodontal complications of hyperglycemia/diabetes mellitus: epidemiologic complexity and clinical challenge. *Periodontol 2000*. 2018; 78(1): 59-97.
13. Yonel Z, Sharma P, Yahyouche A, Jalal Z, Dietrich T, Chapple IL. Patients' attendance patterns to different healthcare settings and perceptions of stakeholders regarding screening for chronic, non-communicable diseases in high street dental practices and community pharmacy: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2018; 8(11): e024503.
14. Wu CZ, Yuan YH, Liu HH, Li SS, Zhang BW, Chen W et al. Epidemiologic relationship between periodontitis and type 2 diabetes mellitus. *BMC Oral Health*. 2020; 20(1): 204.
15. American Diabetes A. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2017; 40(Suppl 1): S11-S24.

* 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. Bascones-Martinez A, Munoz-Corcuera M, Bascones-Ilundain J. [Diabetes and periodontitis: a bidirectional relationship]. *Med Clin (Barc)*. 2015;145(1):31-5.
17. Abdel-Moneim A, Bakery HH, Allam G. The potential pathogenic role of IL-17/Th17 cells in both type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Biomed Pharmacother*. 2018; 101: 287-92.
18. Darenskaya MA, Kolesnikova LI, Kolesnikov SI. Oxidative Stress: Pathogenetic role in diabetes mellitus and its complications and therapeutic approaches to correction. *Bull Exp Biol Med*. 2021; 171(2): 179-89.
19. Jepsen S, Caton JG, Albandar JM, Bissada NF, Bouchard P, Cortellini P et al. Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: consensus report of workgroup 3 of the 2017 world workshop on the classification of periodontal and peri-Implant diseases and conditions. *J Clin Periodontol*. 2018; 45 Suppl 20: S219-S29.
20. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 world workshop on the classification of periodontal and peri-Implant diseases and conditions. *J Clin Periodontol*. 2018; 45 Suppl 20: S162-S70.
21. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: framework and proposal of a new classification and case definition. *J Clin Periodontol*. 2018; 45 Suppl 20: S149-S61.
22. Rojas C, Garcia MP, Polanco AF, Gonzalez-Osuna L, Sierra-Cristancho A, Melgar-Rodriguez S et al. Humanized mouse models for the study of periodontitis: an opportunity to elucidate unresolved aspects of its immunopathogenesis and analyze new immunotherapeutic strategies. *Front Immunol*. 2021; 12:663328.
23. Janani C, Ranjitha Kumari BD. PPAR gamma gene--a review. *Diabetes Metab Syndr*. 2015; 9(1): 46-50.
24. Dubrac S, Stoitzner P, Pirkebner D, Elentner A, Schoonjans K, Auwerx J et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha activation inhibits langerhans cell function. *J Immunol*. 2007; 178(7): 4362-72.
25. Glass CK, Ogawa S. Combinatorial roles of nuclear receptors in inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol*. 2006; 6(1): 44-55.
26. Reddy RC, Narala VR, Keshamouni VG, Milam JE, Newstead MW, Standiford TJ. Sepsis-induced inhibition of neutrophil chemotaxis is mediated by activation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Blood*. 2008; 112(10): 4250-8.
27. Martinez-Aguilar VM, Carrillo-Avila BA, Sauri-Esquivel EA, Guzman-Marin E, Jimenez-Coello M, Escobar-Garcia DM et al. Quantification of TNF-alpha in patients with periodontitis and type 2 diabetes. *BioMed research international*. 2019; 2019: 7984891.
28. Koshy G, Corbet EF, Ishikawa I. A full-mouth disinfection approach to nonsurgical periodontal therapy--prevention of reinfection from bacterial reservoirs. *Periodontol 2000*. 2004; 36: 166-78.

29. Akash MS, Rehman K, Chen S. Role of inflammatory mechanisms in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Journal of cellular biochemistry*. 2013; 114(3): 525-31.
30. Swaroop JJ, Rajarajeswari D, Naidu JN. Association of TNF-alpha with insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Indian J Med Res*. 2012; 135(1): 127-30.
31. Hu FB, Meigs JB, Li TY, Rifai N, Manson JE. Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. *Diabetes*. 2004; 53(3): 693-700.
32. Rajarajeswari D, Ramalingam K, Naidu J. Tumor necrosis factor-alpha in the development of insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. 2011.
