

O papel da obesidade (e da perda de peso pela cirurgia bariátrica) nas doenças autoimunes

The role of obesity (and weight loss through bariatric surgery) in autoimmune diseases

Ana Paula Beckhauser¹, Renato Mitsunori Nisihara¹, Alessandro Ferroni Tonial¹, Paulo Afonso Nunes Nassif², Carlos Eduardo Oliveira dos Santos², Manoel Lages Neto³, Thelma Larocca Skare¹

RESUMO

Introdução: A obesidade tem sido ligada ao aparecimento ou piora de doenças autoimunes.

Objetivo: Revisar a presença de autoanticorpos em obesos submetidos à cirurgia bariátrica e verificar a possível alteração deste perfil após o procedimento cirúrgico.

Método: Revisão narrativa da literatura efetuada no PubMed e Scielo. A busca utilizou as palavras-chave: "obesidade, autoimunidade, fator antinuclear, cirurgia bariátrica". Os critérios de inclusão compreenderam artigos de revisão, estudos experimentais, pesquisas pré-clínicas e clínicas, escritos em português e inglês e disponíveis em texto completo.

Resultado: Foram incluídos 63 artigos.

Conclusão: Existe alta prevalência de FAN positivo na população obesa e candidata à cirurgia bariátrica que diminui consideravelmente no pós-operatório. O mesmo não pode ser verificado com o fator reumatóide, anticorpos do perfil ENA e anti-ds DNA, anticorpos anticardiolipina IgG e IgM, e anticorpos anti-endomísio. Nenhuma variável clínica ou antropométrica pôde ser ligada à presença de autoanticorpos, salvo níveis de vitamina D que foram significativamente menores nos indivíduos em pré-operatório e FAN positivos.

PALAVRAS-CHAVE: Obesidade. Autoimunidade. Fator antinuclear. Cirurgia bariátrica.

Mensagem Central

A obesidade é doença altamente heterogênea, cuja causa é variada e inclui fatores ambientais, estilo de vida e predisposição. Esta revisão procurou verificar se a perda de peso pela cirurgia bariátrica pode alterar o perfil de imunidade de indivíduos obesos, verificando a prevalência de autoanticorpos (FAN, fator reumatóide, anticardiolipina IgG e IgM, dentre outros), a posterior perda de peso alterando este perfil e ainda se alguma variável clínica ou antropométrica pode identificar a portabilidade de autoanticorpos.

Perspectiva

Esta revisão mostrou que existe alta prevalência de FAN positivo na população obesa e candidata à cirurgia bariátrica e que diminui no pós-operatório. O mesmo não pode ser verificado com o fator reumatóide, anticorpos do perfil ENA e anti-ds DNA, anticorpos anticardiolipina IgG e IgM, e anticorpos anti-endomísio. Nenhuma variável clínica ou antropométrica pôde ser ligada à presença de autoanticorpos, salvo níveis de vitamina D que foram significativamente menores naqueles em pré-operatório e FAN positivos.

ABSTRACT

Introduction: Obesity has been linked to the onset or worsening of autoimmune diseases.

Objective: To review the presence of autoantibodies in obese patients undergoing bariatric surgery and verify the possible change in this profile after the surgical procedure.

Method: Narrative review of the literature carried out in PubMed and Scielo. The search used the keywords: "obesity, autoimmunity, antinuclear factor, bariatric surgery". The inclusion criteria comprised review articles, experimental studies, pre-clinical and clinical research, written in Portuguese and English and available in full text.

Result: 63 articles were included.

Conclusion: There is a high prevalence of positive ANA in the obese population and candidates for bariatric surgery, which decreases considerably post-operatively. The same cannot be verified with rheumatoid factor, ENA and anti-ds DNA antibodies, IgG and IgM anticardiolipin antibodies, and anti-endomysium antibodies. No clinical or anthropometric variables could be linked to the presence of autoantibodies, except for vitamin D levels, which were significantly lower in preoperative and ANA-positive individuals.

KEYWORDS: Obesity. Autoimmunity. Antinuclear factor. Bariatric surgery.

¹Instituto Presbiteriano Mackenzie, São Paulo, SP, Brasil;

²Hospital Santa Casa de Caridade Bagé, Bagé, RS, Brasil;

³Hospital Universitário Presidente Dutra da Universidade Federal do Maranhão, São Luis, MA, Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum | Financiamento: Em parte pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001 | Recebido em: 25/03/2024 | Aceito em: 15/05/2024 | Correspondência: anabeckh@hotmail.com | Editor Associado: Nerlan Tadeu Gonçalves de Carvalho

Como citar:

Beckhauser AP, Nisihara RM, Tonial AF, Nassif PAN, dos Santos CEO, Lages Neto M, Skare TL. O papel da obesidade (e da perda de peso pela cirurgia bariátrica) nas doenças autoimunes. BioSCIENCE. 2024;82:e032

INTRODUÇÃO

O problema da obesidade A obesidade é definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como “acúmulo excessivo de gordura que apresenta risco à saúde, com Índice de Massa Corporal (IMC) $>30 \text{ kg/m}^2$ ”.¹ Em maio de 2022 ela divulgou relatório sobre o estado da pandemia de obesidade na Europa, indicando que 60% dos cidadãos adultos têm excesso de peso ou são obesos.²

A obesidade é fator de risco para várias doenças, incluindo diabetes melito tipo 2, hipertensão, hiperlipidemia, gota, doenças cardiovasculares e diversos tipos de câncer, além de interferir na longevidade.²

Trata-se também de doença altamente heterogênea, cuja causa é variada e inclui fatores ambientais (como acesso a alimentos, exposição a poluentes ambientais), estilo de vida (atividade física, supernutrição, consumo de álcool, estresse) e predisposição (perfil do microbioma subjacente, controle hormonal, genética e epigenética).¹

