

RESSALVA

Atendendo solicitação do autor, o texto completo desta tese será disponibilizado somente a partir de 30/04/2028.



UNESP - Universidade Estadual Paulista

“Júlio de Mesquita Filho”

Faculdade de Odontologia de Araraquara



Arles Naisa Amaral Silva

Efeito do licopeno na periodontite induzida em ratos com diabetes mellitus tipo 2

Araraquara

2026



UNESP - Universidade Estadual Paulista

“Júlio de Mesquita Filho”

Faculdade de Odontologia de Araraquara



Arles Naisa Amaral Silva

Efeito do licopeno na periodontite induzida em ratos com diabetes mellitus tipo 2

Tese apresentada à Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Odontologia, Araraquara para obtenção do título de Doutora em Odontologia, na Área de Periodontia

Orientador: Prof. Dr. Paulo Sérgio Cerri

Araraquara

2026

S586e	Silva, Arles Naisa Amaral Efeito do licopeno na periodontite induzida em ratos com diabetes mellitus tipo 2 / Arles Naisa Amaral Silva. -- Araraquara, 2026 164 p. Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Odontologia, Araraquara Orientador: Prof. Dr. Paulo Sérgio Cerri 1. Periodontite. 2. Diabetes mellitus tipo 2. 3. Licopeno. 4. Citocinas. I. Título.
-------	---

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Dados fornecidos pelo autor(a).

Arles Naisa Amaral Silva

Efeito do licopeno na periodontite induzida em ratos com diabetes mellitus tipo 2

Comissão julgadora

Tese para obtenção do grau de Doutora em Odontologia

Presidente e orientador: Prof. Dr. Paulo Sérgio Cerri

2º Examinador: Prof. Dr. Victor Elias Arana-Chavez

3º Examinador: Prof. Dr. Mário Taba Júnior

4º Examinador: Prof. Dr. Luis Carlos Spolidorio

Araraquara, 30 de abril de 2026.

DADOS CURRICULARES

Arles Naisa Amaral Silva

NASCIMENTO: 21/09/1996 – Paramirim – Bahia

FILIAÇÃO: Milton Agenor Silva e Elza Guedes do Amaral Silva

2015-2019: Graduação em Odontologia, pela Universidade UNIVERITAS UNG (UNIVERITAS – UNG) – Brasil.

2020-2022 – Mestrado em Odontologia - Área de concentração em Periodontia – Faculdade de Odontologia de Araraquara (FOAr) - Universidade Estadual Paulista (UNESP) – Brasil.

2022- 2026 - Curso de Pós-Graduação em Odontologia - Área de concentração em Periodontia – Nível Doutorado - Faculdade de Odontologia de Araraquara (FOAr) - Universidade Estadual Paulista (UNESP) – Brasil.

A Deus, que me guiou em todos os momentos, mostrando os melhores caminhos e sempre me abençoando.

Aos meus pais, Elza Guedes do Amaral Silva e Milton Agenor Silva, muito obrigada pelo amor incondicional, e por tudo que proporcionaram para o meu aprendizado, muitas vezes deixando seus sonhos de lado para possibilitar a realização dos meus. Vocês dois são exemplos de honestidade, trabalho e amor. Alicerces da minha vida!

Aos meus irmãos e amigos, Érica, Mateus, Marcos e Tábata, obrigada simplesmente por tudo. Minhas grandes inspirações.

Ao meu sobrinho e afilhado, João Roberto, obrigada pela felicidade que trouxe em minha vida. Você me motiva a crescer cada vez mais.

A Mailton de Oliveira (in memoriam), expresso minha profunda gratidão pelo apoio e incentivo recebidos. Esta conquista é, igualmente, fruto de sua contribuição.

Ao meu filho de quatro patas, Fred, que esteve ao meu lado em todos os momentos, oferecendo carinho, companhia e conforto nos dias mais difíceis. Seu amor incondicional tornou essa jornada mais leve.

À toda a minha família e amigos, meu muito obrigada.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, na presença de sua Reitora, Professora Doutora Maysa Furlan.

A Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Profa. Dra. Morgana Rodrigues Guimarães Stabili, pela dedicação, competência e empenho em todas as atividades.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Paulo Sérgio Cerri, minha sincera e profunda gratidão pela dedicação, disponibilidade e atenção ao longo de toda esta trajetória acadêmica. Muito obrigada!

À Profa.Dra. Estela Sasso Cerri, minha gratidão pela colaboração ao longo desta trajetória.

Ao Prof. Dr. Dimorvan Bordin, obrigada pela oportunidade do primeiro contato com a pesquisa, pelos conselhos, preocupações e ensinamentos. Muito obrigada por ter acreditado em mim e nos meus sonhos de crescer.

Ao técnico de histologia, Pedro Sérgio Simões, pelo suporte técnico essencial e, sobretudo, pela amizade, pelas conversas e risadas que tornaram esta trajetória mais leve e especial.

Aos amigos que a ciência me proporcionou, Gabriel Pereira Nunes, Rafaella Pacheco Matteo e Danilo Vinicius Domingues, pelas trocas acadêmicas, apoio e colaboração ao longo desta trajetória.

Ao Prof. Dr. Laurival Antonio De Luca Junior, minha sincera gratidão pelo suporte contínuo ao biotério, sempre com prontidão e disponibilidade.

Aos Professores Doutores Denise Madalena Palomari Spolidorio e Luis Carlos Spolidorio, agradeço pelo suporte disponibilizado em seus laboratórios, os quais foram essenciais para a realização deste estudo.

Aos Professores Doutores Débora Simões de Almeida Colombari e Eduardo Colombari, minha sincera gratidão pelo apoio concedido.

Aos alunos de iniciação científica, Matheus Bolzan e Maria Eduarda, pela colaboração e contribuição ao longo deste trabalho.

Aos funcionários da Biblioteca, em especial a Denise Floriano da Silva, pela atenção e excelente revisão bibliográfica.

À FAPESP – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Processo nº 2022/11244-7) pelo apoio financeiro essencial para realização dessa pesquisa.

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.

A todos os meus familiares, amigos e colegas pela torcida pelo meu crescimento profissional e por todo o carinho. Esse momento é nosso!

Agradeço a todos aqueles que torceram por mim, cada um de vocês ocupa um lugar especial em minha memória e no meu coração.

“Foi o tempo que dedicaste à tua rosa que a fez tão importante.”
Antoine de Saint-Exupéry*

* Saint-Exupéry A. O pequeno príncipe. Rio de Janeiro: Editora Agir, 1952.

Silva ANA. Efeito do licopeno na periodontite induzida em ratos com diabetes mellitus tipo 2 [tese de doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2026.

RESUMO

A periodontite (P) e o Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) são doenças crônicas complexas e multifatoriais, caracterizadas por um estado hiper-inflamatório. Portanto, modular a resposta imunoinflamatória pode ser uma abordagem complementar no tratamento da P e controle do DM2. Há evidências demonstrando que o licopeno, um hidrocarboneto carotenoide, tem efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes. O objetivo geral deste estudo foi avaliar se a administração sistêmica de licopeno reduz os efeitos deletérios promovidos pela P e se o licopeno ameniza os efeitos deletérios causados pelo DM2 associado à P. Considerando sua amplitude, a pesquisa foi subdividida em dois artigos. Artigo 1: O objetivo deste estudo foi avaliar se a administração sistêmica de licopeno reduz os efeitos deletérios promovidos pela P induzida em molares de ratos. Foram utilizados 108 ratos *Holtzman*, adultos e machos que foram distribuídos equitativamente em 3 grupos: 1) Grupo controle (GC; n = 36), 2) Grupo P (GP; n = 36) e 3) Grupo P e tratado diariamente com 20 mg/kg de peso corporal de licopeno (GPL; n = 36). A P foi induzida com ligadura no 1º molar superior. Após 7, 35 e 70 dias à indução da P e tratamento com licopeno, sob anestesia o sangue foi coletado para análise dos níveis de Transaminase Glutâmico-Oxalacética (TGO), Transaminase Glutâmico-Pirúvica (TGP) e proteína C reativa (PCR). Após o sacrifício, as maxilas e fígado foram removidos e processados para análise morfológica e detecção de RANKL e OPG. Amostras da gengiva foram coletadas para avaliar a expressão de *Il1b* e *Tnf*, por RT-qPCR em tempo real. Os dados morfométricos e bioquímicos foram analisados pelo teste ANOVA two-way, enquanto os dados de expressão gênica (RT-qPCR) foram avaliados pelo teste ANOVA one-way, ambos seguidos pelo pós-teste de Tukey. O nível de significância considerado foi de 5% ($p < 0,05$). Aos 7 dias, os animais dos grupos GP e GPL apresentaram perda inicial de peso com recuperação nos períodos de 35 e 70 dias. Os animais do GPL apresentaram diminuição significativa na perda óssea, na migração do epitélio juncional, na frequência de células inflamatórias, número de osteoclastos e menor superfície óssea em reabsorção em comparação ao GP. Além disso, o número de fibroblastos e o conteúdo de colágeno foram significativamente maiores no GPL. A expressão gênica de *Tnfe* e *Il1b* foi significativamente menor no GPL do que no GP em todos os períodos, exceto aos 70 dias, quando não houve diferença significativa para *Il1b*. Os níveis de PCR e TGO foram significativamente menores no GPL em comparação ao GP, sem diferenças significativas nos níveis de TGP entre GP e GPL. Assim, o licopeno demonstrou efeito anti-inflamatório e osteoprotetor, contribuindo para a manutenção da integridade periodontal e destacando-se como um agente terapêutico adjuvante promissor no controle da P. Artigo 2: O objetivo deste estudo foi avaliar se a administração sistêmica de licopeno reduz os efeitos deletérios promovidos pela periodontite induzida em molares de ratos com DM2. Foram utilizados 180 ratos *Holtzman*, adultos e machos que foram distribuídos equitativamente em 5 grupos: 1) Grupo controle (GC; n = 36), 2) Grupo DM2 (GDM2; n = 36); 3) Grupo DM2 e tratados com licopeno (GDM2+L; n = 36); 4) Grupo DM2 e P (GDM2+P; n = 36); e 5) Grupo DM2 e P tratados com licopeno (GDM2+PL; n = 36). O DM2 foi induzido com dieta hipercalórica combinada administração da estreptozotocina (STZ). Após 7 dias à administração da STZ e confirmada a glicemia (≥ 250 mg/dL), a P foi induzida com a inserção de um fio de algodão nos 1ºs molares superiores. No dia da indução da P, os ratos receberam 20 mg/kg de peso corporal de licopeno (DM2+PL e DM2+L) e óleo de milho (DM2+P e DM2). Após 7, 35 e 70 dias à indução da P e tratamento com licopeno, sob anestesia o sangue foi coletado para análise dos parâmetros bioquímicos. Após o sacrifício, as maxilas foram removidas e processadas para análise morfológica e morfométrica. Os dados foram analisados pelo teste ANOVA two-way, enquanto os dados de