33. Ye J. Regulation of PPARgamma function by TNF-alpha. *Biochemical and biophysical research communications*. 2008; 374(3): 405-8.
34. Chapple IL, Bouchard P, Cagetti MG, Campus G, Carra MC, Cocco F et al. Interaction of lifestyle, behaviour or systemic diseases with dental caries and periodontal diseases: consensus report of group 2 of the joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal diseases. *J Clin Periodontol*. 2017; 44 Suppl 18: S39-S51.
35. Baelum V, Lopez R. Periodontal epidemiology: towards social science or molecular biology? *Community Dent Oral Epidemiol*. 2004; 32(4): 239-49.
36. Pinto G, Silva MD, Peddey M, Sillankorva S, Azeredo J. The role of bacteriophages in periodontal health and disease. *Future Microbiol*. 2016; 11: 1359-69.
37. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3: 17038.
38. Jakubovics NS, Goodman SD, Mashburn-Warren L, Stafford GP, Cieplik F. The dental plaque biofilm matrix. *Periodontol 2000*. 2021; 86(1): 32-56.
39. Bosshardt DD. The periodontal pocket: pathogenesis, histopathology and consequences. *Periodontol 2000*. 2018; 76(1): 43-50.
40. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - introduction and key changes from the 1999 classification. *J Periodontol*. 2018; 89 Suppl 1: S1-S8.
41. Herrera D, Sanz M, Shapira L, Brotons C, Chapple I, Frese T, et al. Association between periodontal diseases and cardiovascular diseases, diabetes and respiratory diseases: consensus report of the joint Workshop by the european federation of periodontology (EFP) and the european arm of the world organization of family Doctors (WONCA Europe). *J Clin Periodontol*. 2023; 50(6): 819-41.
42. Albandar JM, Susin C, Hughes FJ. Manifestations of systemic diseases and conditions that affect the periodontal attachment apparatus: case definitions and diagnostic considerations. *J Periodontol*. 2018; 89 Suppl 1: S183-S203.
43. Chen MX, Zhong YJ, Dong QQ, Wong HM, Wen YF. Global, regional, and national burden of severe periodontitis, 1990-2019: an analysis of the global burden of disease study 2019. *J Clin Periodontol*. 2021; 48(9): 1165-88.

44. Zhou X, Zhang W, Liu X, Zhang W, Li Y. Interrelationship between diabetes and periodontitis: role of hyperlipidemia. *Arch Oral Biol.* 2015; 60(4): 667-74.
45. Nazir M, Al-Ansari A, Al-Khalifa K, Alhareky M, Gaffar B, Almas K. Global prevalence of periodontal disease and lack of its surveillance. *ScientificWorldJournal.* 2020; 2020: 2146160.
46. 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(11): 1699-707.
47. Zhang S, Yu N, Arce RM. Periodontal inflammation: integrating genes and dysbiosis. *Periodontol 2000.* 2020; 82(1): 129-42.
48. Nery C, Moraes SRA, Novaes KA, Bezerra MA, Silveira PVC, Lemos A. effectiveness of resistance exercise compared to aerobic exercise without insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Braz J Phys Ther.* 2017; 21(6): 400-15.
49. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International diabetes federation diabetes atlas, 9(th) edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019; 157: 107843.
50. Preshaw PM, Bissett SM. Periodontitis and diabetes. *Br Dent J.* 2019; 227(7): 577-84.
51. Misra S, Shukla AK. Teplizumab: type 1 diabetes mellitus preventable? *Eur J Clin Pharmacol.* 2023; 79(5): 609-16.
52. Tao Z, Shi A, Zhao J. Epidemiological Perspectives of Diabetes. *Cell Biochem Biophys.* 2015; 73(1): 181-5.
53. Wu Y, Ding Y, Tanaka Y, Zhang W. Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. *Int J Med Sci.* 2014; 11(11): 1185-200.
54. Sousa RAL, Improta-Caria AC, Souza BSF. Exercise-Linked Irisin: Consequences on mental and cardiovascular health in type 2 diabetes. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(4).
55. Sanz M, Ceriello A, Buysschaert M, Chapple I, Demmer RT, Graziani F et al. Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the international diabetes federation and the european federation of periodontology. *J Clin Periodontol.* 2018; 45(2): 138-49.