A obesidade leva à resistência à insulina. Adicionalmente, a elevação dos ácidos graxos livres dos tecidos adiposos e a deposição ectópica de gordura causam disfunção das células β pancreáticas.^{3,4} Consequentemente, os vários mecanismos patológicos sinergicamente exacerbam o aparecimento do diabetes. Gordura hepática piora a resistência à insulina, enquanto a pancreática afeta a secreção de insulina e a tolerância à glicose.³

Outras doenças conhecidamente relacionadas à obesidade são doença hepática e cardiovascular. A hepatite não alcoólica é caracterizada pelo acúmulo de gordura no fígado na ausência do consumo excessivo de álcool.⁵ Estudos já demonstraram que variantes genéticas que aumentam a concentração de gordura no hepatócito podem estar relacionadas ao aumento de enzimas hepáticas, dano hepatocelular e fibrose, sugerindo que o acúmulo de gordura no fígado pode levar a fibrose hepática, independentemente de inflamação.⁶

Do ponto de vista cardiovascular, a insuficiência cardíaca, doença coronariana e derrame cerebral são doenças já sabidamente relacionadas com a obesidade. A obesidade por si só leva ao aumento do risco cardiovascular via mecanismos como a secreção de adipocinas, citocinas pró-inflamatórias e fatores hipofibrinolíticos, promovendo o estresse oxidativo e disfunção endotelial levando a aterosclerose. Além disso, o excesso de adiposidade propicia alterações hemodinâmicas via anormalidades metabólicas e neuro-hormonais, causando hipertrofia de ventrículo esquerdo e consequente disfunção, levando a insuficiência ventricular esquerda,³ outras doenças associadas como demência, múltiplos cânceres, refluxo gastroesofágico, etc. Também doenças com o cunho sabidamente autoimune estão aumentadas na obesidade levantando a possibilidade de a mesma alterar também a resposta imune e favorecer aparecimento de psoríase e artrite reumatoide, dentre outras.³

Os objetivos desta revisão foram os de analisar o papel da obesidade em fenômenos autoimunes e se a

perda de peso pela cirurgia bariátrica pode alterar o perfil de imunidade de indivíduos obesos, verificando a prevalência de autoanticorpos (FAN, fator reumatóide, anticardiolipina, IgG, IgM e anti-endomísio) e verificar se a posterior perda de peso pode alterar este perfil, ou que alguma variável clínica ou antropométrica possa identificar a portabilidade de autoanticorpos.

MÉTODO

Revisão narrativa da literatura efetuada no PubMed e Scielo. A busca utilizou as palavras-chave: “obesidade, autoimunidade, fator antinuclear, cirurgia bariátrica”. Os critérios de inclusão compreenderam artigos de revisão, estudos experimentais, pesquisas pré-clínicas e clínicas, escritos em português e inglês e disponíveis em texto completo. Os artigos selecionados foram analisados com base nos métodos e expectativas focados na ideia central do artigo.

DISCUSSÃO

Autoimunidade e doenças autoimunes

As doenças autoimunes são um grupo diversificado de condições caracterizadas por distúrbios imunológicos que causam reatividade aberrante das células B e T aos constituintes normais do hospedeiro. Estas doenças podem envolver essencialmente qualquer sistema orgânico e afetar indivíduos de qualquer idade, com prevalência maior entre as mulheres. Embora certos mecanismos unam estas condições em uma única categoria, as manifestações clínicas da doença autoimune são altamente variadas. Essas manifestações variam desde falência aguda de órgãos com risco de morte até anormalidades laboratoriais sutis que podem facilmente passar despercebidas. Clinicamente, as doenças autoimunes podem ser restritas no padrão de envolvimento de órgãos (específicos de órgãos) ou generalizadas (sistêmicas ou não específicas de órgãos).⁴

Como as doenças autoimunes são clinicamente heterogêneas, buscar a causa da autorreatividade aberrante de células B e T é necessário para identificar as condições nas quais os mecanismos autoimunes conduzem a patogênese e determinam o resultado. Exames clínicos e laboratoriais fornecem estrutura para orientar essas investigações.

Achados clínicos e laboratoriais em doenças autoimunes

A autoimunidade pode ocorrer na ausência de sinais e sintomas de doença; apenas em alguns indivíduos que apresentam células B e/ou T aberrantes, a autorreatividade desenvolverá manifestações clínicas de qualquer tipo. A elucidação das doenças autoimunes, portanto, requer compreensão não apenas dos processos subjacentes ao desenvolvimento da autoimunidade (isto é, definido pela presença de autorreatividade de células B e/ou T), mas também da transição para doença real com achados clínicos característicos.⁴

A determinação da autoimunidade subjacente requer testes laboratoriais adjuvantes, com medição

dos autoanticorpos - a modalidade mais comum e informativa disponível atualmente. Embora as células T sejam críticas em muitas doenças autoimunes, os ensaios de autorreatividade das células T, além de serem desafiadores, não são rotineiramente realizados, levando à ênfase de auto-anticorpos nestes cenários. Na ausência de achados sorológicos característicos, a classificação de uma doença em termos de sua causa pode ser incerta e levar à terminologia inespecífica como “doença inflamatória, imunomediada ou autoimunidade seronegativa”.⁴

Uma vez que os autoanticorpos são encontrados, a doença pode ser reclassificada e a causa mais bem estabelecida. A classificação de uma doença como autoimune, no entanto, não significa que os autoanticorpos mediem as manifestações do quadro clínico. Estudos adicionais são necessários para mostrar que o autoanticorpo induz a doença. Além disso, os autoanticorpos podem ser apenas um elemento na fisiopatologia porque células T, neutrófilos e os macrófagos também podem mediar a inflamação e o dano tecidual.⁴

Apesar de os autoanticorpos serem biomarcadores valiosos para o diagnóstico e classificação, muitas vezes não há ligação óbvia entre autoanticorpos específicos e a imunopatologia resultante. A razão pela qual certos autoanticorpos acompanham os achados clínicos permanece desconhecida, apesar da força dessas associações. Dentro de uma categoria diagnóstica, os achados sorológicos podem ser bastante diversos. Exemplo bem ilustrativo é o que ocorre na esclerose sistêmica: anticorpos para a proteína Scl-70 (DNA topoisomerase) estão associadas ao envolvimento difuso da pele enquanto os anticorpos para proteínas do centrômero aos efeitos mais limitados.⁷ Esses autoanticorpos reagem contra antígenos nucleares onipresentes fazendo a relação entre a especificidade do anticorpo e o padrão de fibrose cutânea difícil de entender.