expressão gênica (RT-qPCR) foram avaliados pelo teste ANOVA one-way, ambos seguidos pelo pós-teste de Tukey. O nível de significância considerado foi de 5% ($p < 0,05$). todos os grupos e períodos experimentais. Os animais com DM2 apresentaram níveis elevados de hemoglobina glicada, glicemia de jejum, triglicerídeos e colesterol total em relação ao GC, confirmando o estado metabólico alterado. Os animais do GDM2+L e GDM2+PL apresentaram os níveis de HbA1c, glicemia e lipídios séricos reduzidos significativamente em comparação aos GDM2 e GDM2+P, especialmente aos 70 dias. Os níveis da TGO e TGP foram elevados nos grupos diabéticos, sobretudo nos associados à periodontite, enquanto o licopeno promoveu redução significativa desses marcadores de lesão hepática. O periodonto dos animais do GDM2+P e GDM2+PL exibiram desorganização tecidual, espessamento epitelial e reabsorção óssea alveolar pronunciada; entretanto, o licopeno atenuou essas alterações, diminuindo a migração do epitélio juncional e a perda óssea alveolar. Uma menor frequência de células inflamatórias, maior número de fibroblastos e menor perda óssea foi observada nos espécimes do GDM2+L e GDM2+PL comparado ao GDM2 e GDM2+P, respectivamente. Nas análises de imunofluorescência da MMP-9 e catepsina K, aos 70 dias, foi verificado a diminuição na imunoexpressão de MMP-9 e catepsina K em osteoclastos dos animais tratados com licopeno em comparação aos animais que não receberam licopeno, indicando redução da atividade osteoclástica e, consequentemente, menor potencial de reabsorção óssea. O licopeno demonstrou efeito anti-inflamatório e osteoprotetor em ratos com DM2 isoladamente ou associado a periodontite, atenuando as alterações teciduais e sistêmicas induzidas pela hiperglicemia e contribuindo para a preservação da integridade periodontal.

Palavras-Chave: Periodontite; Diabetes mellitus tipo 2; Licopeno; Citocinas.

Silva ANA. Effect of lycopene on induced periodontitis in rats with type 2 diabetes mellitus [tese de doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2026.

ABSTRACT

Periodontitis (P) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) are complex and multifactorial chronic diseases, characterized by a hyperinflammatory state. Therefore, modulating the immunoinflammatory response may represent a complementary approach in the treatment of P and in the control of T2DM. Evidence has shown that lycopene, a carotenoid hydrocarbon, exerts anti-inflammatory and antioxidant effects. The overall aim of this study was to evaluate whether systemic administration of lycopene reduces the deleterious effects promoted by P and whether lycopene attenuates the deleterious effects caused by T2DM associated with P. Considering its scope, the study was divided into two articles. Article 1: The aim of this study was to evaluate whether systemic administration of lycopene reduces the deleterious effects promoted by ligature-induced periodontitis in rat molars. A total of 108 adult male Holtzman rats were equally distributed into three groups: 1) control group (CG; $n = 36$), 2) periodontitis group (PG; $n = 36$), and 3) periodontitis group treated daily with 20 mg/kg body weight of lycopene (PLG; $n = 36$). Periodontitis was induced by ligature placement around the maxillary first molar. At 7, 35, and 70 days after induction of P and lycopene treatment, blood samples were collected under anaesthesia to analyse glutamic-oxaloacetic transaminase (AST), glutamic-pyruvic transaminase (ALT), and C-reactive protein (CRP) levels. After euthanasia, maxillae and liver were removed and processed for morphological analysis and detection of RANKL and OPG. Gingival samples were collected to evaluate Il1b and Tnf expression by RT-qPCR. Morphometric and biochemical data were analysed using two-way ANOVA, while gene expression data (RT-qPCR) were analysed using one-way ANOVA, both followed by Tukey's post hoc test. The level of significance was set at 5% ($p < 0.05$). At 7 days, animals in the PG and PLG groups showed initial weight loss, with recovery observed at 35 and 70 days. Animals in the PLG group exhibited a significant reduction in bone loss, junctional epithelium migration, inflammatory cell frequency, number of osteoclasts, and bone resorption surface compared to the PG group. Additionally, fibroblast number and collagen content were significantly higher in the PLG group. Gene expression of Tnf and Il1b was significantly lower in the PLG group compared to the PG group at all time points, except at 70 days, when no significant difference was observed for Il1b. CRP and AST levels were significantly lower in the PLG group compared to the PG group, with no significant differences in ALT levels between PG and PLG. Thus, lycopene demonstrated anti-inflammatory and osteoprotective effects, contributing to the maintenance of periodontal integrity and highlighting its potential as a promising adjuvant therapeutic agent in the control of P. Article 2: The aim of this study was to evaluate whether systemic administration of lycopene reduces the deleterious effects promoted by ligature-induced periodontitis in rats with T2DM. A total of 180 adult male Holtzman rats were equally distributed into five groups: 1) control group (CG; $n = 36$), 2) T2DM group (T2DM; $n = 36$), 3) T2DM treated with lycopene (T2DM+L; $n = 36$), 4) T2DM with periodontitis (T2DM+P; $n = 36$), and 5) T2DM with periodontitis treated with lycopene (T2DM+PL; $n = 36$). T2DM was induced by a high-fat diet combined with streptozotocin (STZ) administration. Seven days after STZ administration and confirmation of hyperglycemia (≥ 250 mg/dL), periodontitis was induced by placing a cotton ligature around the maxillary first molars. On the day of periodontitis induction, rats received 20 mg/kg body weight of lycopene (T2DM+PL and T2DM+L) or corn oil (T2DM+P and T2DM). At 7, 35, and 70 days after induction of P and lycopene treatment, blood samples were collected under anaesthesia for biochemical analysis. After euthanasia, maxillae were removed and processed for morphological and morphometric analyses. Data were analysed using two-way ANOVA, while gene expression data (RT-qPCR)

were analysed using one-way ANOVA, both followed by Tukey's post hoc test. The level of significance was set at 5% ($p < 0.05$). Animals with T2DM exhibited elevated levels of glycated haemoglobin, fasting glucose, triglycerides, and total cholesterol compared to the CG, confirming the altered metabolic state. Animals in the T2DM+L and T2DM+PL groups showed significantly reduced levels of HbA1c, glycemia, and serum lipids compared to the T2DM and T2DM+P groups, especially at 70 days. AST and ALT levels were elevated in diabetic groups, particularly in those associated with periodontitis, whereas lycopene significantly reduced these markers of hepatic injury. The periodontium of animals in the T2DM+P and T2DM+PL groups exhibited tissue disorganization, epithelial thickening, and pronounced alveolar bone resorption; however, lycopene attenuated these alterations, reducing junctional epithelium migration and alveolar bone loss. A lower frequency of inflammatory cells, higher number of fibroblasts, and reduced bone loss were observed in specimens from the T2DM+L and T2DM+PL groups compared to the T2DM and T2DM+P groups, respectively. Immunofluorescence analysis of MMP-9 and cathepsin K at 70 days revealed decreased immunoexpression of these markers in osteoclasts from lycopene-treated animals compared to untreated animals, indicating reduced osteoclastic activity and, consequently, lower bone resorption potential. Lycopene demonstrated anti-inflammatory and osteoprotective effects in rats with T2DM alone or associated with periodontitis, attenuating tissue and systemic alterations induced by hyperglycemia and contributing to the preservation of periodontal integrity. Animals with induced T2DM showed increased levels of glycated hemoglobin, fasting glucose, triglycerides, and total cholesterol compared to the control group, confirming metabolic alteration. Lycopene treatment, alone or associated with periodontitis, significantly reduced HbA1c, glycemia, and serum lipid levels, especially at 70 days, indicating improvement in glycemic and lipid profiles. In the periodontium, groups with periodontitis (T2DM+P and T2DM+PL) exhibited tissue disorganization, epithelial thickening, and more pronounced alveolar bone resorption; however, lycopene attenuated these alterations, with reduced apical migration of the junctional epithelium and less alveolar bone loss. Biochemical analyses showed elevated AST and ALT levels in diabetic groups, particularly those associated with periodontitis, while lycopene significantly reduced these liver injury markers. The density of inflammatory cells was higher in diabetic and periodontitis groups and was reduced by lycopene treatment, which also promoted higher fibroblast density and improved tissue organization. Additionally, morphometric analysis demonstrated greater preservation of the interradicular bone area in lycopene-treated groups, indicating its protective effect on the periodontium against inflammation and diabetes-related metabolic alterations. Lycopene demonstrated anti-inflammatory and osteoprotective effects in rats with T2DM, either alone or associated with periodontitis, attenuating tissue and systemic alterations induced by hyperglycemia and contributing to the preservation of periodontal integrity.

Keywords: Periodontitis; Diabetes mellitus, type 2; Lycopene; Cytokines.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	14
1.1 Periodontite.....	14
1.2 Diabetes Mellitus Tipo 2.....	16
1.3 Periodontite e Diabetes Mellitus Tipo 2.....	18
1.4 Licopeno.....	20
1.5 Mediadores Moleculares da Inflamação e do Remodelamento Ósseo....	20
1.5.1 Interleucina-1.....	20
1.5.2 Fator de necrose tumoral-alfa (TNF-α)	21
1.5.3 Ligante do receptor de ativação do fator nuclear Kappa B (RANKL).	21
1.5.4 Osteoprotegerina (OPG).....	22
1.5.5 Proteína C reativa (PCR).....	23
1.5.6 Transdutor de sinal e ativador da transcrição 3 (STAT3)	23
1.5.7 Metaloproteinases da matriz (MMPs)	24
1.6 Inter-Relação entre Licopeno e Periodontite e entre Licopeno e DM2..	24
2 PROPOSIÇÃO	27
2.1 Objetivos Específicos do Artigo 1.....	27
2.2 Objetivos Específicos do Artigo 2.....	28
3 PUBLICAÇÕES	29
3.1 Publicação 1.....	29
3.2 Publicação 2.....	78
4 DISCUSSÃO.....	119
5 CONCLUSÃO	123
REFERÊNCIAS.....	124
APÊNDICE A	134
APÊNDICE B	148

ANEXO – CERTIFICADO DO COMITÊ DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS.....	163
--	------------

1 INTRODUÇÃO

Esta introdução foi dividida em seções abordando a Periodontite, Diabetes mellitus tipo 2, Inter-relação das doenças, Licopeno, Mediadores moleculares da inflamação e do remodelamento ósseo, Inter-relação entre Licopeno e a Periodontite e entre Licopeno e o Diabetes mellitus tipo 2.