56. Sanz M, Ceriello A, Buysschaert M, Chapple I, Demmer RT, Graziani F et al. Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the international diabetes federation and the european federation of periodontology. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018; 137: 231-41.
57. Graziani F, Gennai S, Solini A, Petrini M. A systematic review and meta-analysis of epidemiologic observational evidence on the effect of periodontitis on diabetes an update of the EFP-AAP review. *J Clin Periodontol.* 2018; 45(2): 167-87.

58. Polak D, Shapira L. An update on the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *J Clin Periodontol.* 2018; 45(2): 150-66.
59. Madianos PN, Koromantzos PA. An update of the evidence on the potential impact of periodontal therapy on diabetes outcomes. *J Clin Periodontol.* 2018; 45(2): 188-95.
60. Demmer RT, Holtfreter B, Desvarieux M, Jacobs DR, Jr., Kerner W, Nauck M et al. The influence of type 1 and type 2 diabetes on periodontal disease progression: prospective results from the study of health in pomerania (SHIP). *Diabetes Care.* 2012; 35(10): 2036-42.
61. Preshaw PM, Taylor JJ, Jaedicke KM, De Jager M, Bikker JW, Selten W et al. Treatment of periodontitis reduces systemic inflammation in type 2 diabetes. *J Clin Periodontol.* 2020; 47(6): 737-46.
62. Stohr J, Barbaresko J, Neuenschwander M, Schlesinger S. Bidirectional association between periodontal disease and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 13686.
63. Ziukaite L, Slot DE, Van der Weijden FA. Prevalence of diabetes mellitus in people clinically diagnosed with periodontitis: A systematic review and meta-analysis of epidemiologic studies. *J Clin Periodontol.* 2018; 45(6): 650-62.
64. Shi N, Kong C, Yuan L, Liu L, Zhao K, Lu J et al. The bidirectional relationship between periodontitis and diabetes: new prospects for stem cell-derived exosomes. *Biomed Pharmacother.* 2023; 165: 115219.
65. Winning L, Patterson CC, Neville CE, Kee F, Linden GJ. Periodontitis and incident type 2 diabetes: a prospective cohort study. *J Clin Periodontol.* 2017; 44(3): 266-74.
66. de Molon RS, de Avila ED, Cirelli JA. Host responses induced by different animal models of periodontal disease: a literature review. *J Investig Clin Dent.* 2013; 4(4): 211-8.
67. Marchesan J, Girnary MS, Jing L, Miao MZ, Zhang S, Sun L, et al. An experimental murine model to study periodontitis. *Nat Protoc.* 2018; 13(10):2247-67.
68. Khuda F, Baharin B, Anuar NNM, Satimin BSF, Nasruddin NS. Effective modalities of periodontitis induction in rat model. *J Vet Dent.* 2024; 41(1): 49-57.
69. Xiao E, Mattos M, Vieira GHA, Chen S, Correa JD, Wu Y et al. Diabetes enhances il-17 expression and alters the oral microbiome to increase its pathogenicity. *Cell Host Microbe.* 2017; 22(1): 120-8 e4.
70. Haara O, Harjunmaa E, Lindfors PH, Huh SH, Fliniaux I, Aberg T et al. Ectodysplasin regulates activator-inhibitor balance in murine tooth development through Fgf20 signaling. *Development.* 2012; 139(17): 3189-99.
71. de Molon RS, Mascarenhas VI, de Avila ED, Finoti LS, Toffoli GB, Spolidorio DM et al. Long-term evaluation of oral gavage with periodontopathogens or ligature induction of experimental periodontal disease in mice. *Clin Oral Investig.* 2016 20(6): 1203-16.

72. Scanu A, Giraudo C, Galuppini F, Lazzarin V, Pennelli G, Sivoilella S et al. Periodontal injection of lipopolysaccharide promotes arthritis development in mice. *Inflammation*. 2019; 42(3): 1117-28.
73. Bainbridge B, Verma RK, Eastman C, Yehia B, Rivera M, Moffatt C et al. Role of porphyromonas gingivalis phosphoserine phosphatase enzyme serb in inflammation, immune response, and induction of alveolar bone resorption in rats. *Infect Immun*. 2010; 78(11): 4560-9.
74. Garlet GP, Avila-Campos MJ, Milanezi CM, Ferreira BR, Silva JS. Actinobacillus actinomycetemcomitans-induced periodontal disease in mice: patterns of cytokine, chemokine, and chemokine receptor expression and leukocyte migration. *Microbes Infect*. 2005; 7(4): 738-47.