Para condições clínicas nas quais um antígeno alvo está bem definido, o papel da autoimunidade pode ser avaliado em modelos de imunização. Exemplos clássicos deste tipo de modelo incluem encefalomielite alérgica experimental e artrite induzida por colágeno.⁴

Gatilhos para a autoimunidade

Variantes genéticas podem criar predisposição à desregulação imunológica em pacientes, mas fatores ambientais parecem ser necessários para induzir a autorreatividade das células B e/ou T e as manifestações clínicas da doença. O número e o tipo destes fatores são desconhecidos e, para cada paciente, podem ser múltiplos e atuar ao longo do tempo.⁴

Dos fatores ambientais, a interação com microrganismos continua a ser o desencadeador direto mais provável de doenças autoimunes por meio de pelo menos 2 mecanismos diferentes.^{8,9} O primeiro, é através do mimetismo molecular baseado na semelhança estrutural entre moléculas próprias e estranhas. O segundo, recai na estimulação inespecífica do sistema imunológico. Estas respostas podem ser desencadeadas

por diferentes infecções que podem ser sintomáticas ou assintomáticas.⁴

O impacto do tabagismo no desenvolvimento da artrite reumatoide é um dos exemplos mais claros da interação entre os genes e o meio ambiente. Entre os fatores genéticos, o chamado epítipo partilhado HLA aumenta dramaticamente o risco de artrite reumatóide. Fumar exacerba o seu risco, e a combinação de tabagismo e presença do epítipo partilhado aumenta dramaticamente o risco de doença em aproximadamente 10 vezes.¹⁰ O fator causal do fumo não é claro, embora aumento na citrulinização de proteínas no pulmão possa provocar a produção de ACPA, (*anti-citrullinated protein antibodies*), iniciando processo que, em última análise, atinge as articulações.⁴

Os medicamentos representam outra exposição que pode desencadear a autorreatividade, com o Lúpus eritematoso sistêmico e as doenças autoimunes da tireoide mostrando evidências de indução da doença por variedade de agentes terapêuticos. Entre os agentes amplamente utilizados, as estatinas têm sido associadas à miopatia necrosante imunomediada, que é caracterizada por anticorpos contra a 3- hidroxí-3- metilglutaril-CoA redutase, alvo das estatinas.¹¹ Como outro exemplo, os antibióticos podem afetar processos patogênicos através dos seus efeitos na microbiota. Certos medicamentos (por exemplo, AINEs ou anti-inflamatórios não esteroidais) podem estar associados a formas distintas de doença renal (por exemplo, nefrite intersticial aguda e nefropatia membranosa), embora a frequência do uso de AINEs na população possa complicar a avaliação do efeito na doença imunomediada. As prostaglandinas têm ações imunológicas complexas e podem ser anti-inflamatórias em determinados contextos; como resultado, sua inibição pelo uso de AINEs possui chances de provocar nefrite.⁴

Estudos anteriores identificaram a obesidade como fator de risco comum para muitas doenças autoimunes, incluindo esclerose múltipla (EM), lúpus eritematoso sistêmico (LES) e alopecia areata (AA).¹²

Correale e Marrodan¹² revisaram como o tecido adiposo fica inflamado com a obesidade e como isso leva ao desenvolvimento da produção de adipocinas pró- inflamatórias que podem ativar os mecanismos neuroimunes na EM e em seus modelos animais. Os mesmos autores verificaram, também, que outros fatores como estilo de vida, incluindo qualidade da dieta e deficiências alimentares têm alto potencial de contribuir para o desenvolvimento da autoimunidade.

Conforme visto por Bugbee, Wang e Gomerman¹³ fatores dietéticos também são capazes de modular o microbioma para mudar o sistema imunológico para estado de tolerância através da ativação do receptor interleucina (IL)-10, uma chave via de sinalização de citocinas que, na maior parte, regula negativamente a inflamação, mas com algumas exceções importantes (e intrigantes). Alternativamente, a dieta pode fornecer fonte de epítipos que se torna capaz de sustentar respostas de células T e B com reatividade cruzada e autorreativa.

O conceito da inflamação metabólica

A descoberta da secreção de moléculas pró-inflamatórias pelos tecidos adiposos de indivíduos obesos indicou, pela primeira vez, que a própria obesidade inicia uma resposta inflamatória. Esses estudos primeiro conectaram vias imunológicas e metabólicas e abriram caminho para o campo de pesquisa que estuda a inflamação metabólica na obesidade também chamada de metainflamação. Essa entidade é causada por gatilhos assépticos e mediada por células metabólicas, como os adipócitos. A inflamação metabólica, caracterizada por superexpressão moderada de mediadores pró-inflamatórios, é mantida por longo período. Foi descrita pela primeira vez em células adiposas, mas agora se sabe que as contribuições não recaem apenas dos tecidos periféricos (por exemplo, fígado e pâncreas), mas também, em áreas do hipotálamo.²

Obesidade e autoimunidade

Evidências epidemiológicas convincentes revelam uma forte associação entre estar com sobrepeso ou obesidade e risco de desenvolver doenças autoimunes.¹⁴ Do ponto de vista imunológico, os mecanismos celulares e moleculares ligados a esta associação incluem a superestimulação de linfócitos T por nutrientes e energia. O estado imunometabólico de um indivíduo é fundamental para a modulação de autotolerância imunológica que suprime autorreatividade para evitar autoimunidade. O tecido adiposo é um órgão imunologicamente ativo que influencia respostas do sistema imunológico através da produção de adipocitocinas e, por sua vez, células imunológicas afetam a homeostase e o metabolismo dos adipócitos por meio da produção de citocinas pró e anti-inflamatórias.^{15,16} Isso implica que a sobrecarga metabólica da obesidade pode afetar o imunometabolismo, o que pode alterar a suscetibilidade a doenças autoimunes.¹⁶