1.1 Periodontite

A periodontite é uma doença crônica imunoinflamatória de etiologia multifatorial e natureza poligênica, caracterizada pela destruição progressiva dos tecidos de suporte dentário¹⁻³. A patogênese da periodontite é o resultado da interação complexa entre o biofilme microbiano em disbiose e a resposta imunoinflamatória do hospedeiro^{2,3}. O desenvolvimento e a intensidade da resposta inflamatória na periodontite são influenciados pela suscetibilidade individual, resultante da interação entre fatores microbianos, genéticos, ambientais e imunológicos^{2,4}. A periodontite constitui um problema de saúde pública devido à sua alta prevalência^{3,5}, afetando aproximadamente 1 bilhão de indivíduos, em suas formas mais graves, em todo o mundo, além de apresentar incidência em constante crescimento. Ademais, é considerada a principal causa de perda dentária múltipla em adultos⁵.

De acordo com o consenso estabelecido no *World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions*³ (2017), a classificação da periodontite adota uma abordagem diagnóstica multidimensional, baseada em estadiamento e grau. O estadiamento reflete a severidade e a extensão da destruição tecidual, sendo determinado principalmente pela perda de inserção clínica, perda óssea radiográfica e pelo número de dentes perdidos em consequência da doença. Em contraste, o grau avalia a taxa de progressão histórica da periodontite, correlacionando-a com o impacto modulador de fatores de risco sistêmicos e comportamentais, notadamente o diabetes mellitus e o tabagismo. Essa nova classificação proporciona uma compreensão mais abrangente da periodontite, permitindo uma abordagem clínica mais precisa e individualizada no diagnóstico e no planejamento terapêutico.

O estabelecimento do biofilme microbiano disbiótico nas superfícies dentárias, particularmente no sulco gengival, constitui o evento inicial e essencial para o desencadeamento dos processos inflamatórios, que culminam no desenvolvimento da periodontite^{6,7}. A disbiose da microbiota periodontal caracteriza-se por uma comunidade polimicrobiana estruturalmente organizada e complexa, cujas espécies interagem de forma sinérgica e dinâmica, envoltas por uma matriz extracelular rica em polissacarídeos, proteínas e ácidos nucleicos⁶⁻⁸. Esse processo

ocasiona variações na ecologia do ambiente subgengival oral, onde permite condições favoráveis para o crescimento de espécies periodontopatogênicas, as quais culminam num processo inflamatório exacerbado⁹. Este quadro inflamatório, associado à desregulação imunológica do hospedeiro tem sido classificado como um ciclo patogênico autoperpetuante, devido ao ciclo de *feedback* positivo entre o desequilíbrio bacteriano e o processo inflamatório, propiciando substratos metabólicos derivados da degradação tecidual à microbiota disbiótica^{10,11}.

A ativação das células do sistema imune inato pelo biofilme disbiótico desencadeia o recrutamento acentuado de neutrófilos, macrófagos e linfócitos para o sítio infeccioso^{12,13}. Esse recrutamento celular é acompanhado por uma produção exacerbada de citocinas pró-inflamatórias, as quais desempenham papel central na cascata destrutiva do periodonto. Destacam-se a interleucina-1 β (IL-1 β), (IL-6) e o fator de necrose tumoral- α (TNF- α), que atuam de forma sinérgica na amplificação da resposta inflamatória local^{13,14}. A ação combinada dessas citocinas, associada à atividade das metaloproteinases da matriz (MMPs), culmina na degradação do colágeno e de outros componentes da matriz extracelular, resultando na destruição progressiva do ligamento periodontal e na reabsorção óssea alveolar¹⁵.

A destruição do tecido ósseo na periodontite constitui um evento patológico resultante de um desequilíbrio na homeostase tecidual, mediado por complexas vias de sinalização^{16,17}, como as vias do fator nuclear kappa B (NF- κ B)¹⁶ e a Janus quinase/transdutor e ativador de transcrição (JAK/STAT)¹⁷. O microambiente periodontal cronicamente inflamatório estimula a síntese exacerbada de mediadores pró-reabsortivos por células T ativadas e fibroblastos gengivais¹⁸. Dentre os mediadores, destacam-se o ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa B (RANKL), cuja expressão aumentada em condições inflamatórias promove a diferenciação e ativação de osteoclastos. O desequilíbrio crítico ocorre na razão aumentada entre RANKL e osteoprotegerina (OPG), uma glicoproteína que funciona como um receptor *decoy*. Na periodontite, a inflamação intensifica a expressão de RANKL de maneira que não é compensada pela OPG, culminando no aumento da osteoclastogênese^{16,19}. Além disso, a IL-1 β e TNF- α , amplificam essa cascata destrutiva, culminando em uma atividade reabsortiva desregulada e consequente perda de inserção tecidual¹⁶.

O processo inflamatório da periodontite transcende o ambiente oral, estabelecendo uma relação bidirecional com outras doenças^{2,10,20}. O mecanismo destrutivo local é mediado pela liberação contínua de citocinas pró-inflamatórias e pela disseminação de componentes microbianos, como lipopolissacarídeos (LPS), na circulação sistêmica. A disseminação destes componentes na circulação sistêmica resulta em endotoxemia e/ou bacteremia transitória,

ocasionando a amplificação da carga inflamatória sistêmica do hospedeiro^{21,22}. Essa inflamação crônica de baixo grau é o principal elo fisiopatológico que conecta a periodontite a doenças sistêmicas, por exemplo, diabetes mellitus¹⁰, artrite reumatoide²¹, doenças cardiovasculares e neurodegenerativas¹⁰. Evidências confirmam o papel da periodontite como um importante fator de risco, desde que exerce um impacto na repercussão sistêmica^{2,10,20-22}.

Nesse contexto, o tratamento da periodontite é essencial para a remoção do biofilme microbiano e o controle da resposta inflamatória associada à doença. A terapia periodontal básica preconizada consiste na raspagem supragengival e subgengival, seguida do alisamento radicular (RAR). Entretanto, o processo inflamatório e os desequilíbrios microbiológicos podem não ser completamente revertidos apenas com a terapia mecânica, notadamente em casos mais severos ou de difícil acesso. Diante disso, torna-se necessária a adoção de abordagens adjuvantes que potencializem os efeitos terapêuticos e favoreçam a reparação tecidual^{23,24}. Adicionalmente, o uso adjuvante de extratos naturais tem se destacado como alternativa promissora e potencialmente mais segura no manejo da periodontite. Dentre estes, destaca-se o licopeno, um carotenoide com propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes²⁵ e osteoprotetoras²⁶. Estudos clínicos em pacientes com gengivite e periodontite confirmam a eficácia terapêutica com a suplementação ou aplicação localizada do licopeno, promovendo a redução da inflamação gengival, controle do estresse oxidativo e a melhora dos parâmetros clínicos periodontais^{27,28}.

1.2 Diabetes Mellitus Tipo 2

O Diabetes mellitus (DM) é um problema de saúde pública mundial, que afeta 589 milhões de indivíduos em todo o mundo, entre idades de 20-79 anos, com projeção de aumento de 853 milhões até 2050²⁹. O Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é considerado o tipo mais comum de DM, correspondendo a 90-95% do total de casos³⁰. Conforme as estimativas da Federação Internacional de Diabetes (IDF) realizada em 2024, o DM2 é considerado a oitava principal causa de morbidade e projeta-se que se torne a segunda principal causa até 2050²⁹. O DM2 é definido como um grupo de desordens metabólicas crônicas, envolvendo carboidratos, lipídeos e proteínas, resultante da disfunção das células β pancreáticas e/ou a resistência à ação da insulina^{29,30}. A sua etiopatologia é relacionada a fatores de risco genéticos, ambientais e comportamentais³¹.

O DM2 é frequentemente diagnosticado tardiamente devido ao seu caráter assintomático ou à presença de manifestações iniciais discretas e inespecíficas^{29,32}, como fadiga ou leve polidipsia³². No Brasil, estima-se que 30% dos indivíduos com diabetes desconhecem

seu diagnóstico, além de ocupar a sexta posição mundial com portadores de DM2 e a oitava de casos não diagnosticados^{33,34}. Em consequência, o diagnóstico costuma ocorrer anos após o início da doença, muitas vezes de forma incidental, durante exames de rotina, ou quando o paciente já apresenta complicações crônicas microvasculares ou macrovasculares^{29,30,35}. Esse atraso no diagnóstico acarreta a instalação prévia de lesões decorrentes da hiperglicemia crônica, incluindo retinopatia, nefropatia e neuropatia. Tais complicações comprometem de forma significativa a qualidade de vida dos indivíduos e elevam substancialmente o risco de desfechos cardiovasculares graves, como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral (AVC)^{35,36}.

O DM2 caracteriza-se por um estado inflamatório crônico de baixo grau, o qual exerce papel fundamental em sua fisiopatologia³⁷. A obesidade, um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento do DM2, promove a ativação de adipócitos e macrófagos residentes no tecido adiposo, culminando na liberação contínua de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α e a IL-6, que agem na resistência à insulina e na disfunção metabólica^{37,38}. Esse ambiente inflamatório sistêmico compromete a sinalização da insulina em diversos tecidos-alvo, intensificando a resistência insulínica e promovendo disfunção progressiva das células β pancreáticas³⁷⁻³⁹. Por conseguinte, estabelece-se um ciclo autoperpetuante de hiperglicemia e inflamação, que concomitantemente favorece a progressão da doença e acelera o surgimento das complicações microvasculares e macrovasculares, consolidando a inflamação como um componente-chave e um alvo terapêutico relevante no manejo do DM2^{37,38}.

Dentre as múltiplas repercussões sistêmicas associadas ao DM2, o comprometimento hepático tem recebido destaque crescente, desde que o fígado apresenta evidentes alterações morfofuncionais⁴⁰⁻⁴². A resistência à insulina, promove o acúmulo de triglicerídeos nos hepatócitos, resultando em esteatose hepática e favorecendo o desenvolvimento da Doença Hepática Gordurosa Associada à Disfunção Metabólica (DHEADM)^{40,42}. Esse processo está intimamente relacionado à ativação de vias inflamatórias e ao estresse oxidativo, que contribuem para a progressão da inflamação e da fibrose hepática⁴². Essas alterações refletem-se na elevação dos níveis séricos das enzimas hepáticas aspartato aminotransferase (AST/TGO) e alanina aminotransferase (ALT/TGP), marcadores sensíveis de lesão hepatocelular⁴¹.

Diante desse quadro inflamatório, estratégias capazes de atenuar a inflamação e reduzir o estresse oxidativo têm recebido crescente atenção como abordagens terapêuticas complementares no manejo do DM2. Nesse contexto, os extratos naturais têm se destacado como intervenções promissoras, fundamentadas por evidências científicas que evidenciam seus efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios²⁵ e osteoprotetores²⁶. Entre esses compostos, há

evidência sugerindo que o licopeno, um carotenoide, pode modular o estresse oxidativo e a inflamação sistêmica associada ao DM2⁴³.