75. Suzuki N, Yoneda M, Hirofuji T. Mixed red-complex bacterial infection in periodontitis. *Int J Dent*. 2013; 2013: 587279.
76. Olivares AM, Althoff K, Chen GF, Wu S, Morrisson MA, DeAngelis MM et al. Animal models of diabetic retinopathy. *Curr Diab Rep*. 2017; 17(10): 93.
77. Ammazalorso A, De Filippis B, Giampietro L, Amoroso R. Blocking the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR): an overview. *ChemMedChem*. 2013; 8(10): 1609-16.
78. Crossland H, Constantin-Teodosiu D, Greenhaff PL. The regulatory roles of ppar in skeletal muscle fuel metabolism and inflammation: impact of ppar agonism on muscle in chronic disease, contraction and sepsis. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(18).
79. Grabacka M, Pierzchalska M, Plonka PM, Pierzchalski P. The role of ppar alpha in the modulation of innate immunity. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(19).
80. Kong Y, Niu A, Yuan W, Zhou Y, Xia M, Xiong X et al. Interaction of FOXO1 and SUMOylated PPARgamma1 induced by hyperlipidemia and hyperglycemia favors vascular endothelial insulin resistance and dysfunction. *Vascul Pharmacol*. 2022; 147: 107125.
81. Glass CK, Natoli G. Molecular control of activation and priming in macrophages. *Nat Immunol*. 2016; 17(1): 26-33.
82. Gordon S, Taylor PR. Monocyte and macrophage heterogeneity. *Nat Rev Immunol*. 2005; 5(12): 953-64.
83. Gordon S, Pluddemann A, Martinez Estrada F. Macrophage heterogeneity in tissues: phenotypic diversity and functions. *Immunol Rev*. 2014; 262(1): 36-55.
84. De Schepper S, Verheijden S, Aguilera-Lizarraga J, Viola MF, Boesmans W, Stakenborg N et al. Self-maintaining gut macrophages are essential for intestinal homeostasis. *Cell*. 2018; 175(2): 400-15 e13.
85. Su M, Cao J, Huang J, Liu S, Im DS, Yoo JW, et al. The In vitro and in vivo anti-inflammatory effects of a phthalimide ppar-gamma agonist. *Mar Drugs*. 2017; 15(1).
86. Chawla A. Control of macrophage activation and function by PPARs. *Circ Res*. 2010; 106(10): 1559-69.

87. Bouhleb MA, Derudas B, Rigamonti E, Dievart R, Brozek J, Haulon S et al. PPARgamma activation primes human monocytes into alternative M2 macrophages with anti-inflammatory properties. *Cell Metab.* 2007; 6(2): 137-43.
88. Coste A, Dubourdeau M, Linas MD, Cassaing S, Lepert JC, Balard P et al. PPARgamma promotes mannose receptor gene expression in murine macrophages and contributes to the induction of this receptor by IL-13. *Immunity.* 2003; 19(3): 329-39.
89. Nelson VL, Nguyen HCB, Garcia-Canaveras JC, Briggs ER, Ho WY, DiSpirito JR, et al. PPARgamma is a nexus controlling alternative activation of macrophages via glutamine metabolism. *Genes Dev.* 2018; 32(15-16): 1035-44.
90. Tian Y, Yang C, Yao Q, Qian L, Liu J, Xie X, et al. Procyanidin B2 Activates PPARgamma to induce M2 polarization in mouse macrophages. *Front Immunol.* 2019; 10: 1895.
91. Heming M, Gran S, Jauch SL, Fischer-Riepe L, Russo A, Klotz L et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma modulates the response of macrophages to lipopolysaccharide and glucocorticoids. *Front Immunol.* 2018; 9:893.
92. Yang K, Jiang Q, Wang Z, Li M, Zhang Q, Lu W, et al. Mutual inhibitory mechanisms between PPARgamma and Hif-1alpha: implication in pulmonary hypertension. *Receptors Clin Investig.* 2015; 2(2): e626.
93. Qiao W, Wang C, Huang W, Hu Y, Song Y. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma plays dual roles on experimental periodontitis in rats. *J Clin Periodontol.* 2018; 45(5): 514-23.
94. Aggarwal BB, Gupta SC, Kim JH. Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey. *Blood.* 2012; 119(3): 651-65.