Adaptações imunológicas ocorrem em resposta ao estado nutricional: desnutrição prejudica a imunidade, causando respostas ineficientes a infecções e vacinações. Por outro lado, a supernutrição favorece doenças crônicas com ativação da imunidade inata e adaptativa com subsequente inflamação sistêmica de baixo grau. Esses fenômenos ocorrem através do envolvimento de vias de detecção intracelulares de nutrientes e energia e o inflamassoma de proteína 3 (NLRP3), que é sensor de estresse metabólico induzido por excesso de glicose e lipídios, especialmente em macrófagos.¹⁵⁻¹⁷

Mecanicamente, foi sugerido que o aumento da adiposidade corporal e o excesso de nutrientes intracelulares ativa as vias de detecção de energia - como, por exemplo, a do alvo mecanístico da rapamicina (mTOR) com subsequente sobrecarga metabólica em tecidos periféricos, incluindo células de imunidade residentes que estão envolvidas tanto na resposta efetora quanto na resposta imune regulatórias. Nutrientes fisiológicos e flutuações de leptina devido aos ciclos diários de jejum e alimentação determinam oscilações em mTOR - atividades que são perdidas na obesidade por causa de ingestão excessiva de alimentos. Portanto, em indivíduos com IMC normal e ciclos fisiológicos de

alimentação e de jejum, a manutenção e a perpetuação da autotolerância estão associados com oscilações da atividade de mTOR em células T regs. Isto parece ser necessário para expansão e função de Treg em quantidade suficiente para suprimir TH1 patogênico e as células TH17 e, portanto, autoimunidade.^{15,16}

O tecido adiposo também secreta citocinas inflamatórias, como interleucina-1 (IL-1), fator de necrose tumoral α (TNF- α), IL-6, IL-17 e interferon δ (IFN- δ) bem como a leptina, o que leva à maior suscetibilidade a danos ao tecido periférico e autoimunidade. Acredita-se que a carga de trabalho metabólica induzida por nutrientes, fatores de crescimento derivados de adipócitos, adipocitocinas podem representar acelerador de doenças autoimunes em pessoas que normalmente consomem dieta ocidental.¹⁶

Obesidade e imunometabolismo

O metabolismo e a função das células imunológicas estão intimamente relacionados e mudanças no metabolismo celular podem afetar as respostas das células imunológicas tanto na saúde quanto na doença. Esta interação entre metabolismo e função de células foram bem descritos em células T, células B, macrófagos e células dendríticas. Por exemplo, células naïve, de memória e células T reguladoras (Treg) dependem fortemente do metabolismo oxidativo para abastecer sua vigilância imunológica e suas funções supressoras, enquanto células T efetoras usam o aumento da captação de glicose e glutamina e aumento da glicólise aeróbica para alimentar suas funções efetoras e produzir a biomassa necessária para o crescimento e a proliferação, com nuances e diferenças nos programas metabólicos de diferentes subtipos de células T efetoras.^{1,18,19} Da mesma forma, macrófagos M1 'pró-inflamatório' ativado apresentam metabolismo glicolítico aumentado, o que promove a produção de citocinas pró-inflamatórias e fagocitose, enquanto macrófagos M2 "anti-inflamatórios" ativados alternativamente mostram aumento da respiração mitocondrial. Este fator promove a produção de citocinas anti-inflamatórias que ajudam na cicatrização de feridas e reparo tecidual.^{1,20,21}

Obesidade desregula o metabolismo das células imunológicas. Por exemplo, está bem estabelecido que ela leva ao acúmulo de células imunológicas pró-inflamatórias no tecido adiposo, incluindo macrófagos e linfócitos, com altos níveis de metabolismo de nutrientes, que provocam inflamação de baixo grau, promovendo doenças metabólicas.^{1,22} Estudos adicionais mostraram que a obesidade também induz alterações metabólicas nas células imunes circulantes. Por exemplo, o fato de células T CD4⁺ isoladas de camundongos C57BL/6J com obesidade induzida por dieta rica em gordura mostrarem aumento da captação de glicose e aumento da taxa de consumo de oxigênio, mas nenhuma alteração na taxa de acidificação quando ativado *in vitro* ratificam essa afirmação.^{1,23} Este fenótipo metabólico celular único de aumento da oxidação de glicose que não é usado por células T naïve de memória ou ativadas em animais não obesos poderia explicar mecanicamente a obesidade associada à disfunção de células T.

Obesidade, hormônios regulados nutricionalmente e autoimunidade

Um mecanismo potencial envolve alterações nos hormônios que comunicam o estado nutricional às células imunológicas. Vários hormônios regulados nutricionalmente têm funções pleiotrópicas, regulando tanto o sistema do metabolismo (por exemplo, apetite, gasto energético, adiposidade corporal, distribuição tecidual) quanto o metabolismo celular imune e suas funções.^{24,25} Os hormônios regulados nutricionalmente incluem leptina, insulina, fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF1) e peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP1).¹

A leptina é hormônio secretado pelos adipócitos em quantidades proporcionais à sua massa; níveis da leptina são, portanto, aumentados sistemicamente em indivíduos com obesidade em comparação com aqueles sem. Embora ela seja mais conhecida pelo seu papel na regulação do apetite e do gasto energético e, portanto, controlando o peso corporal através dessinalização ao hipotálamo, é também regulador imunológico.^{1,26} Vários estudos mostram que a leptina regula quase todas as células do sistema imunológico incluindo as inatas e adaptativas, além de também influenciar potencialmente as células T CD4+.²⁶ Quanto à deficiência de leptina, tanto o metabolismo sistêmico quanto a imunidade foram normalizados após tratamento com leptina recombinante.²⁷ Estes achados em humanos foram confirmados em modelos de ratos com deficiência de leptina (camundongo ob/ob) e com deficiência de receptor de leptina (camundongo db/db).^{28,29} Notavelmente, esses animais também apresentam múltiplas anormalidades nas células imunológicas que levam ao aumento da suscetibilidade a infecções, juntamente com proteção contra doenças autoimunes.