1.3 Periodontite e Diabetes Mellitus Tipo 2

A periodontite e o DM2 são doenças crônicas complexas e multifatoriais, caracterizadas por um estado inflamatório crônico^{44,45}. Evidências confirmam a relação bidirecional existente entre ambas, em que o controle ou desequilíbrio de uma afeta a outra²². A periodontite é reconhecida como a sexta complicação do DM2⁴⁶, enquanto o diabetes é considerado, segundo o *World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions*³ (2017), um fator de risco para a progressão da periodontite.

Nessa relação bidirecional, o DM2, quando mal controlado, favorece o desenvolvimento de uma periodontite mais severa, desde que a hiperglicemia crônica promove a formação de Produtos Finais de Glicação Avançada (AGEs), os quais amplificam o estresse oxidativo e a resposta inflamatória nos tecidos periodontais⁴⁷. Por sua vez, a periodontite atua como uma fonte contínua de inflamação sistêmica crônica, liberando citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-1 β e IL-6, na circulação sistêmica. Esses mediadores exacerbam a resistência à insulina, comprometem a ação do hormônio e elevam os níveis glicêmicos, estabelecendo um ciclo patológico bidirecional no qual a desregulação metabólica favorece a progressão da periodontite, enquanto a inflamação periodontal agrava o descontrole glicêmico e a disfunção metabólica associada ao DM2^{48,49}.

Uma série de estudos sugere uma associação entre periodontite e DM2. Baeza et al.⁵⁰ (2020) observaram que o tratamento periodontal teve impacto no controle metabólico e na diminuição da inflamação sistêmica dos indivíduos com DM2. Há evidência de que indivíduos portadores de DM2 tiveram 2 vezes mais chance de perda de inserção clínica e 3 vezes mais chance de perda óssea quando comparado aos indivíduos não diabéticos⁵¹. Dados semelhantes foram reportados numa revisão, em que indivíduos com DM2 e portadores de periodontite em estágios mais avançados apresentaram maior incidência de complicações ao DM2, dentre elas maiores níveis de hemoglobina glicada (HB1Ac), nefropatia e cardiopatia isquêmica, quando comparado aos indivíduos com DM2, mas sem periodontite ou com uma periodontite leve⁵².

1.4 Licopeno

O licopeno trata-se de um carotenoide insaturado lipofílico, sendo considerado com o maior potencial antioxidante, caracterizado quimicamente como um hidrocarboneto de cadeia linear de fórmula C₄₀H₅₆^{53,54}. Este carotenoide é comercializado no mercado farmacêutico para

a suplementação nutricional sob a forma de comprimidos ou cápsulas. A suplementação com licopeno é considerada segura e benéfica para a saúde geral, desde que há evidências, *in vivo* e *in vitro*, de que o licopeno está relacionado à prevenção e ao tratamento de doenças⁵³. A Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação e a Organização Mundial da Saúde identificaram o licopeno como um nutriente de classe A devido às suas funções fisiológicas⁵⁴. O licopeno não é produzido por humanos ou animais, sendo encontrado em alimentos (tomate, melancia, goiaba, pitanga dentre outros alimentos de cor vermelha) ou em forma de suplementos. A preparação em forma de suplemento se dá por três abordagens diferentes em que incluem extração direta de plantas, síntese química e fermentação microbiana (biossíntese), sendo essa última a mais econômica e sustentável⁵⁵. As ações antioxidantes, anti-inflamatórias e anticancerígenas do licopeno têm sido amplamente observadas e, portanto, têm atraído crescente interesse das indústrias farmacêutica, alimentícia e cosmética devido às suas propriedades⁵³⁻⁵⁷. Além disso, é interessante notar a sua biodisponibilidade (digestão e absorção intestinal), síntese e segurança⁵⁸.

O licopeno é considerado um antioxidante lipofílico altamente eficiente, que previne a peroxidação lipídica e o dano oxidativo ao DNA, sendo associado na eliminação de grande espectro de radicais livres⁵⁹. Além dessas funções, o licopeno desempenha papel nas atividades biológicas como estimular o sistema imunológico, modular as vias endócrinas e regular o ciclo celular^{53,54}.

Há um número considerável de evidências indicando que o tratamento com licopeno em diversos tipos de doenças promove a diminuição de mediadores pró-inflamatórios, além da modulação do estresse oxidativo. Dentre os efeitos anti-inflamatórios do licopeno, na osteoartrite (OA) induzida em camundongos foi demonstrado que este suplemento pode ativar a via Nrf2/HO-1 e reverter as ativações da via de sinal NF- κ B e STAT3 induzida por IL-1 β , sugerindo assim o efeito anti-inflamatório do licopeno nessas vias e a sua indicação para o tratamento da OA⁶⁰. A intervenção com licopeno em ratos com artrite reumatoide também demonstrou o seu efeito anti-inflamatório, verificado pela diminuição da atividade das enzimas inflamatórias ciclooxigenase (COX), lipoxigenase (LOX) e mieloperoxidase (MPO) e redução significativa do edema⁶¹. O licopeno causou redução significativa da expressão do TNF- α no tecido adiposo, melhora de parâmetros bioquímicos e nos efeitos antioxidantes, amenizando os efeitos deletérios causados pela administração de bisfenol A em ratos⁶².

O tratamento com o licopeno em ratas ovariectomizadas apresentou ação benéfica no metabolismo do tecido ósseo, desde que diminuiu a perda óssea na epífise do fêmur e estimulou a atividade dos osteoblastos culminando na manutenção do osso trabecular⁶³. Há alguma

evidência de que o licopeno estimula a proliferação e diferenciação de osteoblastos, enquanto diminui a diferenciação de osteoclastos⁶⁴. Dessa maneira, estes resultados sugerem que o licopeno deve ter um papel no controle ou no retardo da reabsorção óssea na periodontite e no DM2.

1.5 Mediadores Moleculares da Inflamação e do Remodelamento Ósseo

1.5.1 Interleucina-1

A família da interleucina-1 (IL-1) é um grupo de citocinas que desempenham um papel central na regulação das respostas imunes e inflamatórias, exercendo também um importante papel na imunidade adaptativa. A família da IL-1 é constituída por 11 membros, sendo destes com atividades agonistas (IL-1 α , IL-1 β , IL-18, IL-33, IL-36 α , IL-36 β , e IL-36 γ), receptores antagonistas (IL-1Ra, IL-36Ra) e duas citocinas anti-inflamatórias (IL-37, IL-38)⁶⁵. Destes membros, a citocina pró-inflamatória IL-1 β é a mais investigada devido as suas ações na mediação das respostas inflamatórias, sendo considerada um mediador chave da resposta inflamatória⁶⁶, que tem sido associada as fases aguda e crônica exacerbando os efeitos inflamatórios⁶⁵.

A IL-1 β é uma citocina pleiotrópica que induz a síntese e secreção de mediadores que contribuem para alterações inflamatórias e dano tecidual, como a Prostaglandina E2 (PGE₂), leucotrienos, fator de ativação das plaquetas e óxido nítrico, resultando em maior fluxo sanguíneo para o local de infecção ou lesão tecidual⁶⁷. Há fortes evidências de que a IL-1 β exerça papéis determinantes no surgimento de eventos inflamatórios na periodontite, seja no início da patogênese ou em sua progressão, desde que esta citocina está envolvida na destruição dos tecidos periodontais^{68,69}. A IL-1 β induz a formação de osteoclastos (principal célula envolvida na reabsorção óssea), estimula a produção de mediadores secundários como metaloproteinases da matriz (MMPs), ciclooxigenase (COX) e PGE, os quais amplificam a resposta inflamatória, promovendo infiltração de células inflamatórias e indução de enzimas que culmina na degradação do tecido conjuntivo e na reabsorção óssea⁶⁸⁻⁷⁰. Além disso, a IL-1 β age sinergicamente com outras citocinas e PGE₂ para induzir a reabsorção óssea⁷¹. Elevadas concentrações de IL-1 β foram detectadas no fluido sulcular gengival (ou fluido crevicular) em indivíduos com periodontite⁷².

O envolvimento da IL-1 β é avaliado como mediador pró-inflamatório afetando as células β pancreáticas no DM2⁷³. Além da síntese de PGE₂, a IL-1 β induz a expressão de COX-2 e estimula a expressão de *E-Prostanoid Receptor* (EP) EP3^{73,74} e EP4. Alta expressão da COX-2 foi encontrada juntamente a um processo inflamatório exacerbado. A PGE₂ prejudica

a secreção de insulina pelas células β pancreáticas, e foi observado ainda que a expressão de EP4 aumenta a produção de PGE_2 e a de EP3 pelas células β pancreáticas. Essa via $\text{IL-1}\beta/\text{COX-2}/\text{PGE}_2$ pode ser a responsável pelo processo inflamatório exacerbado ocasionado no DM2 e pela disfunção das células β nas ilhotas de Langerhans⁷⁴.

1.5.2 Fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α)

O fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) é uma citocina pró-inflamatória que apresenta efeitos pleiotrópicos em vários tipos de células⁷⁵. O TNF- α participa na regulação das respostas imunes (efeitos autócrinos e parácrinos), porém a produção em excessivas quantidades é prejudicial, pois sua liberação em excesso ativa a cascata inflamatória, sendo considerado um fator chave na patogênese de muitas doenças⁷⁶. O TNF- α foi identificado como um dos principais responsáveis pela reabsorção óssea e destruição óssea em doenças inflamatórias crônicas⁷⁷, como na periodontite⁷⁸.

O TNF- α é um mediador fundamental na periodontite e compartilha muitas das ações celulares da $\text{IL-1}\beta$ ⁷⁸. Este fator aumenta a atividade neutrofílica, promovendo a degradação tecidual, aumentando a secreção de MMPs, além de estimular a osteoclastogênese e induzir apoptose de fibroblastos. Dentre seus efeitos, o TNF- α estimula a produção de selectina pelas células endoteliais promovendo o recrutamento de leucócitos; atua sobre os macrófagos estimulando a produção de $\text{IL-1}\beta$ e PGE_2 , além de induzir a produção de PGE_2 pelos fibroblastos gengivais^{79,80}. A $\text{IL-1}\beta$ e o TNF- α regulam a expressão do (RANKL e da OPG, participando do processo de remodelação óssea⁶⁹. Desta maneira, estas citocinas são consideradas osteotrópicas, pois estimulam a diferenciação de osteoclastos e, por conseguinte, a reabsorção óssea⁸¹. Foi evidenciada correlação positiva entre severidade da periodontite e concentração do TNF- α no fluido crevicular gengival⁸².

