

RESSALVA

Atendendo solicitação do autor, o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 22/03/2026.



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



Fernando Afonso de Oliveira

**Influência da obesidade nos níveis de beta-defensinas no fluido crevicular
gengival de pacientes com periodontite**

Araraquara

2024



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



Fernando Afonso de Oliveira

**Influência da obesidade nos níveis de beta-defensinas no fluido crevicular
gengival de pacientes com periodontite**

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araraquara para obtenção do título de Mestre em Odontologia, na Área de Periodontia.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Daniela Leal Zandim-Barcelos

Araraquara

2024

O48i

Oliveira, Fernando Afonso de

Influência da obesidade nos níveis de beta-defensinas no fluido crevicular gengival de pacientes com periodontite / Fernando Afonso de Oliveira. --
Araraquara, 2024

50 p. : il., tabs.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP),
Faculdade de Odontologia, Araraquara

Orientadora: Daniela Leal Zandim-Barcelos

1. Periodontite. 2. Imunidade inata. 3. Peptídeos catiônicos antimicrobianos.
4. Obesidade. I. Título.

Fernando Afonso de Oliveira

**Influência da obesidade nos níveis de beta-defensinas no fluido crevicular
gingival de pacientes com periodontite**

Comissão julgadora

Dissertação para obtenção do título de Mestre em Odontologia

Presidente e Orientador: Prof^a. Dr^a. Daniela Leal Zandim-Barcelos

2º Examinador: Prof^a. Dr^a. Morgana Rodrigues Guimarães Stabili

3º Examinador: Prof. Dr. Mario Taba Junior

Araraquara, 22 de março de 2024.

DADOS CURRICULARES

Fernando Afonso de Oliveira

NASCIMENTO: 23 de julho de 1997, Piracicaba - SP

FILIAÇÃO: Paulo Afonso de Oliveira Junior e Glaucia Soriano Oliveira

2012 - 2014

Ensino Médio (2º grau).

Colégio Salesiano Dom Bosco - Unidade Cidade Alta, DBCA, Brasil.

2013 - 2014

Ensino Médio (2º grau).

Gehlen High School, GHS, Estados Unidos.

2015 - 2019

Graduação em Odontologia.

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP, Brasil.

2022 - 2024

Mestrado em Odontologia. Area de Periodontia.

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP, Brasil.

Dedico este trabalho aos meus pais e a toda minha família que sempre me apoiaram em minhas escolhas, comemorando conquistas e aconselhando em momentos difíceis.

AGRADECIMENTOS

À Faculdade de Odontologia de Araraquara, em nome do excelentíssimo diretor Prof. Dr. Edson Alves de Campos e excelentíssima vice-diretora Prof^a. Dr^a. Patrícia P. Nordi Sasso Garcia. Faculdade esta na qual graduei e agora concluo o mestrado, agradeço imensamente por todo o conhecimento adquirido nesta grande instituição.

À minha orientadora Prof^a. Dr^a. Daniela Leal Zandim-Barcelos, pela oportunidade de início no meio acadêmico, pelos ensinamentos passados e todo suporte necessário para a realização da pesquisa e desta dissertação, agradeço pela disponibilidade e paciência nos momentos necessários.

Aos meus pais Paulo Afonso de Oliveira Júnior e Gláucia Soriano Oliveira, que nunca mediram esforços para realização de meus sonhos e sempre estiveram ao meu lado nas decisões importantes. Sou muito grato por ter vocês em minha vida e espero poder orgulhá-los sempre.

Aos meus amigos, que sempre estiveram ao meu lado, alguns mesmo à distância, e jamais deixaram de me apoiar e torcer por mim durante todos os momentos.

A todos os colegas de pós-graduação que estiveram presentes durante estes dois anos e aos demais orientados da Prof^a. Daniela que me auxiliaram neste processo, em especial à Lorena, com quem pude aprender muito tanto na parte clínica quanto laboratorial da pesquisa.

A todos os docentes que compõem o programa de Pós-graduação em Odontologia da FOAr, pelas aulas ministradas e todo o aprendizado passado.

Aos funcionários e servidores técnico-administrativos da Faculdade de Odontologia de Araraquara, que sempre estiveram dispostos a ajudar, em especial os servidores da clínica de periodontia, esterilização, seções administrativas, limpeza e manutenção.