A insulina é outro exemplo de hormônio nutricionalmente regulado que afeta a função das células imunológicas. É secretada de células β pancreáticas proporcionalmente em resposta aos níveis de glicose no sangue e é mais conhecida por seu papel na promoção da captação de glicose no músculo, fígado e tecido adiposo, aumentando a expressão do transportador de glicose GLUT4. A insulina também tem efeitos bem conhecidos sobre o metabolismo de ácidos graxos e aminoácidos e é, portanto, regulador crucial do metabolismo sistêmico e celular. Níveis circulantes de insulina estão aumentados na obesidade devido a fatores periféricos associados à resistência à insulina.^{1,30} A insulina é um regulador-chave das células imunológicas, com a capacidade de modular a diferenciação e a função de células imunológicas³¹ particularmente de células TCD4+.^{32,33}

O IGF1 tem sequência e estrutura semelhantes à pró-insulina, e ambos o receptor de insulina e o receptor IGF1 pertencem à mesma família dos receptores tirosina quinase. A biodisponibilidade do IGF1 é regulada pela ligação do fator de crescimento insulina-like ligado a proteínas (IGFBPs) e, como tal, a bio-disponibilidade do IGF1 é regulada por ingestão de proteínas na dieta; os níveis de IGF1 livre são elevados na obesidade devido à diminuição dos níveis de IGFBPs.³⁴⁻³⁷ IGF1 tem papel no desenvolvimento e na função das células

T e tem sido identificado como potente regulador da função e metabolismo das células TH17 via sinalização mTOR.³⁸ Descobriu-se também que o IGF1 aumenta a capacidade de oxidação mitocondrial em células T CD4+, particularmente células TH17, enquanto diminui o potencial de membrana mitocondrial e de espécies reativas de oxigênio mitocondriais via proteína desacopladora atribuindo, assim, um efeito citoprotetor ao IGF1 em células TH17.³⁹ Este efeito é relevante na obesidade, sendo demonstrado que células T periféricas, incluindo células TH1 e TH17, dominam a inflamação periférica na obesidade humana,⁴⁰ indicando que níveis aumentados de IGF1 podem ser importantes na condução da inflamação induzida pela obesidade em humanos.

Outro hormônio nutricional com papel emergente na regulação de imunidade é o GLP1. Ele é hormônio peptídico secretado pelo epitélio células L endócrinas no trato gastrointestinal após o consumo de alimentos. GLP1 é uma incretina, e significa que regula a secreção de insulina após carga oral de glicose (ou seja, refeição) através da sinalização de receptores GLP1 expressos nas células β pancreáticas.¹ Muitos pacientes com obesidade recebem prescrição do receptor GLP1 agonistas (GLP1RAs) para tratar diabetes melito tipo 2 e/ou promover perda de peso. Numerosos estudos destacaram papel anti-inflamatório para GLP1RAs, com efeitos potenciais na imunidade inata e adaptativa celular. A título de exemplo, foi demonstrado que os GLP1RAs diminuem a capacidade inflamatória macrófágica *in vitro*⁴¹ bem como reduzem a inflamação e melhoraram a sobrevivência em múltiplos modelos animais de sepse. Vários estudos também demonstraram papel anti-inflamatório para GLP1RAs em células T: os GLP1RAs podem inibir a proliferação de células TH1 e TH17 *in vitro*⁴², aumentar o número de células Treg *in vivo*⁴³ e inibir a ação inflamatória T CD4+ em vários modelos animais de doença *in vivo*, como hepatoesteatose,⁴⁴ esclerose múltipla,⁴⁵ e nefrite.⁴² GLP1RAs também diminuem a expressão de GLUT1 e glicólise em células T68, proporcionando evidências de que os efeitos dos GLP1RAs nas células T podem ser mediados metabolicamente. Em 2022, descobriu-se que o tratamento com GLP1RA reduzia a infiltração de células TH17 nas ilhotas pancreáticas e restaurava o equilíbrio das células TH17-Treg em modelo de rato db/db de obesidade e diabetes, aliviando, assim, a inflamação das ilhotas.⁴⁶

Quanto ao FAN e FR (fator reumatóide) eles são relativamente inespecíficos e considerados biomarcadores para autoimunidade podendo estar presentes muitos anos antes do aparecimento da doença autoimune.⁴⁷ Assim, a positividade aumentada destes autoanticorpos pode ser fator de transição para o desenvolvimento de autoimunidade levando à preocupação de que pessoas obesas possam vir a ter taxa mais alta de doenças autoimunes do que a população em geral. Consistente com esta observação, várias doenças autoimunes têm sido demonstradas serem mais comuns em obesos; psoríase e artrite reumatóide são as mais bem documentadas neste contexto. Modelos animais de lúpus com obesidade induzida por dieta rica

em gordura mostram que estes animais desenvolvem proteinúria mais grave e são mais resistentes ao tratamento com metilprednisolona do que os controles.⁵ Beckhauser et al.⁴⁸ mostraram que aproximadamente 1/3 (29,1%) da sua amostra estudada de indivíduos obesos e sem história de doença reumática era FAN positiva no pré-operatório. É interessante notar que o FAN e o FR quando estudados tinham maior positividade no pré-operatório e que ambos diminuíram no pós (embora a diminuição do FR não tenha sido significativa), mas que isto não aconteceu com autoanticorpos com maior especificidade para doenças autoimunes como antiendométrio (que tem alta especificidade para doença celíaca), anti-Sm e anti-dsDNA (ambos com alta especificidade para o lúpus), por exemplo.