É bem estabelecido na literatura o papel inflamatório do TNF- α na patogênese do DM2, o qual atua na disfunção das células β pancreáticas⁸³, diminuição da secreção da insulina⁸⁴, na resistência à insulina⁸⁵ e ainda estimula a produção da IL-6 a qual contribui neste processo de resistência⁸⁶. Níveis séricos elevados de TNF- α no DM2 parecem apresentar uma correlação positiva com a resistência à insulina⁸⁷.

1.5.3 Ligante do receptor de ativação do fator nuclear Kappa B (RANKL)

O RANKL é uma citocina pertencente à superfamília do receptor de fator de necrose tumoral e constituído de um domínio transmembrana. Dentre as suas principais atribuições, destaca-se a sua capacidade de ligar-se ao receptor de ativação do fator nuclear kappa B

(RANK), sob uma interação de alta afinidade⁸⁸. Avanços na biologia óssea têm demonstrado que a reabsorção óssea é regulada pela interação de um sistema de citocinas pertencentes às superfamílias de ligante e receptor do fator de necrose tumoral, que compreende o sistema de osteoclastogênese RANK/RANKL/OPG⁸⁹⁻⁹¹. Além disso, células do sistema imunitário expressam as três moléculas mencionadas, e acredita-se que o eixo RANK/RANKL/OPG está envolvido na regulação de respostas inflamatórias e imunes⁹². O papel osteoclastogênico do RANKL na periodontite está bem estabelecido, sendo que o seu aumento e acoplamento ao receptor RANK resulta na diferenciação e ativação de osteoclastos e, conseqüentemente, reabsorção óssea^{89,93}.

Além de ser uma via de sinalização chave no controle da remodelação óssea, o sistema RANK/RANKL/OPG também está relacionado à patogênese do DM2⁹⁴. O RANKL é associado como fator de risco no desenvolvimento da osteoartropatia neuropática de *Charcot*, popularmente “pé de Charcot”. Esta osteoartropatia é uma complicação grave do diabetes, devido aos níveis séricos elevados de RANKL, podendo culminar na ulceração do pé do indivíduo⁹⁵. O efeito osteoclastogênico do RANKL, aliado à maiores níveis do RANKL na periodontite⁸⁹ e no DM2⁹⁵, justifica a realização da avaliação do envolvimento do RANKL na associação concomitante de ambas as doenças, bem como se o licopeno interfere nesta via durante a progressão da doença periodontal.

1.5.4 Osteoprotegerina (OPG)

A OPG é uma das principais citocinas capazes de inibir a diferenciação e a ativação de osteoclastos⁹⁶. Esse mediador é secretado como uma glicoproteína dimérica conectada por meio de ligações dissulfeto; pertence à superfamília do receptor de fator de necrose tumoral, só que diferentemente dos demais integrantes dessa classe, é desprovida de um domínio transmembrana⁸⁸. Esta citocina solúvel e circulante apresenta uma imprescindível propriedade inibitória na via reabsortiva que se deve a sua capacidade de acoplar-se ao RANKL como um *decoy receptor*. A OPG inibe a interação entre RANKL e seu receptor RANK, além da via de sinalização desencadeada por essa ligação^{88,90,91}. Dessa maneira, é evidente que a secreção e atividade desse *decoy receptor* que atua suprimindo a diferenciação e sobrevivência de osteoclastos seja fundamental para a manutenção da homeostase óssea, em contraposição ao RANKL. No entanto, há um consenso de que a interpretação dos dados obtidos com a OPG como com o RANKL precisa ser feita com cautela quando analisados isoladamente. O ideal é que se estabeleça a proporção entre o RANKL e a OPG, como indicativo para a reabsorção óssea^{81,97,98}.

1.5.5 Proteína C reativa (PCR)

A proteína C reativa (PCR) é majoritariamente sintetizada pelo fígado, constituída estruturalmente por cinco subunidades idênticas. A PCR está envolvida na fase aguda da lesão tecidual, infecção e em processos inflamatórios, sendo observado o aumento da concentração de seus níveis em até 1000 vezes⁹⁹. Evidências sugerem que a PCR regula a imunidade inata e na progressão da inflamação, sendo bem estabelecido a sua implicação em doenças inflamatórias crônicas⁹⁹, como na periodontite¹⁰⁰ e no DM2¹⁰¹. Elevados níveis séricos de PCR foram observados em pacientes com P quando comparados aos pacientes sem periodontite¹⁰⁰. Além disso, a periodontite pode elevar os níveis de PCR, os quais são associados como fator de risco a doenças cardiovasculares^{100,102}. Em ratos com periodontite e DM2 os altos níveis de PCR foram correlacionados à inibição da osteogênese e ao aumento da osteoclastogênese. Reforçando esta ideia, em ratos nocautes para PCR foi observado a diminuição da perda óssea alveolar e dos níveis de expressão de marcadores osteoclastogênicos, além do significativo aumento dos níveis de expressão de marcadores osteogênicos¹⁰¹.

1.5.6 Transdutor de sinal e ativador da transcrição 3 (STAT3)

O transdutor de sinal e ativador da transcrição 3 (STAT3) é uma via de sinalização crítica, membro da família STAT (*Signal Transducers and Activators of Transcription*), que desempenha um papel crucial na regulação dos distúrbios eventualmente presentes no sistema imunitário e inflamatório. A via de sinalização do STAT3 é significativa no processo inflamatório, devido a sua capacidade de induzir a expressão de uma vasta gama de mediadores inflamatórios (citocinas, quimiocinas e demais mediadores)¹⁰³, e ainda regular a expressão destes, os quais induzem e mantêm o quadro inflamatório¹⁰⁴. Além disso, o STAT3 exerce papel essencial na mediação da proliferação, diferenciação e sinais de sobrevivência celular atuando por meio da família da IL-6. O complexo STAT3/IL-6 culmina no aumento da liberação da PCR^{105,106}. Sabe-se que a IL-6 e a PCR em concentrações elevadas agem no processo de resistência insulínica no DM2⁸⁶.

A ativação da via de sinalização do STAT3 é implicada na patogênese da periodontite, promovendo efeito osteoclastogênico e aumento no recrutamento de células inflamatórias^{107,108}. Ratos com periodontite apresentaram significativa reabsorção óssea alveolar, infiltração de células inflamatórias locais e aumento das citocinas inflamatórias IL-1 β , IL-6, IL-8 e IL-21 com a ativação da via de sinalização do STAT3 no tecido periodontal¹⁰⁷. No DM2, a ativação da via de sinalização de STAT3 é associada no desencadeamento da resistência à insulina¹⁰⁹, além

da sua atuação na expressão de citocinas pró-inflamatórias, as quais participam e exacerbam o processo inflamatório no DM2¹⁰³.

1.5.7 Metaloproteinases da matriz (MMPs)

As metaloproteinases da matriz (MMPs) são uma família de enzimas dependentes do zinco capazes de degradar moléculas da matriz extracelular (MEC), incluindo colágeno^{110,111}. As MMPs desempenham função na degradação de componentes, particularmente proteínas da MEC, e são secretadas pela maioria dos tipos de células do periodonto^{112,113}. Nos tecidos periodontais saudáveis, existe um processo controlado de homeostase do colágeno, mediado extracelularmente pela MMP-1 e intracelularmente por enzimas lisossômicas. Em tecidos periodontais inflamados, há quantidades elevadas de MMPs secretadas por células residentes e células do infiltrado inflamatório (particularmente, neutrófilos). O rompimento no equilíbrio entre MMPs e seus inibidores resulta na degradação da matriz do tecido^{110,114}.

Na periodontite, enzimas secretadas por neutrófilos são predominantemente MMP-8 e -9¹¹⁵, envolvidas na degradação do colágeno tipo I, o mais abundante do ligamento periodontal¹¹⁶. Foi demonstrado que níveis destas enzimas aumentam com a progressão da periodontite e diminuem após tratamento^{115,117}. As MMPs exercem papel fundamental na homeostase do tecido conjuntivo e na patogênese das doenças periodontais, além de possuírem ampla gama de efeitos de importância na periodontite. Estas enzimas são relevantes no processo de destruição do osso alveolar, sendo expressas por osteoclastos e são fundamentais para acesso do osteoclasto ao sítio de reabsorção^{113,118}. As MMP-1, -8 e -9, são também implicadas em maiores concentrações na patogênese do diabetes e em suas complicações. Elevados níveis de MMP-1 no DM2 correlacionaram-se positivamente com associação com a doença coronariana em humanos^{119,120}. Enquanto concentrações elevadas das MMP-8 e MMP-9 foram associadas em ratos com diabetes a perda óssea alveolar e complicações diabéticas destrutivas aos tecidos^{121,122}. Em pacientes com DM2 e periodontite, níveis elevados de MMP-8 foram associados com uma periodontite mais severa, além da piora da HB1Ac¹²³.

1.6 Inter-relação entre Licopeno e Periodontite e entre Licopeno e DM2

Na administração sistêmica do licopeno na periodontite adjuvante ao tratamento periodontal (RAR), há evidências de que o licopeno promova redução dos parâmetros clínicos periodontais (índice de placa – IP; índice gengival – IG; profundidade de sondagem - PS e nível de inserção clínica – NIC), comparado ao grupo de pacientes que só recebeu tratamento periodontal, sugerindo assim um efeito anti-inflamatório sobre os tecidos periodontais^{27,124-126}.

A aplicação do licopeno em gel de forma localizada na periodontite também demonstrou resultados positivos na redução dos parâmetros periodontais (IP, IG, PS e NIC)¹²⁷⁻¹²⁹. A ação benéfica do licopeno na periodontite foi também atribuída a modulação do estresse oxidativo^{125,126,128}. Estudos clínicos com o licopeno associado a profilaxia oral na gengivite sugeriram o seu efeito devido a melhora no quadro da gengivite, avaliado pelos parâmetros de IP e IG^{130,131}. Arora et al. (2013)²⁷ analisaram por meio de um estudo controlado randomizado a administração sistêmica do licopeno em pacientes com periodontite associada a RAR em comparação a um grupo que recebeu somente a RAR. O grupo que recebeu licopeno apresentou os melhores resultados para os níveis salivares da IL-1 β , níveis de ácido úrico e dos valores dos parâmetros clínicos para IP, IG e sangramento à sondagem. Em contraposição, o tratamento com licopeno não apresentou resultados significativos nos valores de PS, ganho de NIC e níveis séricos de TNF- α , embora tenha causado uma melhora quando comparado ao grupo placebo. Os autores reiteram a necessidade de mais estudos para entender o papel do licopeno na periodontite²⁷.