Aos pacientes que participaram da realização da pesquisa, pelo empenho em comparecer à todas as consultas e cooperação no tratamento oferecido.

A CAPES: o presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001 (Número do Processo: 88887.678910/2022-00)

Oliveira FA. Influência da obesidade nos níveis de beta-defensinas no fluido crevicular gengival de pacientes com periodontite [dissertação de mestrado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2024.

RESUMO

Os peptídeos antimicrobianos, incluindo as defensinas, exercem um importante papel na reposta imune dos tecidos periodontais. Além do efeito antimicrobiano, estes peptídeos podem funcionar como potentes reguladores imunológicos, alterando a expressão gênica, atuando como quimiocinas e/ou induzindo produção quimiocinas, inibindo produção de citocinas pró-inflamatórias, promovendo a reparação das feridas e modulando a resposta de células dendríticas ou células T. A literatura sugere que os peptídeos antimicrobianos podem ser considerados possíveis elo de ligação mecanicista entre a doença periodontal e seus fatores de risco. Assim, o objetivo deste estudo transversal foi avaliar a influência da obesidade sobre os níveis das beta-defensinas (HBDs) 1, 2 e 3 no fluido crevicular gengival (FCG) de pacientes portadores de periodontite. Vinte pacientes com boas condições de saúde geral e vinte pacientes obesos, portadores de periodontite estágio III ou IV, foram incluídos no estudo. Foram avaliados os seguintes parâmetros clínicos: índice de placa visível, índice de sangramento gengival, profundidade de sondagem, sangramento à sondagem e nível clínico de inserção. Após uma semana do exame clínico, foi feita coleta do FCG de 3 sítios não adjacentes apresentando sinais clínicos de periodontite (doente) e de 3 sítios não adjacentes sem doença periodontal (sadio). A quantificação dos peptídeos antimicrobianos no FCG foi feita pela técnica ELISA sanduíche. Os níveis de HBD-2 no FCG foram significativamente menores tanto nos sítios sadios ($p < 0,0001$) quanto nos sítios doentes ($p = 0,0009$) dos pacientes obesos em comparação com os mesmos sítios dos não obesos. Uma redução nos níveis de HBD-1 também foi observada no FCG dos pacientes obesos, porém a diferença não foi significativa. Por outro lado, uma tendência de aumento nos níveis de HBD-3 foi constatada no FCG dos pacientes obesos. Na comparação dos sítios dentro de cada grupo, níveis mais elevados de HBD-2 foram identificados nos sítios sadios em comparação aos sítios doentes de pacientes obesos e não obesos, sendo a diferença significativa apenas nos indivíduos não obesos. Com os resultados observados neste estudo, conclui-se que a redução dos níveis de HBD-2 no FCG pode constituir um mecanismo que contribui para maior susceptibilidade e severidade da doença periodontal nos pacientes obesos.

Palavras – chave: Periodontite. Imunidade inata. Peptídeos catiônicos antimicrobianos. Obesidade.

Oliveira FA. Influence of obesity on beta-defensin levels in the gingival crevicular fluid of patients with periodontitis [dissertação de mestrado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2024.

ABSTRACT

Antimicrobial peptides, including defensins, play an important role in the immune response of periodontal tissues. In addition to the antimicrobial effect, these peptides can function as potent immune regulators, altering gene expression, acting as chemokines and/or inducing chemokine production, inhibiting the production of pro-inflammatory cytokines, promoting wound repair and modulating the response of dendritic cells or T cells. The literature suggests that antimicrobial peptides can be considered a possible mechanistic link between periodontal disease and its risk factors. Thus, the objective of this cross-sectional study was to evaluate the influence of obesity on the levels of beta-defensins (HBDs) 1, 2 and 3 in the gingival crevicular fluid (GCF) of patients with periodontitis. Twenty patients with good general health and twenty obese patients with stage III or IV periodontitis were included in the study. The following clinical parameters were evaluated: visible plaque index, gingival bleeding index, probing depth, bleeding on probing and clinical level of attachment. One week after the clinical examination, GCF was collected from 3 non-adjacent sites showing clinical signs of periodontitis (diseased) and from 3 non-adjacent sites without periodontal disease (healthy). Quantification of antimicrobial peptides in FCG was performed using the sandwich ELISA technique. HBD-2 levels in GCF were significantly lower in both healthy sites ($p < 0.0001$) and diseased sites ($p = 0.0009$) of obese patients compared to the same sites of non-obese patients. A reduction in HBD-1 levels was also observed in the FCG of obese patients, but the difference was not significant. On the other hand, a tendency towards an increase in HBD-3 levels was observed in the FCG of obese patients. When comparing sites within each group, higher levels of HBD-2 were identified in healthy sites compared to diseased sites in obese and non-obese patients, with the difference being significant only in non-obese individuals. With the results observed in this study, it is concluded that the reduction in HBD-2 levels in GCF may constitute a mechanism that contributes to greater susceptibility and severity of periodontal disease in obese patients.