Obesidade, vesículas extracelulares e modulação imunológica

Outro mecanismo emergente pelo qual o estado nutricional pode ser comunicado às células imunológicas é através de vesículas extracelulares.

Vesículas extracelulares são vesículas de tamanho nanométrico liberadas de várias células, incluindo adipócitos, hepatócitos e células do sistema imunológico. Essas vesículas de bicamada, que variam em tamanho de 50 a 1.000 nm, podem conter receptores, fatores de transcrição, proteínas, lipídios, enzimas e ácidos nucleicos. Ao atingir célula-alvo, as vesículas extracelulares podem desencadear uma via de sinalização receptor ligante ou entregar seu conteúdo por endocitose. Existem várias análises excelentes sobre vesículas extracelulares e seu papel na modulação do sistema imunológico.^{1,49,50}

Revelante é frisar que procedimento bariátrico ou restrição calórica reduz o número de vesículas extracelulares circulantes, sugerindo que redução na massa do tecido adiposo resulta na diminuição secreção de vesículas extracelulares.^{1,51,52}

Vesículas extracelulares de animais ou humanos com obesidade são também fenotipicamente diferentes daqueles gerados em estado magro. Notavelmente, vesículas extracelulares de camundongos obesos induziram intolerância à glicose e resistência à insulina quando injetado em ratos magros, supostamente devido à ativação de macrófagos do tecido adiposo, que estão associados ao aumento da resistência à insulina.¹

Artigos adicionais descreveram a função crucial das vesículas extracelulares na imunorregulação, incluindo apresentação de antígeno,⁵³ ativação imunológica,^{54,55} imunossupressão,^{55,56} e cicatrização de feridas.⁵⁷ No entanto, como a obesidade influencia os efeitos imunomodulatório das vesículas extracelulares não foi extensivamente estudado.

A obesidade está associada com diversas doenças autoimunes, como artrite reumatóide, doença inflamatória intestinal e psoríase, mas não está claro como as vesículas extracelulares associadas à obesidade podem contribuir com estas doenças. Algumas pesquisas, como estudos de modelos de artrite reumatóide e amostras de pacientes já tentaram demonstrar tal associação, revelando que essas vesículas extracelulares contêm mediadores pró e anti-inflamatórios.⁵⁸

Obesidade e respostas imunes heterogêneas

Devido à sua causa multifatorial, a obesidade não é doença única e, portanto, a terapêutica para atingir mecanismos relacionados à imunidade precisará levar em conta a heterogeneidade em indivíduos com obesidade.^{1,59}

Existem muitas fontes de heterogeneidade, incluindo sexo, idade de início da obesidade, raça e etnia, composição do microbioma e sua diversidade, à percepção do sabor e palatabilidade dos alimentos e genética. A heterogeneidade também está incluída nos níveis tecidual e celular, como se mostra evidente a partir dos diferentes depósitos de tecido adiposo e dos diferentes tipos de células encontrados em determinado metabolismo ou tecido imunológico.¹ Isso é demonstrado quando se observam as diferentes respostas entre camundongos machos e fêmeas expostos à dieta rica em gordura.^{1,60}

Outra evidência dessa diferença entre camundongos machos e fêmeas é demonstrada quando se observam que os níveis de oxilipinas (moléculas com ação anti-inflamatória) diminuem em camundongos submetidos à ooforectomia, o que sugere papel potencial para os hormônios sexuais na regulação da produção de oxilipinas, consequentemente mediando a inflamação.⁶¹

As abordagens sistêmicas e multidisciplinares serão particularmente úteis para orientar a nutrição de precisão e medicamentos baseados em intervenções para atingir a ligação entre obesidade e alterações imunes.¹

Outro achado da literatura, e que merece atenção, foi o de que pacientes com anticorpos positivos no pré-operatório tinham menores níveis de vitamina D frente àqueles FAN negativos. Embora a atividade clássica da vitamina D se manifeste no metabolismo de cálcio-fosforo, estudos recentes têm demonstrado que ela pode desempenhar papel relevante no sistema imune, graças à presença de receptores em linfócitos e células apresentadoras de antígenos.⁶² Tem sido demonstrado que essa vitamina é capaz de modular o fenótipo do linfócito T suprimindo células CD4 do tipo Th1 e Th17 (pró-inflamatórias) e promovendo o aparecimento de células T regulatórias. As células apresentadoras de antígenos possuem receptores para a enzima 1 alfa hidroxilase que converte a vitamina D3 em di-hidroxi (1,25) vitamina D- que é a sua forma mais ativa.⁶³⁻⁶⁵ Deficiência de vitamina D tem sido encontrada em várias doenças de autoimunidade como, por exemplo, a artrite reumatóide. Pacientes com cirurgia bariátrica usualmente recebem polivitamínicos o que ajuda a corrigir os seus níveis séricos.

CONCLUSÃO

A literatura demonstra claramente o papel o tecido gorduroso em fenômenos de autoimunidade; o aumento recente na taxa de obesidade pode ser uma das explicações para a crescente prevalência das doenças autoimunes verificadas em todo o mundo.

Já o papel da cirurgia bariátrica é pouco estudado embora exista a verificação de que autoanticorpos (como FAN e FR) presentes na população obesa e candidata

à cirurgia bariátrica diminui consideravelmente no pós-operatório.^{Mais} estudos são necessários para replicação destes achados, assim como estudos que verifiquem o papel da vitamina D neste contexto.