95. Akash MSH, Rehman K, Liaqat A. Tumor Necrosis Factor-Alpha: role in development of insulin resistance and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Journal of cellular biochemistry.* 2018; 119(1): 105-10.
96. Gamonal J, Acevedo A, Bascones A, Jorge O, Silva A. Levels of interleukin-1 beta, -8, and -10 and RANTES in gingival crevicular fluid and cell populations in adult periodontitis patients and the effect of periodontal treatment. *J Periodontol.* 2000; 71(10): 1535-45.
97. Nishimura F, Iwamoto Y, Mineshiba J, Shimizu A, Soga Y, Murayama Y. Periodontal disease and diabetes mellitus: the role of tumor necrosis factor-alpha in a 2-way relationship. *J Periodontol.* 2003; 74(1): 97-102.
98. Bakshi D, Kaur G, Singh D, Sahota J, Thakur A, Grover S. Estimation of plasma levels of tumor necrosis factor-a, interleukin-4 and 6 in patients with chronic periodontitis and type ii diabetes mellitus. *J Contemp Dent Pract.* 2018; 19(2): 166-9.
99. Acharya AB, Thakur S, Muddapur MV, Kulkarni RD. Tumor necrosis factor-alpha, interleukin-4 and -6 in the serum of health, chronic periodontitis, and type 2 diabetes mellitus. *J Indian Soc Periodontol.* 2016; 20(5): 509-13.

100. Singhal S, Pradeep AR, Kanoriya D, Garg V. Human soluble receptor for advanced glycation end products and tumor necrosis factor-alpha as gingival crevicular fluid and serum markers of inflammation in chronic periodontitis and type 2 diabetes. *J Oral Sci.* 2016; 58(4): 547-53.
101. Jiang ZL, Cui YQ, Gao R, Li Y, Fu ZC, Zhang B et al. Study of TNF-alpha, IL-1beta and LPS levels in the gingival crevicular fluid of a rat model of diabetes mellitus and periodontitis. *Disease markers.* 2013; 34(5): 295-304.
102. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2001; 344(18): 1343-50.
103. Lee KJ, Kim HA, Kim PH, Lee HS, Ma KR, Park JH, et al. Ox-LDL suppresses PMA-induced MMP-9 expression and activity through CD36-mediated activation of PPAR-g. *Exp Mol Med.* 2004; 36(6): 534-44.
104. Andriankaja OM, Galicia J, Dong G, Xiao W, Alawi F, Graves DT. Gene expression dynamics during diabetic periodontitis. *Journal of dental research.* 2012; 91(12): 1160-5.
105. Huang D, Zhao Q, Liu H, Guo Y, Xu H. PPAR-alpha Agonist WY-14643 Inhibits LPS-Induced Inflammation in synovial Fibroblasts via NF-kB pathway. *J Mol Neurosci.* 2016; 59(4): 544-53.
106. Corona JC, Duchon MR. PPARgamma as a therapeutic target to rescue mitochondrial function in neurological disease. *Free radical biology & medicine.* 2016; 100: 153-63.
107. 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).
108. Montaigne D, Butruille L, Staels B. PPAR control of metabolism and cardiovascular functions. *Nat Rev Cardiol.* 2021; 18(12): 809-23.
109. 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).
110. Guide for the care and use of laboratory animals. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. 8th ed. Washington (DC)2011.
111. Li P, Fan C, Cai Y, Fang S, Zeng Y, Zhang Y et al. Transplantation of brown adipose tissue up-regulates miR-99a to ameliorate liver metabolic disorders in diabetic mice by targeting NOX4. *Adipocyte.* 2020; 9(1): 57-67.
112. Kusakabe T, Tanioka H, Ebihara K, Hirata M, Miyamoto L, Miyamaga F et al. Beneficial effects of leptin on glycaemic and lipid control in a mouse model of type 2 diabetes with increased adiposity induced by streptozotocin and a high-fat diet. *Diabetologia.* 2009; 52(4): 675-83.

113. Zeng W, Huang Y, Shao C, Liang B, Wei C, Xu W, et al. [Biochemical and pathological analysis of mice with type 2 diabetes mellitus induced by high-fat diet and low-dose streptozotocin injections]. *Nan fang yi ke da xue xue bao = Journal of Southern Medical University*. 2014; 34(8): 1115-20.