Keywords: Periodontitis. Immunity, innate. Antimicrobial cationic peptides. Obesity.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	09
2 PROPOSIÇÃO	15
3 PUBLICAÇÃO	16
3.1 Publicação	16
4 CONCLUSÃO	36
REFERÊNCIAS	37
APÊNDICE A	40
ANEXO A	44
ANEXO B	49

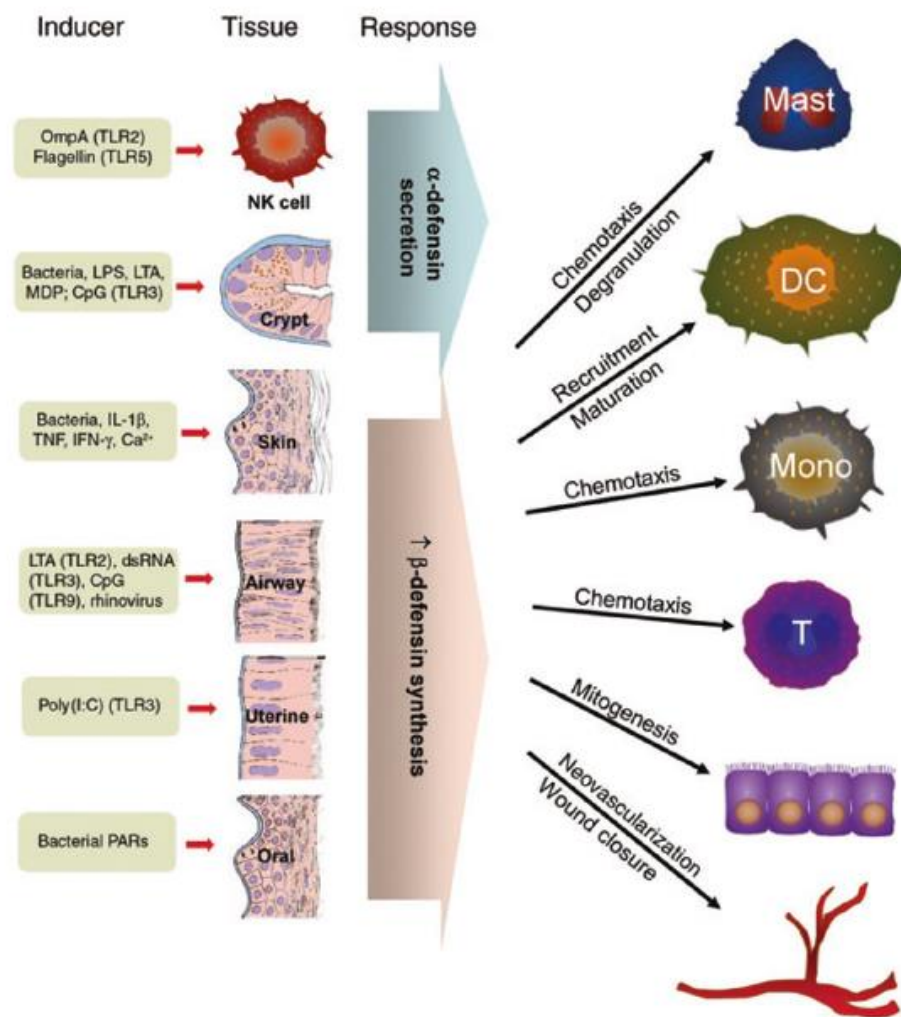
1 INTRODUÇÃO

A periodontite é uma doença inflamatória, induzida por bactérias que acomete os tecidos de suporte do elemento dentário, causando a destruição progressiva dos mesmos. O seu desenvolvimento constitui-se a partir de uma sucessão de eventos dos sistemas imune inato e adquirido do indivíduo, sendo os peptídeos antimicrobianos um dos principais mecanismos de defesa da cavidade oral¹⁻⁴.