Contribuição dos autores

Conceituação: Ana Paula Beckhauser
Análise formal: Thelma Larocca Skare
Metodologia: Renato Mitsunori Nishihara
Administração do projeto:
Supervisão: Alessandro Ferroni Tonial
Redação (esboço original): Todos os autores
Redação (revisão e edição): Todos os autores

REFERÊNCIAS

- Shaikh SR, Beck MA, Alwarawrah Y, MacIver NJ. Emerging mechanisms of obesity-associated immune dysfunction. *Nat Rev Endocrinol*. 2024; 20:136-48. Doi: 10.1038/s41574-023-00932-2
- Sonnefeld L, Rohmann N, Geisler C, Laudes M. Is human obesity an inflammatory disease of the hypothalamus? *Eur J Endocrinol*. 2023;188(3):37-45. Doi: 10.1093/ajpcell/030
- Lam BCC, Lim AYL, Chan SL, Yum MPS, Koh NSY, Finkelstein EA. The impact of obesity: a narrative review. *Singapore Med J*. 2023;64(3):163-71. Doi: 10.4103/singaporemedj.SMJ-2022-232
- Pisetsky DS. Pathogenesis of autoimmune disease. *Nat Rev Nephrol*. 2023; 19:509-24. Doi: 10.1038/s41581-023-00720-1
- Choi EW, Kim HJ, Jung YC, Go HS, Seong JK. Effects of high fat diet-induced obesity on pathophysiology, immune cells and therapeutic efficacy in systemic lupus erythematosus. *Sci Rep*. 2022;12(1):18532. Doi: 10.1038/s41598-022-21381-3
- Dongiovanni P, Stender S, Pietrelli A, Mancina RM, Cespiati A, Petta S, et al. Causal relationship of hepatic fat with liver damage and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver. *J Intern Med*. 2018;283(4):356-70. Doi: 10.1111/jim.14888
- Mecoli CA, Casciola-Rosen L. An update on autoantibodies in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(6):548-53. Doi: 10.1097/BOR.0000000000000550
- Miller AL, Bessho S, Grando K, Tükel Ç. Microbiome or infections: amyloid- containing biofilms as a trigger for complex human diseases. *Front Immunol*. 2021; 12:638867. Doi: 10.3389/fimmu.2021.638867
- Ruff WE, Greiling TM, Kriegel MA. Host-microbiota interactions in immune-mediated diseases. *Nat Rev Microbiol*. 2020;18(9):521-38. Doi: 10.1038/s41579-020-0367-2
- Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Källberg H, Bengtsson C, Grunewald J, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum*. 2006;54(1):38-46. Doi: 10.1002/art.21575
- Tiniakou E, Christopher-Stine L. Immune-mediated necrotizing myopathy associated with statins: history and recent developments. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(6):604-11. Doi: 10.1097/BOR.0000000000000438
- Dunn SE, Correale J, Gommerman JL, Horwitz MS. Editorial: Environmental factors in autoimmunity. *Front Immunol*. 2024;14:1361884. Doi: 10.3389/fimmu.2023.1361884
- Bugbee E, Wang AA, Gommerman JL. Under the influence: environmental factors as modulators of neuroinflammation through the IL-10/IL-10R axis. *Front Immunol*. 2023; 14:1188750. Doi: 10.3389/fimmu.2023.1188750
- Lerner A, Jeremias P, Matthias T. The World Incidence and Prevalence of Autoimmune Diseases is Increasing. *Int J Celiac Dis*. 2015;3(4):151-5. Doi: 10.12691/ijcd-3-4-8
- De Candia P, Prattichizzo F, Garavelli S, Alviggi C, Cava AL, Matarese G. The pleiotropic roles of leptin in metabolism, immunity, and cancer. *J Exp Med*. 2021;218(5):e20191593. Doi: 10.1084/jem.20191593
- Matarese G. The link between obesity and autoimmunity. *Science*. 2023;379:1298-300. Doi: 10.1126/science.ade0113
- Christ A, Günther P, Lauterbach MAR, Duesell P, Biswas D, Pelka K, et al. Western Diet Triggers NLRP3-Dependent Innate Immune Reprogramming. *Cell*. 2018; 172:162-75. Doi: 10.1016/j.cell.2017.12.013
- Shyer JA, Flavell RA, Bailis W. Metabolic signaling in T cells. *Cell Res*. 2020;30(8):649-59. Doi: 10.1038/s41422-020-0379-5
- Soriano-Baguet L, Brenner D. Metabolism and epigenetics at the heart of T cell function. *Trends Immunol*. 2023;44(3):231-44. Doi: 10.1016/j.it.2023.01.002
- Wculek SK, Dunphy G, Heras-Murillo I, Mastrangelo A, Sancho D. Metabolism of tissue macrophages in homeostasis and pathology. *Cell Mol Immunol*. 2022;19(3):384-408. Doi: 10.1038/s41423-021-00791-9
- Sun JX, Xu XH, Jin L. Effects of metabolism on macrophage polarization under different disease backgrounds. *Front Immunol*. 2022; 13:880286. Doi: 10.3389/fimmu.2022.880286
- Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol*. 2021;320(3):375-91. Doi: 10.1152/ajpcell.00379.2020
- Alwarawrah Y, Nichols AG, Green WD, Eisner W, Kiernan K, Warren J, et al. Targeting T-cell oxidative metabolism to improve influenza survival in a mouse model of obesity. *Int J Obes*. 2020;44(12):2419-29. Doi: 10.1038/s41366-020-00692-3
- Batty MJ, Chabrier G, Sheridan A, Gage MC. Metabolic hormones modulate macrophage inflammatory responses. *Cancers*. 2021;13(18):4661. Doi: 10.3390/cancers13184661
- De Candia P, Prattichizzo F, Garavelli S, Alviggi C, Cava AL, Matarese G. The pleiotropic roles of leptin in metabolism, immunity, and cancer. *J Exp Med*. 2021;218(5):e20191593. Doi: 10.1084/jem.20191593
- Kiernan K, Maciver NJ. The role of the adipokine leptin in immune cell function in health and disease. *Front Immunol*. 2021; 11:622468. Doi: 10.3389/fimmu.2020.622468
- Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, Keogh JM, Lawrence E, Agwu C, et al. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest*. 2002;110(8):1093-103. Doi: 10.1172/JCI15693
- Chandra RK. Cell-mediated immunity in genetically obese (C57BL/6J-ob) mice. *Am J Clin Nutr*. 1980;33(1):13-6. Doi: 10.1093/ajcn/33.1.13
- Mandel M, Mahmoud AA. Impairment of cell-mediated immunity in mutation diabetic mice (db/db). *J Immunol*. 1978;120(4):1375-7.
- Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiol Rev*. 2018;98(4):2133-223. Doi: 10.1152/physrev.00063.2017
- Makhijani P, Basso PJ, Chan YT, Chen N, Barchle J, Khan S, et al. Regulation of the immune system by the insulin receptor in health and disease. *Front Endocrinol*. 2023; 14:1128622. Doi: 10.3389/fendo.2023.1128622
- Van Niekerk G, Christowitz C, Conradie D, Engelbrecht A. Insulin as an immunomodulatory hormone. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020; 52:34-4. Doi: 10.1016/j.cytogr.2019.11.006
- Sun Q, Li J, Gao F. New insights into insulin: the anti-inflammatory effect and its clinical relevance. *World J Diabetes*. 2014;5(2):89-96. Doi: 10.4239/wjd.v5.i2.89
- Smith WJ, Underwood LE, Clemmons DR. Effects of caloric or protein restriction on insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-binding proteins in children and adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(2):443-9. Doi: 10.1210/jcem.80.2.7531712
- Hawkes CP, Grimberg A. Insulin-like growth factor-I is a marker for the nutritional state. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2015;13(2):499-511.
- Clemmons DR, Underwood LE. Nutritional regulation of IGF-I and IGF binding proteins. *Annu Rev Nutr*. 1991; 11:393-412. Doi: 10.1146/annurev.nu.11.070191.002141
- Lewitt MS, Dent MS, Hall K. The insulin-like growth factor system in obesity, insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *J Clin Med*. 2014;3(4):1561-74. Doi: 10.3390/jcm3041561
- DiToro D, Harbour SN, Bando JK, Benavides G, Witte S, Laufer VA, et al. Insulin-like growth factors are key regulators of T helper 17 regulatory T cell balance in autoimmunity. *Immunity*. 2020;52(4):650-67. Doi: 10.1016/j.immuni.2020.03.013
- Kiernan K, Alwarawrah Y, Nichols AG, Danzaki K, MacIver NJ. Insulin and IGF-1 have both overlapping and distinct effects on CD4+ T cell mitochondria, metabolism, and function. *Sci Rep*. 2024;14(1):4331. Doi: 10.1038/s41598-024-54836-w
- Pugh GH, Fouladvand S, SantaCruz-Calvo S, Agrawal M, Zhang XD, Chen J, et al. T cells dominate peripheral inflammation in a cross-sectional analysis of obesity-associated diabetes. *Obesity*. 2022; 30:1983-94. Doi: 10.1002/oby.23528
- Lu C, Xie T, Guo X, Wu D, Li S, Li X, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist exendin-4 mitigates lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in RAW264.7 macrophages. *Int Immunopharmacol*. 2019; 77:105969. Doi: 10.1016/j.intimp.2019.105969