Em um estudo clínico com pacientes afetados concomitantemente pela periodontite e DM2 e que receberam RAR e suplementação com licopeno foi observado uma redução significativa dos níveis séricos do MDA (Malondialdeído) em um acompanhamento de 2 meses e 6 meses, confirmando a eficácia do licopeno na redução do estresse oxidativo. Além disso, apresentaram uma redução estatisticamente significativa nos níveis de HB1Ac e de PS, comparado ao grupo de pacientes que só receberam a RAR¹³². Em concordância, em outro estudo com pacientes com periodontite também foi observado uma melhora significativa nos níveis séricos de MDA, bem como nos parâmetros clínicos após o tratamento com licopeno sistêmico associado a RAR¹²⁵.

Na avaliação da intervenção de licopeno em ratos com DM2, com estresse oxidativo (MDA) e fatores inflamatórios (TNF- α e PCR) elevados, verificou-se que houve a diminuição dos níveis de glicemia de jejum, dos biomarcadores de estresse oxidativo sérico, incluindo MDA, lipoproteína de baixa densidade oxidada e hemoglobina glicosilada, bem como diminuição dos níveis séricos de TNF- α e PCR. Um aumento das enzimas antioxidantes como catalase, superóxido dismutase e glutathione peroxidase foram também observados¹³³. Uma diminuição de MDA no pâncreas de ratos também foi observado após o tratamento com licopeno¹³⁴. Neyestani et al. (2007)¹³⁵ sugeriram que o licopeno atenua a resposta imune adaptativa, pelo fato de que ele aumenta a capacidade antioxidante total sérica e inibe a formação de MDA.

A implementação do tratamento/suplementação com licopeno no DM2 é de grande relevância, desde que o licopeno reduz significativamente os níveis de HB1Ac e glicemia de jejum¹³⁶. Porém, o impacto do licopeno no DM2 nas respostas celulares e moleculares particularmente nos tecidos acometidos pela periodontite, ainda é pouco conhecido.

5 CONCLUSÃO

Os resultados obtidos nos artigos 1 e 2 demonstraram, de forma consistente, o potencial do licopeno como agente modulador da resposta inflamatória periodontal e das alterações metabólicas sistêmicas associadas ao DM2. No artigo 1, o tratamento com licopeno promoveu atenuação da inflamação e da destruição tecidual nos animais com periodontite, refletindo seus efeitos protetores sobre os tecidos periodontais e seu papel na modulação da resposta imunoinflamatória local. No artigo 2, que investigou a associação entre DM2 e periodontite, o licopeno também exerceu efeito protetor, evidenciado pela menor perda óssea nos grupos diabéticos tratados, além de promover melhora do controle glicêmico e do perfil lipídico, sugerindo uma ação anti-inflamatória e osteoprotetora. Em conjunto, esses achados indicam que o licopeno contribui para a preservação dos tecidos periodontais e para a modulação de parâmetros metabólicos em condições de inflamação crônica, sustentando seu potencial como terapia adjuvante na prevenção e no tratamento da periodontite, inclusive em contextos de comorbidades como o DM2.

REFERÊNCIAS

1. Richter GM, Schaefer AS. Genetic susceptibility to periodontitis. *J Periodontal Res.* 2025 Jul 11. doi: 10.1111/jre.70002. Epub ahead of print. PMID: 40642787.
2. Hajishengallis G, Chavakis T. Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. *Nat Rev Immunol.* 2021; 21(7): 426-40.
3. 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 Periodontol.* 2018; 89(Suppl 1): S173-S82.
4. Heidari Z. The association between proinflammatory gene polymorphisms and level of gingival tissue degradation in chronic periodontitis. *Gene Cell Tissue.* 2014; 1(2): e21898.
5. Chapple ILC, Hirschfeld J, Cockwell P, Dietrich T, Sharma P. Interplay between periodontitis and chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2025; 21(4): 226-40.
6. Hajishengallis G. The inflammophilic character of the periodontitis-associated microbiota. *Mol Oral Microbiol.* 2014; 29(6): 248-57.
7. Lamont RJ, Koo H, Hajishengallis G. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nat Rev Microbiol.* 2018; 16(12): 745-759.
8. Hajishengallis G, Lambris JD. Microbial manipulation of receptor crosstalk in innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2011;11(3):187-200.
9. Loos BG, Van Dyke TE. The role of inflammation and genetics in periodontal disease. *Periodontology 2000.* 2020; 83(1): 26-39.
10. Cecoro G, Annunziata M, Iuorio MT, Natri L, Guida L. Periodontitis, Low-Grade Inflammation and Systemic Health: A Scoping Review. *Medicina (Kaunas).* 2020; 30;56(6): 272.
11. López-Valverde N, Quispe-López N, Blanco Rueda JA. Inflammation and immune response in the development of periodontal disease: a narrative review. *Front Cell Infect Microbiol.* 2024; 29;14:1493818.
12. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers.* 2017; 22;3: 17038.
13. Yucel-Lindberg T, Båge T. Inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontitis. *Expert Rev Mol Med.* 2013;15:e7.
14. Ramadan DE, Hariyani N, Indrawati R, Ridwan RD, Diyatri I. Cytokines and chemokines in periodontitis. *Eur J Dent.* 2020; 14(3): 483-95.

15. Checchi V, Maravic T, Bellini P, Generali L, Consolo U, Breschi L, Mazzoni A. The Role of Matrix Metalloproteinases in Periodontal Disease. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 8;17(14): 4923.
16. Zhang Z, Song J, Kwon SH, Wang Z, Park SG, Piao X, Ryu JH, Kim N, Kim OS, Kim SH, Koh JT. Pirfenidone Inhibits Alveolar Bone Loss in Ligature-Induced Periodontitis by Suppressing the NF- κ B Signaling Pathway in Mice. *Int J Mol Sci*. 2023; 12;24(10): 8682.
17. Godoi MA, Camilli AC, Gonzales KGA, Costa VB, Papathanasiou E, Leite FRM, Guimarães-Stabili MR. JAK/STAT as a Potential Therapeutic Target for Osteolytic Diseases. *Int J Mol Sci*. 2023; 17;24(12): 10290.
18. Han N, Liu Y, Du J, Xu J, Guo L, Liu Y. Regulation of the Host Immune Microenvironment in Periodontitis and Periodontal Bone Remodeling. *Int J Mol Sci*. 2023; 5;24(4): 3158.
19. Ansari Moghadam S, Sarani S, Alijani E, Ansari Moghadam A. The effect of Phase 1 periodontal treatment on the salivary RANKL/OPG ratio in severe chronic periodontitis. *Clin Cosmet Investig Dent*. 2019; 14;11: 251-7.
20. Moradi F, Shamsoddin E. Is periodontitis associated with the risk of immune-mediated systemic conditions? *Evid Based Dent*. 2023; 24(2): 83-4.
21. Santos WS, Solon IG, Branco LGS. Impact of Periodontal Lipopolysaccharides on Systemic Health: Mechanisms, Clinical Implications, and Future Directions. *Mol Oral Microbiol*. 2025; 40(3): 117-127.
22. Vitkov L, Muñoz LE, Knopf J, Schauer C, Oberthaler H, Minnich B, Hannig M, Herrmann M. Connection between Periodontitis-Induced Low-Grade Endotoxemia and Systemic Diseases: Neutrophils as Protagonists and Targets. *Int J Mol Sci*. 2021; 28;22(9): 4647.
23. Heitz-Mayfield LJ, Lang NP. Surgical and nonsurgical periodontal therapy. *Learned and unlearned concepts. Periodontol 2000*. 2013; 62(1): 218-31.
24. Plessas A. Nonsurgical periodontal treatment: review of the evidence. *Oral Health Dent Manag*. 2014; 13(1): 71-80.
25. Ba W, Xu W, Deng Z, Zhang B, Zheng L, Li H. The Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of the Main Carotenoids from Tomatoes via Nrf2 and NF- κ B Signaling Pathways. *Nutrients*. 2023; 2;15(21): 4652.
26. Silva ANA, Nunes GP, Domingues DVAP, Toninatto Alves De Toledo P, Akinsomisoye OS, Florencio-Silva R, Cerri PS. Effects of Lycopene Supplementation on Bone Tissue: A Systematic Review of Clinical and Preclinical Evidence. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2025; 8;18(8): 1172.
27. Arora N, Avula H, Avula JK. The adjunctive use of systemic antioxidant therapy (lycopene) in nonsurgical treatment of chronic periodontitis: a short-term evaluation. *Quintessence Int*. 2013; 44(6): 395-405.

28. Rashidi Maybodi F, Heris FS. The effect of systemic lycopene supplementation on non-surgical periodontal therapy outcomes: A clinical trial. *BDJ Open*. 2025; 16;11(1): 65.
29. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care*. 2025;1;48(1 Suppl 1):S27-S49.
30. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 11th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2025.
31. Hill J, Nielsen M, Fox MH. Understanding the social factors that contribute to diabetes: a means to informing health care and social policies for the chronically ill. *Perm J*. 2013 Spring;17(2): 67-72.
32. Löfvenborg JE, Andersson T, Carlsson PO, Dorkhan M, Groop L, Martinell M et al. Sweetened beverage intake and risk of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2016; 175(6): 605-614.
33. Rodacki M, Zajdenverg L, da Silva Júnior WS, Giacaglia L, Negrato CA, Cobas RA, de Almeida-Pititto B, Bertoluci MC. Brazilian guideline for screening and diagnosis of type 2 diabetes: a position statement from the Brazilian Diabetes Society. *Diabetol Metab Syndr*. 2025; 4;17(1): 78.
34. Tonaco LAB, Velasquez-Melendez G, Moreira AD, Andrade FCD, Malta DC, Felisbino-Mendes MS. Awareness of the diagnosis, treatment, and control of diabetes mellitus in Brazil. *Rev Saude Publica*. 2023; 3;57: 75.
35. An J, Nichols GA, Qian L, Munis MA, Harrison TN, Li Z, Wei R, Weiss T, Rajpathak S, Reynolds K. Prevalence and incidence of microvascular and macrovascular complications over 15 years among patients with incident type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021; 9(1): e001847.
36. Bonora E, Trombetta M, Dauriz M, Travia D, Cacciatori V, Brangani C et al. Chronic complications in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: prevalence and related metabolic and clinical features: the verona newly diagnosed type 2 diabetes study (VNDS)9. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020; 8(1): e001549.
37. Hameed I, Masoodi SR, Mir SA, Nabi M, Ghazanfar K, Ganai BA. Type 2 diabetes mellitus: From a metabolic disorder to an inflammatory condition. *World J Diabetes*. 2015; 15;6(4): 598-612.
38. Orliaguet L, Ejlaimesh T, Alzaid F. Metabolic and Molecular Mechanisms of Macrophage Polarisation and Adipose Tissue Insulin Resistance. *Int J Mol Sci*. 2020; 10;21(16): 5731.
39. Kunz HE, Hart CR, Gries KJ, Parvizi M, Laurenti M, Dalla Man C et al. Adipose tissue macrophage populations and inflammation are associated with systemic inflammation and insulin resistance in obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2021; 1;321(1): E105-E121.
40. Qadri S, Yki-Järvinen H. Surveillance of the liver in type 2 diabetes: important but unfeasible? *Diabetologia*. 2024; 67(6): 961-973.