Os peptídeos antimicrobianos são componentes da resposta imune inata que atuam contra um amplo espectro de bactérias, tanto Gram-negativas quanto Gram-positivas, além de outros microrganismos, como fungos e vírus encapsulados⁵⁻⁷. A maioria dos peptídeos exerce sua atividade antimicrobiana pela ruptura da membrana celular do agente microbiano, resultando na sua morte. Porém, alguns peptídeos podem matar bactérias sem nenhuma lise detectável. Neste caso, os peptídeos antimicrobianos penetram na membrana celular e se ligam a diferentes alvos, como o DNA, para inibir o crescimento bacteriano⁸. A atividade antimicrobiana dos peptídeos é, portanto, um dos mecanismos mais importantes para defesa do hospedeiro contra invasão microbiana e desempenha função essencial na resistência ou suscetibilidade às patologias orais.

Em adição ao potencial antimicrobiano direto, evidência crescente indica que os peptídeos podem conferir proteção por um mecanismo indireto. Eles podem funcionar como potentes reguladores imunológicos, alterando a expressão gênica, atuando como quimiocinas e/ou induzindo a produção de quimiocinas, inibindo produção de citocinas pró-inflamatórias, promovendo a reparação das feridas e modulando a resposta de células dendríticas ou células T da resposta imune adaptativa⁸. A Figura 1 ilustra as múltiplas funções dos peptídeos antimicrobianos na resposta do hospedeiro. Todas estas funções favorecem a resolução da infecção e a reversão dos efeitos potencialmente prejudiciais da inflamação, e complementam o efeito antimicrobiano direto. Assim, os peptídeos antimicrobianos atuam, como uma ponte entre a imunidade inata e adaptativa⁸.

Figura 1- Múltiplas funções dos peptídeos antimicrobianos na resposta do hospedeiro



Os peptídeos antimicrobianos induzem uma variedade de respostas em células imunes do hospedeiro, tais como monócitos, macrófagos, células dendríticas e células epiteliais. Eles podem ser induzidos por diversas moléculas nos tecidos, e na cavidade oral, principalmente por fragmentos bacterianos. Uma das respostas do tecido é a produção destes peptídeos antimicrobianos, dentre eles as beta-defensinas, que podem induzir a quimiotaxia de células imunes, bem como recrutamento e maturação de células dendríticas, mitogênese de células epiteliais, além de neovascularização e cicatrização de ferida. Abreviaturas: PARs, Receptores ativados por protease; DC, célula dendrítica; LPS, lipopolissacarídeo; DC, célula dendrítica; Mast, mastócito; Mono, monócito.

Fonte: Selsted; e Ouellette⁹, 2005.

Os peptídeos antimicrobianos são pequenas proteínas com menos de 100 aminoácidos e com peso molecular variando entre 3,5 e 6,5 kDa¹⁰. As defensinas (beta-defensinas - HBDs; alfa-defensinas - HNPs; delta-defensinas - HDs) e a catelicidina LL-37 são os peptídeos antimicrobianos mais conhecidos e estudados, sendo as defensinas os peptídeos predominantes em humanos⁸. As HNPs são

majoritariamente produzidas por neutrófilos, porém podem também ser produzidas por monócitos, e podem ser encontradas em células Paneth, no intestino. Já as HBDs são produzidas por células epiteliais e leucócitos, e podem ser encontradas em diversos tecidos, como epitélio renal, epitélio oral e também epiderme, sendo que a HBD-1 normalmente é constitutiva do tecido epitelial, e as HBD-2 e HBD-3 são mais encontradas na presença de estímulo inflamatório ou bacteriano⁸⁻¹⁰.