114. Reeves PG, Nielsen FH, Fahey GC, Jr. AIN-93 purified diets for laboratory rodents: final report of the American Institute of Nutrition ad hoc writing committee on the reformulation of the AIN-76A rodent diet. *The Journal of nutrition*. 1993; 123(11): 1939-51.
115. Souza SCTFd. Elevada concentração de glicose altera a resposta biológica de linhagem de células dendríticas murina. 2016.
116. Wang Y, Yu X, Lin J, Hu Y, Zhao Q, Kawai T, et al. B10 Cells Alleviate periodontal bone loss in experimental periodontitis. *Infect Immun*. 2017; 85(9).
117. de Molon RS, de Avila ED, Boas Nogueira AV, Chaves de Souza JA, Avila-Campos MJ, de Andrade CR, et al. Evaluation of the host response in various models of induced periodontal disease in mice. *J Periodontol*. 2014; 85(3): 465-77.
118. Kim EM, Oh PS, Boud F, Jeong HJ, Lim ST, Sohn MH. Rodent leukocyte isolation and radiolabeling for inflammation imaging study. *Nuclear medicine and molecular imaging*. 2020; 54(3): 147-55.
119. Pigossi SC, de Oliveira GJ, Finoti LS, Nepomuceno R, Spolidorio LC, Rossa C, Jr. et al. Bacterial cellulose-hydroxyapatite composites with osteogenic growth peptide (OGP) or pentapeptide OGP on bone regeneration in critical-size calvarial defect model. *Journal of biomedical materials research Part A*. 2015; 103(10): 3397-406.
120. Nogueira AV, de Molon RS, Nokhbehshaim M, Deschner J, Cirelli JA. Contribution of biomechanical forces to inflammation-induced bone resorption. *Journal of clinical periodontology*. 2017; 44(1): 31-41.
121. Bouxsein ML, Boyd SK, Christiansen BA, Guldberg RE, Jepsen KJ, Muller R. Guidelines for assessment of bone microstructure in rodents using micro-computed tomography. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2010; 25(7): 1468-86.
122. de Molon RS, Shimamoto H, Bezouglaia O, Pirih FQ, Dry SM, Kostenuik P et al. OPG-Fc but not zoledronic acid discontinuation reverses osteonecrosis of the jaws (ONJ) in mice. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2015; 30(9): 1627-40.
123. de Molon RS, Hsu C, Bezouglaia O, Dry SM, Pirih FQ, Soundia A et al. Rheumatoid arthritis exacerbates the severity of osteonecrosis of the jaws (ONJ) in mice. a randomized, prospective, controlled animal study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2016; 31(8): 1596-607.
124. Cochran BJ, Ong KL, Manandhar B, Rye KA. High density lipoproteins and diabetes. *Cells*. 2021; 10(4).

125. Wang F, Kohan AB, Kindel TL, Corbin KL, Nunemaker CS, Obici S et al. Apolipoprotein A-IV improves glucose homeostasis by enhancing insulin secretion. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012; 109(24): 9641-6.
126. Tang S, Tabet F, Cochran BJ, Cuesta Torres LF, Wu BJ, Barter PJ et al. Apolipoprotein A-I enhances insulin-dependent and insulin-independent glucose uptake by skeletal muscle. *Sci Rep*. 2019; 9(1): 1350.
127. Juntti-Berggren L, Refai E, Appelskog I, Andersson M, Imreh G, Dekki N et al. Apolipoprotein CIII promotes Ca²⁺-dependent beta cell death in type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004; 101(27): 10090-4.
128. Magalhaes DA, Kume WT, Correia FS, Queiroz TS, Allebrandt Neto EW, Santos MPD et al. High-fat diet and streptozotocin in the induction of type 2 diabetes mellitus: a new proposal. *An Acad Bras Cienc*. 2019; 91(1): e20180314.
129. Guo XX, Wang Y, Wang K, Ji BP, Zhou F. Stability of a type 2 diabetes rat model induced by high-fat diet feeding with low-dose streptozotocin injection. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2018; 19(7): 559-69.
130. Kimura S, Nagai A, Onitsuka T, Koga T, Fujiwara T, Kaya H et al. Induction of experimental periodontitis in mice with *Porphyromonas gingivalis*-adhered ligatures. *J Periodontol*. 2000; 71(7): 1167-73.