41. Rafaqat S, Sattar A, Khalid A, Rafaqat S. Role of liver parameters in diabetes mellitus - a narrative review. *Endocr Regul.* 2023; 16;57(1): 200-220.
42. Vesković M, Šutulović N, Hrnčić D, Stanojlović O, Macut D, Mladenović D. The Interconnection between Hepatic Insulin Resistance and Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease-The Transition from an Adipocentric to Liver-Centric Approach. *Curr Issues Mol Biol.* 2023; 14;45(11): 9084-9102.
43. Leh HE, Lee LK. Lycopene: a potent antioxidant for the amelioration of type II diabetes mellitus. *Molecules.* 2022; 4;27(7): 2335.
44. Kudiyirickal MG, Pappachan JM. Periodontitis: An often-neglected complication of diabetes. *World J Diabetes.* 2024; 15;15(3): 318-325.
45. Wei X, Zhang X, Chen R, Li Y, Yang Y, Deng K et al. Impact of periodontitis on type 2 diabetes: a bioinformatic analysis. *BMC Oral Health.* 2024; 29;24(1): 635.
46. Loe, H. (1993). "Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus." *Diabetes Care* 16(1): 329-334.
47. Southerland JH, Taylor GW, Moss K, Beck JD, Offenbacher S. Commonality in chronic inflammatory diseases: periodontitis, diabetes, and coronary artery disease. *Periodontol* 2000. 2006; 40: 130-43.
48. Mesia R, Gholami F, Huang H, Clare-Salzler M, Aukhil I, Wallet SM, Shaddox LM. Systemic inflammatory responses in patients with type 2 diabetes with chronic periodontitis. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2016; 8;4(1): e000260.
49. Acharya AB, Thakur S, Muddapur MV, Kulkarni RD. Systemic Cytokines in Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Periodontitis. *Curr Diabetes Rev.* 2018; 14(2): 182-8.
50. 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; 10;28: e20190248.
51. Chávarry 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.
52. Preshaw PM, Bissett SM. Periodontitis and diabetes. *Br Dent J.* 2019; 227(7): 577-584.
53. Li L, Liu Z, Jiang H, Mao X. Biotechnological production of lycopene by microorganisms. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2020; 104(24): 10307-24.
54. Liang X, Ma C, Yan X, Liu X, Liu F (2019) Advances in research on bioactivity, metabolism, stability and delivery systems of lycopene. *Trends Food Sci Technol* 93:185–196.
55. Devasagayam TP, Tilak JC, Boloor KK, Sane KS, Ghaskadbi SS, Lele RD. Free radicals and antioxidants in human health: current status and future prospects. *J Assoc Physicians India.* 2004; 52: 794-804.

56. Srinivasan M, Devipriya N, Kalpana KB, Menon VP. Lycopene: An antioxidant and radioprotector against gamma-radiation-induced cellular damages in cultured human lymphocytes. *Toxicology*. 2009; 28;262(1): 43-9.
57. Viuda-Martos M, Sanchez-Zapata E, Sayas-Barberá E, Sendra E, Pérez-Álvarez JA, Fernández-López J. Tomato and tomato byproducts. Human health benefits of lycopene and its application to meat products: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2014; 54(8): 1032-49.
58. Arballo J, Amengual J, Erdman JW Jr. Lycopene: A Critical Review of Digestion, Absorption, Metabolism, and Excretion. *Antioxidants (Basel)*. 2021; 25;10(3): 342.
59. Kelkel M, Schumacher M, Dicato M, Diederich M. Antioxidant and anti-proliferative properties of lycopene. *Free Radic Res*. 2011; 45(8): 925-40.
60. Zhan J, Yan Z, Kong X, Liu J, Lin Z, Qi W et al. Lycopene inhibits IL-1 β -induced inflammation in mouse chondrocytes and mediates murine osteoarthritis. *J Cell Mol Med*. 2021; 25(7): 3573-84.
61. Renju GL, Muraleedhara Kurup G, Saritha Kumari CH. Anti-inflammatory activity of lycopene isolated from *Chlorella marina* on type II collagen induced arthritis in Sprague Dawley rats. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2013; 35(2): 282-91.
62. Elgawish RA, El-Beltagy MA, El-Sayed RM, Gaber AA, Abdelrazek HMA. Protective role of lycopene against metabolic disorders induced by chronic bisphenol A exposure in rats. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2020; 27(9): 9192-9201.
63. Oliveira GR, Vargas-Sanchez PK, Fernandes RR, Ricoldi MST, Semeghini MS, Pitol DL et al. Lycopene influences osteoblast functional activity and prevents femur bone loss in female rats submitted to an experimental model of osteoporosis. *J Bone Miner Metab*. 2019; 37(4): 658-667.
64. Costa-Rodrigues J, Fernandes MH, Pinho O, Monteiro PRR. Modulation of human osteoclastogenesis and osteoblastogenesis by lycopene. *J Nutr Biochem*. 2018; 57: 26-34.
65. Dinarello CA. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunol Rev*. 2018; 281(1): 8-27.
66. Lopez-Castejon G, Brough D. Understanding the mechanism of IL-1 β secretion. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2011; 22(4): 189-95.
67. Delaleu N, Bickel M. Interleukin-1 beta and interleukin-18: regulation and activity in local inflammation. *Periodontol 2000*. 2004; 35: 42-52.
68. Graves DT, Cochran D. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *J Periodontol*. 2003;74(3): 391-401.
69. Shibata K. Historical aspects of studies on roles of the inflammasome in the pathogenesis of periodontal diseases. *Mol Oral Microbiol*. 2018; 33(3): 203-211.
70. Huang R, Lu S, Su K, Chen J, Fang W, Liao W et al. Diacerein: a potential therapeutic drug for periodontal disease. *Med Hypotheses*. 2012; 79(2): 165-7.

71. Ben-Sasson SZ, Hu-Li J, Quiel J, Cauchetaux S, Ratner M, Shapira I et al. IL-1 acts directly on CD4 T cells to enhance their antigen-driven expansion and differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009; 28;106(17): 7119-24.
72. Teles R, Sakellari D, Teles F, Konstantinidis A, Kent R, Socransky S et al. Relationships among gingival crevicular fluid biomarkers, clinical parameters of periodontal disease, and the subgingival microbiota. *J Periodontol*. 2010; 81(1): 89-98.
73. Neuman JC, Schaid MD, Brill AL, Fenske RJ, Kibbe CR, Fontaine DA et al. Enriching islet phospholipids with eicosapentaenoic acid reduces prostaglandin E₂ signaling and enhances diabetic β -cell function. *Diabetes*. 2017; 66(6):1572-85.
74. Wang G, Liang R, Liu T, Wang L, Zou J, Liu N, Liu Y, Cai X, Liu Y, Ding X, Zhang B, Wang Z, Wang S, Shen Z. Opposing effects of IL-1 β /COX-2/PGE2 pathway loop on islets in type 2 diabetes mellitus. *Endocr J*. 2019; 29;66(8):691-9.
75. Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2001; 22;344(12): 907-16.
76. Bradley JR. TNF-mediated inflammatory disease. *J Pathol*. 2008 ;214(2):149-60.
77. Vitale RF, Ribeiro FAQ. O papel do fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) no processo de erosão óssea presente no colesteatoma adquirido da orelha média. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2007; 73(1): 123-7.
78. Graves DT, Cochran D. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *J Periodontol*. 2003; 74(3): 391-401.
79. Page RC. The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontal Res*. 1991; 26(3): 230-42.
80. Madge LA, Pober JS. TNF signaling in vascular endothelial cells. *Exp Mol Pathol*. 2001; 70: 317-25.
81. Strålberg F, Kassem A, Kasprzykowski F, Abrahamson M, Grubb A, Lindholm C et al. Inhibition of lipopolysaccharide-induced osteoclast formation and bone resorption in vitro and in vivo by cysteine proteinase inhibitors. *J Leukoc Biol*. 2017; 101(5): 1233-43.
82. Kurtiş B, Tüter G, Serdar M, Akdemir P, Uygur C, Firatli E, Bal B. Gingival crevicular fluid levels of monocyte chemoattractant protein-1 and tumor necrosis factor-alpha in patients with chronic and aggressive periodontitis. *J Periodontol*. 2005; 76(11):1849-55.
83. Cruz NG, Sousa LP, Sousa MO, Pietrani NT, Fernandes AP, Gomes KB. The linkage between inflammation and Type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;99(2): 85-92.
84. Hotamisligil GS. The role of TNF α and TNF receptors in obesity and insulin resistance. *J Intern Med*. 1999; 245: 621-5.
85. Ruan H, Miles PD, Ladd CM, Ross K, Golub TR, Olefsky JM et al. Profiling gene transcription in vivo reveals adipose tissue as an immediate target of tumor necrosis factor-alpha: implications for insulin resistance. *Diabetes*. 2002; 51(11): 3176-88.

86. Lontchi-Yimagou E, Sobngwi E, Matsha TE, Kengne AP. Diabetes mellitus and inflammation. *Curr Diab Rep.* 2013; 13(3): 435-44.
87. Liu C, Feng X, Li Q, Wang Y, Li Q, Hua M. Adiponectin, TNF- α and inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine.* 2016; 86:100-9.
88. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: Basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev.* 2000; 21:115-37.
89. Crotti T, Smith MD, Hirsch R, Soukoulis S, Weedon H et al. Receptor activator NF kappaB ligand (RANKL) and osteoprotegerin (OPG) protein expression in periodontitis. *J Periodontal Res.* 2003; 38(4): 380-7.
90. Florencio-Silva R, Sasso GR, Sasso-Cerri E, Simões MJ, Cerri PS. Biology of bone tissue: structure, function, and factors that influence bone cells. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 421746.
91. Costa LC, da Fonseca MA, Pinheiro A da R, Aguiar TR da S, Machado AN, Quinelato V, et al. Chronic periodontitis and RANKL/OPG ratio in peri-implant mucosae inflammation. *Braz Dent J.* 2018; 29:14-22.
92. Shimamura M, Nakagami H, Osako MK, Kurinami H, Koriyama H, Zhengda P et al. OPG/RANKL/RANK axis is a critical inflammatory signaling system in ischemic brain in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014; 111(22): 8191-6.
93. Longhini R, Aparecida de Oliveira P, Sasso-Cerri E, Cerri PS. Cimetidine reduces alveolar bone loss in induced periodontitis in rat molars. *J Periodontol.* 2014; 85(8): 1115-25.
94. Pezhman L, Sheikhzadeh Hesari F, Ghiasi R, Alipour MR. The impact of forced swimming on expression of RANKL and OPG in a type 2 diabetes mellitus rat model. *Arch Physiol Biochem.* 2019; 125(3): 195-200.
95. SaiPrathiba A, Senthil G, Juttada U, Selvaraj B, Kumpatla S, Viswanathan V. RANKL gene polymorphism as a potential biomarker to identify acute Charcot foot among Indian population with type 2 diabetes: a preliminary report. *Int J Low Extrem Wounds.* 2019; 18(3): 287-93.
96. Liu W, Xu C, Zhao H, Xia P, Song R, Gu J, et al. Osteoprotegerin induces apoptosis of osteoclasts and osteoclast precursor cells via the fas/fas ligand pathway. *PLOS One.* 2015; 10:1-14.
97. Bostanci N, Ilgenli T, Emingil G, Afacan B, Han B, Töz H et al. Gingival crevicular fluid levels of RANKL and OPG in periodontal diseases: implications of their relative ratio. *J Clin Periodontol.* 2007; 34(5): 370-6.
98. Longhini R, de Oliveira PA, de Souza Faloni AP, Sasso-Cerri E, Cerri PS. Increased apoptosis in osteoclasts and decreased RANKL immunoexpression in periodontium of cimetidine-treated rats. *J Anat.* 2013; 222: 239-47.