Alterações na expressão dos peptídeos antimicrobianos têm sido considerada como possível fator associado ao aumento da suscetibilidade a doenças infecciosas. Foi verificado por meio de biópsia realizadas em pacientes com dermatite atópica e pacientes com psoríase que a expressão gênica de hBD-2 e 3 está aumentada nas lesões inflamatórias de indivíduos com psoríase e reduzida em indivíduos com dermatite atópica apesar da presença de inflamação na pele. Esta diferença na expressão de peptídeos antimicrobianos entre psoríase e dermatite atópica apresenta relevância imunológica uma vez que estes peptídeos apresentam atividade antimicrobiana comprovada contra patógenos conhecidos da dermatite atópica. Assim, a expressão reduzida destes peptídeos parece predispor os indivíduos com dermatite atópica a infecções de pele^{11,12}. Outras doenças têm sido associadas com alterações em peptídeos antimicrobianos, como colite ulcerativa (aumento da expressão HD-5 e 6, HBD 2-4, lisosima) e infecções gastrointestinais (redução na expressão de hBD-1). No entanto, ainda resta muito a ser elucidado sobre o mecanismo de ação dos peptídeos antimicrobianos⁸.

Em relação à doença periodontal, existem evidências indicando a associação entre a expressão de peptídeos antimicrobianos e condições clínicas do periodonto. Indivíduos com gengivite apresentaram menor expressão gênica de hBD-1 e hBD-2 no tecido gengival quando comparado ao tecido gengival de pacientes saudáveis. Na periodontite agressiva, uma maior expressão de hBD-2 e uma expressão reduzida de hBD-1 foram identificadas no tecido gengival em comparação ao grupo controle saudável. Porém, na periodontite crônica a expressão gênica de hBD-1 se encontrava elevada¹³, sugerindo que embora a expressão elevada de hBD-1 possa ter oferecido um efeito protetor, não foi suficiente para evitar a infecção e destruição periodontal. O aumento da expressão de hBD-2 em pacientes com periodontite agressiva pode ter sido causado pela estimulação deste peptídeo antimicrobiano por *A. actinomycetemcomitans*. Este microrganismo foi capaz de estimular a expressão hBD-mRNA em queratinócitos orais humanos in vitro¹⁴. Por outro lado, o epitélio gengival

de indivíduos periodontalmente saudáveis apresentou expressão significativamente maior de hBD 2 em comparação com tecidos clinicamente saudáveis de pacientes com periodontite crônica¹⁵.

No FCG, os níveis de peptídeos antimicrobianos também podem se encontrar alterados. Níveis mais elevados de HBD-3 foram detectados no FCG de pacientes periodontalmente saudáveis em comparação com FCG de indivíduos portadores de periodontite. Além disso, uma correlação inversa foi observada entre a severidade da doença e o grau de colonização por combinações de espécies bacterianas com elevado potencial periodontopatogênico¹⁶. Em relação à HBD-2, níveis significativamente maiores deste peptídeo foram encontrados no FCG de indivíduos com periodontite em comparação com indivíduos periodontalmente saudáveis. Porém, os níveis séricos de HBD-2 foram menores nos pacientes com periodontite¹⁷. Em um estudo prévio do nosso grupo de pesquisa com pacientes portadores de periodontite¹⁸, os sítios que apresentavam sinais clínicos da doença demonstraram um aumento nos níveis de LL-37 e uma redução dos níveis de HNP 1-3 no FCG em relação aos sítios com saúde periodontal. Neste estudo, também foi observada uma correlação positiva entre os níveis de IL-1 β e MMP-8 com os níveis de LL-37 em sítios sadios e doentes, já os níveis de HNP1-3 no FCG foram correlacionados à IL-10. Em outro estudo, avaliando níveis de HBD-2 e HBD-3 em pacientes com e sem periodontite, notou-se maiores níveis de ambas as HBDs no FCG de pacientes com periodontite, tanto em sítios sadios quanto em sítios doentes destes indivíduos¹⁹.

De maneira geral, os peptídeos antimicrobianos podem contribuir na etiopatogênese da doença periodontal^{20,21}. Entretanto, ainda não existe um consenso na literatura em relação a expressão gênica e os níveis proteicos dos mesmos em indivíduos portadores da doença periodontal e indivíduos periodontalmente saudáveis²¹. A literatura também sugere que os peptídeos antimicrobianos poderiam ser considerados possíveis elo de ligação mecanicista entre a doença periodontal e seus fatores de risco⁴.