131. Toker H, Ozdemir H, Balci H, Ozer H. N-acetylcysteine decreases alveolar bone loss on experimental periodontitis in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of periodontal research*. 2012; 47(6): 793-9.
132. Chen Y, Jiang Z, Keohane A, Hu Y. In vitro and in vivo study of the pathogenic role of PPARalpha in experimental periodontitis. *J Appl Oral Sci*. 2022; 30: e20220076.
133. Wu Y, Liu M, He X, Zhou H, Wei J, Li H, et al. A breakthrough in periodontitis treatment: revealing the pharmacodynamic substances and mechanisms of kouqiangjie formula. *Journal of ethnopharmacology*. 2024; 323: 117738.
134. Ricote M, Glass CK. PPARs and molecular mechanisms of transrepression. *Biochimica et biophysica acta*. 2007; 1771(8): 926-35.
135. 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.
136. 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.
137. Straus DS, Pascual G, Li M, Welch JS, Ricote M, Hsiang CH, et al. 15-deoxy-delta 12,14-prostaglandin J2 inhibits multiple steps in the NF-kappa B signaling pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000; 97(9): 4844-9.
138. Welch JS, Ricote M, Akiyama TE, Gonzalez FJ, Glass CK. PPARgamma and PPARdelta negatively regulate specific subsets of lipopolysaccharide and IFN-gamma target genes in macrophages. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003; 100(11): 6712-7.

139. 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.
140. Almeida-Junior LA, de Carvalho MS, Almeida LKY, Silva-Sousa AC, Sousa-Neto MD, Silva RAB et al. TNF-alpha-TNFR1 signaling mediates inflammation and bone resorption in apical periodontitis. *J Endod.* 2023; 49(10): 1319-28 e2.
141. Watanabe K, Petro BJ, Shlimon AE, Unterman TG. Effect of periodontitis on insulin resistance and the onset of type 2 diabetes mellitus in Zucker diabetic fatty rats. *J Periodontol.* 2008; 79(7): 1208-16.
142. Engebretson S, Chertog R, Nichols A, Hey-Hadavi J, Celenti R, Grbic J. Plasma levels of tumour necrosis factor-alpha in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes. *J Clin Periodontol.* 2007; 34(1): 18-24.
143. Elazazy O, Amr K, Abd El Fattah A, Abouzaid M. Evaluation of serum and gingival crevicular fluid microRNA-223, microRNA-203 and microRNA-200b expression in chronic periodontitis patients with and without diabetes type 2. *Arch Oral Biol.* 2021; 121: 104949
144. Brandelero S, Jr., Bonfleur ML, Ribeiro RA, Vanzela EC, Nassar CA, Nassar PO et al. Decreased TNF-alpha gene expression in periodontal ligature in MSG-obese rats: a possible protective effect of hypothalamic obesity against periodontal disease? *Arch Oral Biol.* 2012; 57(3): 300-6.
145. Wang C, Li Y, Hou Y, Jin L, Chen MJJoHTB. Effects of emodin on alveolar bone resorption via the il-23/th17 inflammatory axis in rats with periodontitis. 2022; 31(2): 71-8.
146. Santamaria-Jr M, Bagne L, Zaniboni E, Santamaria MP, Jardini MAN, Felonato M et al. Diabetes mellitus and periodontitis: Inflammatory response in orthodontic tooth movement. *Orthodontics & craniofacial research.* 2020; 23(1): 27-34.
147. Aspriello SD, Zizzi A, Lucarini G, Rubini C, Faloia E, Boscaro M et al. Vascular endothelial growth factor and microvessel density in periodontitis patients with and without diabetes. *J Periodontol.* 2009; 80(11): 1783-9.
148. Loos BG, Craandijk J, Hoek FJ, Wertheim-van Dillen PM, van der Velden U. Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. *J Periodontol.* 2000; 71(10): 1528-34.
149. Scardina GA, Cacioppo A, Messina P. Periodontal microcirculation in diabetics: an in vivo non-invasive analysis by means of videocapillaroscopy. *Med Sci Monit.* 2012; 18(2): CR58-64.
150. Penmetsa GS, Baddam S, Manyam R, Dwarakanath CD. Comparison of the number of gingival blood vessels between type 2 diabetes mellitus and chronic periodontitis patients: an immunohistological study. *J Indian Soc Periodontol.* 2015; 19(2): 164-8.