99. Yao Z, Zhang Y, Wu H. Regulation of C-reactive protein conformation in inflammation. *Inflamm Res*. 2019; 68(10): 815-823.
100. Machado V, Botelho J, Escalda C, Hussain SB, Luthra S, Mascarenhas P et al. Serum C-Reactive Protein and Periodontitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol*. 2021 ;28;12: 706432.
101. Zhou M, Xu X, Li J, Zhou J, He Y, Chen Z, Liu S, Chen D, Li H, Li G, Huang J, Yang G, Zhang T, Song J. C-reactive protein perturbs alveolar bone homeostasis: An experimental study of periodontitis and diabetes in the rat. *J Clin Periodontol*. 2022; 30.
102. Malali E, Basar I, Emekli-Alturfan E, Elemek E, Oktay S, Ayan F, Emekli N, Noyan U. Levels of C-reactive protein and protein C in periodontitis patients with and without cardiovascular disease. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2010; 37(1): 49-54.
103. Hillmer EJ, Zhang H, Li HS, Watowich SS. STAT3 signaling in immunity. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2016; 31:1-15.
104. Garama DJ, Harris TJ, White CL, Rossello FJ, Abdul-Hay M, Gough DJ, Levy DE. A Synthetic Lethal Interaction between Glutathione Synthesis and Mitochondrial Reactive Oxygen Species Provides a Tumor-Specific Vulnerability Dependent on STAT3. *Mol Cell Biol*. 2015; 35(21): 3646-56.
105. Zhang D, Sun M, Samols D, Kushner I. STAT3 participates in transcriptional activation of the C-reactive protein gene by interleukin-6. *J Biol Chem*. 1996; 19;271(16): 9503-9.
106. Fischer CP. Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? *Exerc Immunol Rev*. 2006; 12: 6-33.
107. Hu Y, Zhang X, Zhang J, Xia X, Li H, Qiu C et al. Activated STAT3 signaling pathway by ligature-induced periodontitis could contribute to neuroinflammation and cognitive impairment in rats. *J Neuroinflammation*. 2021; 23;18(1): 80.
108. Zhang X, Zhang X, Qiu C, Shen H, Zhang H, He Z et al. The imbalance of Th17/Treg via STAT3 activation modulates cognitive impairment in *P. gingivalis* LPS-induced periodontitis mice. *J Leukoc Biol*. 2021; 110(3): 511-524.
109. Mashili F, Chibalin AV, Krook A, Zierath JR. Constitutive STAT3 phosphorylation contributes to skeletal muscle insulin resistance in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2013; 62(2): 457-65.
110. Birkedal-Hansen H. Role of matrix metalloproteinases in human periodontal diseases. *J Periodontol*. 1993; 64(5 Suppl): 474-84.
111. Ryan ME, Ramamurthy NS, Golub LM. Matrix metalloproteinases and their inhibition in periodontal treatment. *Curr Opin Periodontol*. 1996; 3: 85-96.
112. MacNaul KL, Chartrain N, Lark M, Tocci MJ, Hutchinson NI. Discoordinate expression of stromelysin, collagenase, and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in rheumatoid human synovial fibroblasts. Synergistic effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor-alpha on stromelysin expression. *J Biol Chem*. 1990; 265(28): 17238-45.

113. Kinane DF, Berglundh T, Lindhe J. Patogênese da Periodontite. In: Lindhe J, Lang NP, Karring T. Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral. Trad Vieira Falabella ME. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2014. 271-91.
114. Tervahartiala T, Pirila E, Ceponis A, Maisi P, Salo T, Tuter G et al. The in vivo expression of the collagenolytic matrix metalloproteinases (MMP-2, -8, -13, and -14) and matrilysin (MMP-7) in adult and localized juvenile periodontitis. *J Dent Res.* 2000; 79(12): 1969-77.
115. Golub LM, Sorsa T, Lee HM, Ciancio S, Sorbi D, Ramamurthy NS et al. Doxycycline inhibits neutrophil (PMN)-type matrix metalloproteinases in human adult periodontitis gingiva. *J Clin Periodontol.* 1995; 22(2): 100-9.
116. Mariotti A. The extracellular matrix of the periodontium: dynamic and interactive tissues. *Periodontol* 2000. 1993; 3: 39-63.
117. Kinane DF, Darby IB, Said S, Luoto H, Sorsa T, Tikanoja S et al. Changes in gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 levels during periodontal treatment and maintenance. *J Periodontal Res.* 2003; 38(4): 400-4.
118. Preshaw PM. Patogênese Periodontal. In: Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA. Periodontia Clínica: Tradução da 12ª edição. Trad de Queiroz Faria LC. 12ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda; 2016. 68-92.
119. Drzewoski J, Sliwińska A, Przybyłowska K, Sliwiński T, Kasznicki J, Zurawska-Klis M, Kosmowski M, Majsterek I. Gene polymorphisms and antigen levels of matrix metalloproteinase-1 in type 2 diabetes mellitus coexisting with coronary heart disease. *Kardiologia Pol.* 2008; 66(10): 1042-8; discussion 1049.
120. Ma YZ, Jiang QY, Kong DQ. Association between matrix metalloproteinase 1 and type 2 diabetes mellitus coexisting with coronary heart disease in a Han Chinese population. *Genet Mol Res.* 2016; 15(2).
121. Zhong X, Wang H, Jian X. Expression of matrix metalloproteinases-8 and -9 and their tissue inhibitor in the condyles of diabetic rats with mandibular advancement. *Exp Ther Med.* 2014; 8(5):1357-64.
122. Luo S, Li W, Wu W, Shi Q. Elevated expression of MMP8 and MMP9 contributes to diabetic osteoarthritis progression in a rat model. *J Orthop Surg Res.* 2021; 19:16(1): 64.
123. Collin HL, Sorsa T, Meurman JH, Niskanen L, Salo T, Rönkä H, Konttinen YT, Koivisto AM, Uusitupa M. Salivary matrix metalloproteinase (MMP-8) levels and gelatinase (MMP-9) activities in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Periodontal Res.* 2000 ;35(5): 259-65.
124. Belludi SA, Verma S, Banthia R, Bhusari P, Parwani S, Kedia S, Saiprasad SV. Effect of lycopene in the treatment of periodontal disease: a clinical study. *J Contemp Dent Pract.* 2013; 14(6): 1054-9.
125. Ambati M, Rani KR, Reddy PV, Suryaprasanna J, Dasari R, Gireddy H. Evaluation of oxidative stress in chronic periodontitis patients following systemic antioxidant

- supplementation: A clinical and biochemical study. *J Nat Sci Biol Med.* 2017; 8(1): 99-103.
126. Tawfik MS, Abdel-Ghaffar KA, Gamal AY, El-Demerdash FH, Gad HA. Lycopene solid lipid microparticles with enhanced effect on gingival crevicular fluid protein carbonyl as a biomarker of oxidative stress in patients with chronic periodontitis. *J Liposome Res.* 2019; 29(4): 375-382.
 127. Chandra RV, Sandhya YP, Nagarajan S, Reddy BH, Naveen A, Murthy KR. Efficacy of lycopene as a locally delivered gel in the treatment of chronic periodontitis: smokers vs nonsmokers. *Quintessence Int.* 2012; 43(5): 401-11.
 128. Chandra RV, Srinivas G, Reddy AA, Reddy BH, Reddy C, Nagarajan S, Naveen A. Locally delivered antioxidant gel as an adjunct to nonsurgical therapy improves measures of oxidative stress and periodontal disease. *J Periodontal Implant Sci.* 2013; 43(3): 121-9.
 129. Ali A, Saliem S, Abdulkareem A, Radhi H, Gul S. Evaluation of the efficacy of lycopene gel compared with minocycline hydrochloride microspheres as an adjunct to nonsurgical periodontal treatment: A randomised clinical trial. *J Dent Sci.* 2021; 16(2): 691-9.
 130. Chandra RV, Prabhuji ML, Roopa DA, Ravirajan S, Kishore HC. Efficacy of lycopene in the treatment of gingivitis: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Oral Health Prev Dent.* 2007; 5(4): 327-36.
 131. Singh S, Gogoi A, Kumar A, Eesha, Jagnade R, Jain G, Rastogi S, Dutta S. A randomized, double-blind, split-mouth controlled clinical trial of systemically administered Lycopene on periodontal health. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2022; 12(1): 22-26.
 132. Reddy PV, Ambati M, Koduganti R. Systemic lycopene as an adjunct to scaling and root planing in chronic periodontitis patients with type 2 diabetes mellitus. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2015; 5(Suppl 1): S25-31.
 133. Zheng Z, Yin Y, Lu R, Jiang Z. Lycopene Ameliorated Oxidative Stress and Inflammation in Type 2 Diabetic Rats. *J Food Sci.* 2019; 84(5): 1194-1200.
 134. Yin Y, Zheng Z, Jiang Z. Effects of lycopene on metabolism of glycolipid in type 2 diabetic rats. *Biomed Pharmacother.* 2019; 109: 2070-7.
 135. Neyestani TR, Shariat-Zadeh N, Gharavi A, Kalayi A, Khalaji N. The opposite associations of lycopene and body fat mass with humoral immunity in type 2 diabetes mellitus: a possible role in atherogenesis. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2007; 6(2): 79-87.
 136. Leh HE, Mohd Sopian M, Abu Bakar MH, Lee LK. The role of lycopene for the amelioration of glycaemic status and peripheral antioxidant capacity among the Type II diabetes mellitus patients: a case-control study. *Ann Med.* 2021; 53(1): 1059-65.