A obesidade, sugerida como um fator de risco para doença periodontal, é observada como um grande problema de saúde pública e representa também um fator de risco para o desenvolvimento de diversas doenças e complicações médicas, como hipertensão, aterosclerose, diabetes e dislipidemia²²⁻²⁶. Um dos mecanismos responsáveis por essa associação, é a inflamação associada a obesidade. Sabe-se que, a obesidade induz uma inflamação crônica de baixo grau, que atinge não apenas

o tecido adiposo, como também está associada à uma condição inflamatória sistêmica e uma alteração no eixo da resposta imune-inflamatória^{4,24,26}. Vários estudos indicam que citocinas inflamatórias são produzidas por macrófagos infiltrados no tecido adiposo em resposta a adipócitos aumentados^{27,28}. Em um estudo epidemiológico de Saito et al.²⁹ com mulheres japonesas, foi observada uma maior prevalência de periodontite em pacientes obesas do que nas pacientes com peso normal. Uma associação positiva entre maiores valores de profundidade de sondagem e os parâmetros IMC, porcentagem de gordura corporal e proporção quadril-cintura foi encontrada.

Li et al.⁴ sugere que o desequilíbrio sistêmico na expressão de peptídeos antimicrobianos causado pela obesidade, gerando uma resposta inflamatória exacerbada e prejudicando o sistema imunológico inato, poderia explicar associação entre doença periodontal e obesidade. Este desequilíbrio também poderia afetar a função ou a expressão de peptídeos antimicrobianos localmente nos tecidos periodontais, aumentando a susceptibilidade à doença⁴. Em um estudo com pacientes saudáveis do sexo masculino, níveis séricos diminuídos de HNPs foram correlacionados com valores mais altos de IMC e concentrações mais altas de colesterol, sugerindo uma possível influência da obesidade nos níveis sistêmicos de HNP1-3³⁰. Por outro lado, um aumento na secreção sistêmica de outros peptídeos antimicrobianos, como a proteína de ligação a LPS, foi associada a elevados níveis de adipócitos^{31,32}. Uma queda nos níveis de HNP 1, 2 e 3 também foi observada na saliva de pacientes obesos portadores de doença periodontal³³. No entanto, a análise imunohistoquímica de biópsias do tecido gengival não evidenciou diferenças nos níveis dos peptídeos HBD-1 e 2 entre os pacientes obesos e não obesos, independente da presença de doença periodontal. Os níveis de HBD-2 foram ligeiramente menores no grupo de obesos com periodontite, porém sem diferença estatisticamente significativa³⁴.

Alterações nos níveis de peptídeos antimicrobianos também foram observadas no FCG de pacientes fumantes portadores de periodontite. Níveis reduzidos de LL-37 e HNP 1-3 foram encontrados no FCG dos sítios doentes de pacientes fumantes com periodontite em relação aos sítios doentes de não-fumantes. Na comparação dos sítios com saúde e doença periodontal dos pacientes fumantes, níveis mais elevados de LL-37 e HNP1-3 foram observados nos sítios sadios do que nos sítios doentes³⁵. Também foi observado que os pacientes fumantes apresentavam níveis reduzidos de

HBD-1 e níveis aumentados de HBD-2 no FCG de sítios que apresentavam sinais clínicos de periodontite em comparação com os mesmos sítios de pacientes não fumantes³⁶. Além disso, os sítios doentes de pacientes não fumantes apresentaram níveis mais elevados de HBD-2 do que os sítios saudáveis destes pacientes. Nos pacientes fumantes, não houve diferença significativa entre sítios saudáveis e doentes. Em contraste, outro estudo detectou maiores níveis de LL-37 e HBD-2 no FCG de pacientes fumantes com periodontite em relação aos não-fumantes com periodontite³.

Em pacientes diabéticos menores níveis de HBD-1 foram observados no FCG de pacientes portadores de periodontite em comparação com os pacientes periodontalmente saudáveis, que por sua vez apresentaram níveis reduzidos de HBD-1 em relação aos pacientes sistemicamente saudáveis³⁷. Ertrugul et al.², por sua vez, identificaram maiores níveis de HBD-1 e de HBD-3 no FCG de pacientes diabéticos portadores de periodontite em comparação a pacientes sistemicamente saudáveis.

Levando em consideração o importante papel dos peptídeos antimicrobianos na resposta imune do hospedeiro, as alterações observadas nos níveis destes peptídeos na presença de fatores risco para periodontite e o pequeno número de estudos encontrados na literatura avaliando a influência da obesidade na expressão dos peptídeos antimicrobianos na cavidade oral, propusemos o presente estudo que é de grande relevância à comunidade científica. A prevenção e o tratamento da doença periodontal podem depender de propriedades antibacterianas, imunomodulatórias e anti-inflamatórias dos peptídeos antimicrobianos. Entretanto, o conhecimento dos mecanismos de ação dos peptídeos antimicrobianos na etiopatogênese da doença periodontal ainda é muito limitado. Um melhor entendimento de como os peptídeos antimicrobianos são regulados nos tecidos periodontais poderá ajudar no desenvolvimento de novas estratégias preventivas, de diagnóstico e/ou terapêuticas para a doença periodontal²¹.

4 CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos neste estudo, pode-se concluir que a obesidade influenciou apenas nos níveis de HBD-2 no FCG tanto dos sítios sem sinais clínicos de doença periodontal como dos sítios doentes de pacientes portadores de periodontite. A redução nos níveis de HBD-2 poderia ser mais um mecanismo associado à maior ocorrência e severidade da periodontite em pacientes obesos.

REFERÊNCIAS*

1. Türkoğlu O, Emingil G, Kütükçüler N, Atilla G. Gingival crevicular fluid levels of cathelicidin LL-37 and Interleukin-18 in patients with chronic periodontitis. *J Periodontol*. 2009; 80(6): 969–76.
2. Ertugrul AS, Dikilitas A, Sahin H, Alpaslan N, Bozoglan A, Tekin Y. Gingival crevicular fluid levels of human beta-defensins 1 and 3 in subjects with periodontitis and/or type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *J Periodontal Res*. 2013; 48(4): 475–82.
3. Ertugrul AS, Sahin H, Dikilitas A, Alpaslan NZ, Bozoğlan A, Tekin Y. Gingival crevicular fluid levels of human beta-defensin-2 and cathelicidin in smoker and non-smoker patients: a cross-sectional study. *J Periodontal Res*. 2014; 49(3): 282–9.
4. Li S, Schmalz G, Schmidt J, Krause F, Haak R, Ziebolz D. Antimicrobial peptides as a possible interlink between periodontal diseases and its risk factors: a systematic review. *J Periodontal Res*. 2018; 53(2): 145–55.
5. Weinberg A, Krisanaprakornkit S, Dale BA. Epithelial antimicrobial peptides: review and significance for oral applications. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1998; 9(4): 399–414.
6. Zasloff M. Innate immunity, antimicrobial peptides, and protection of the oral cavity. *The Lancet*. 2002; 360(9340): 1116–7.
7. Hancock REW, Brown KL, Mookherjee N. Host defence peptides from invertebrates: emerging antimicrobial strategies. *Immunobiology*. 2006; 211(4): 315–22.
8. Lai Y, Gallo RL. AMPed up immunity: how antimicrobial peptides have multiple roles in immune defense. *Trends Immunol*. 2009; 30(3): 131–41.
9. Selsted ME, Ouellette AJ. Mammalian defensins in the antimicrobial immune response. *Nat Immunol*. 2005; 6(6): 551–7.
10. Ganz T. Defensins: antimicrobial peptides of innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2003; 3(9): 710–20.
11. Ong PY, Ohtake T, Brandt C, Strickland I, Boguniewicz M, Ganz T et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2002; 347(15): 1151–60.

12. Nomura I, Goleva E, Howell MD, Hamid QA, Ong PY, Hall CF et al. Cytokine milieu of atopic dermatitis, as compared to psoriasis, skin prevents induction of innate immune response genes. *J Immunol.* 2003; 171(6): 3262–9.
13. Vardar-Sengul S, Demirci T, Sen BH, Erkizan V, Kurulgan E, Baylas H. Human β defensin-1 and -2 expression in the gingiva of patients with specific periodontal diseases. *J Periodontal Res.* 2007; 42(5): 429–37.
14. Chung WO, Dale BA. Innate immune response of oral and foreskin keratinocytes: utilization of different signaling pathways by various bacterial species. *Infect Immun.* 2004; 72(1): 352–8.
15. Lu Q, Jin L, Darveau RP, Samaranayake LP. Expression of human β -defensins-1 and -2 peptides in unresolved chronic periodontitis. *J Periodontal Res.* 2004; 39(4): 221–7.
16. Brancatisano FL, Maisetta G, Barsotti F, Esin S, Miceli M, Gabriele M et al. Reduced Human Beta Defensin 3 in individuals with periodontal disease. *J Dent Res.* 2011; 90(2): 241–5.
17. Öztürk A, Kurt-Bayrakdar S, Avci B. Comparison of gingival crevicular fluid and serum human beta-defensin-2 levels between periodontal health and disease. *Oral Dis.* 2021; 27(4): 993-1000.
18. Soldati KR, Toledo FA, Aquino SG, Rossa C, Deng D, Zandim-Barcelos DL. Smoking reduces cathelicidin LL-37 and human neutrophil peptide 1–3 levels in the gingival crevicular fluid of patients with periodontitis. *J Periodontol.* 2021; 92(4): 562–70.
19. Pereira AG, Costa LCM, Soldati KR, Guimarães de Abreu MHN, Costa FO, Zandim-Barcelos DL et al. Gingival crevicular fluid levels of human beta-defensin 2 and 3 in healthy and diseased sites of individuals with and without periodontitis. *J Int Acad Periodontol.* 2020; 22(3): 90-9.
20. Bartold PM, Van Dyke TE. Periodontitis: a host-mediated disruption of microbial homeostasis. *Unlearning learned concepts. Periodontol 2000.* 2013; 62(1): 203–17.
21. Hajishengallis G. Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and host response. *Trends Immunol.* 2014; 35(1): 3–11.
22. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature.* 2006; 444(7121): 860–7.
23. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol.* 2011; 11(2): 85–97.
24. Karagiannides I, Pothoulakis C. Obesity, innate immunity and gut inflammation. *Curr Opin Gastroenterol.* 2007; 23(6): 661–6.
25. Terzić J, Grivennikov S, Karin E, Karin M. Inflammation and colon cancer. *Gastroenterology.* 2010; 138(6): 2101-14.e5.

26. Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, Scherer PE, Klein S. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes*. 2007; 56(4): 1010–3.
27. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001; 280(5): 745–51.
28. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003; 112(12): 1796–808.
29. Saito T, Shimazaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Kubo M, Iida M et al. Relationship between obesity, glucose tolerance, and periodontal disease in Japanese women: the Hisayama study. *J Periodontol Res*. 2005; 40(4): 346–53.
30. Moreno-Navarrete JM, Fernández-Real JM. Antimicrobial-sensing proteins in obesity and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011; 34(2): 335–41.
31. Magrone T, Jirillo E. Childhood obesity: immune response and nutritional approaches. *Front Immunol*. 2015; 24(6): 76.
32. Catalán V, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Ramírez B, Rotellar F, Valentí V et al. Increased levels of calprotectin in obesity are related to macrophage content: impact on inflammation and effect of weight loss. *Mol Med*. 2011; 17(11–12): 1157–6.
33. Rangé H, Léger T, Huchon C, Ciangura C, Diallo D, Poitou C et al. Salivary proteome modifications associated with periodontitis in obese patients. *J Clin Periodontol*. 2012; 39(9): 799–806.
34. Al-Zahrani MS, Zawawi KH, Altaf FM. The effect of obesity and periodontitis on the expression of antimicrobial peptides in gingival tissues. *Saudi Med J*. 2013; 34(5): 525–30.
35. Soldati KR, Toledo FA, Aquino SG, Rossa C, Deng D, Zandim-Barcelos DL. Smoking reduces cathelicidin LL-37 and human neutrophil peptide 1–3 levels in the gingival crevicular fluid of patients with periodontitis. *J Periodontol*. 2021; 92(4): 562–70.
36. Soldati KR, Gutierrez LS, Anovazzi G, Scarel-Caminaga RM, Zandim-Barcelos DL. Impact of smoking on protein levels of beta-defensins in periodontal disease. *Braz Dent J*. 2022; 33(4): 79–86.
37. Yilmaz D, Caglayan F, Buber E, Könönen E, Aksoy Y, Gursay UK et al. Gingival crevicular fluid levels of human beta-defensin-1 in type 2 diabetes mellitus and periodontitis. *Clin Oral Investig*. 2018; 22: 2135–40.