42. Moschovaki Filippidou F, Kirsch AH, Thelen M, Kétszeri M, Artinger K, Artinger I, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonism improves nephrotoxic serum nephritis by inhibiting T-cell proliferation. *Am J Pathol.* 2020;190(2):400-11. Doi: 10.1016/j.ajpath.2019.10.008
43. Xue S, Wasserfall CH, Parker M, Brusko TM, McGrail S, McGrail K, et al. Exendin-4 therapy in NOD mice with new-onset diabetes increases regulatory T cell frequency. *Ann NY Acad Sci.* 2008; 1150:152-6. Doi: 10.1196/annals.1447.049
44. Itoh A, Irie J, Tagawa H, Kusumoto Y, Kato M, Kobayashi N, et al. GLP-1 receptor agonist, liraglutide, ameliorates hepatosteatosis induced by anti-CD3 antibody in female mice. *J Diabetes Complications.* 2017;31(9):1370-75. Doi: 10.1016/j.jdiacomp.2017.05.013
45. Chiou HC, Lin MW, Hsiao PJ, Chen CL, Chiao S, Lin TY, et al. Dulaglutide modulates the development of tissue-infiltrating Th1/Th17 cells and the pathogenicity of encephalitogenic Th1 cells in the central nervous system. *Int J Mol Sci.* 2019;20(7):1584. Doi: 10.3390/ijms20071584
46. Xu Q, Zhang X, Li T, Shao S. Exenatide regulates Th17/Treg balance via PI3K/Akt/FoxO1 pathway in db/db mice. *Mol Med.* 2022;28(1):144. Doi: 10.1186/s10020-022-00574-6
47. Dinse GE, Parks CG, Weinberg CR, Co CA, Wilkerson J, Zeldin DC, et al. Increasing prevalence of antinuclear antibodies in the United States. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(6):1026-35. Doi: 10.1002/art.41214
48. Beckhauser AP, Nisihara R, Tonial AF, Nassif PAN. Can Bariatric Surgery Help to Prevent Autoimmunity? *Arch Med Res.* 2023;54(5):102842. Doi: 10.1016/j.arcmed.2023.102842
49. Pegtel DM, Gould SJ. Exosomes. *Annu Rev Biochem.* 2019; 88:487-514. Doi: 10.1146/annurev-biochem-013118-111902
50. Abels ER, Breakefield XO. Introduction to extracellular vesicles: biogenesis, RNA cargo selection, content, release, and uptake. *Cell Mol Neurobiol.* 2016;36(3):301-12. Doi: 10.1007/s10571-016-0366-z
51. Eguchi A, Lazic M, Armando AM, Philips SA, Katebian R, Maraka S, et al. Circulating adipocyte-derived extracellular vesicles are novel markers of metabolic stress. *J Mol Med.* 2016;94(11):1241-53. Doi: 10.1007/s00109-016-1446-8
52. Nakao Y, Amrollahi P, Parthasarathy G, Mauer AS, Sehrawat TS, Vanderboom P, et al. Circulating extracellular vesicles are a biomarker for NAFLD resolution and response to weight loss surgery. *Nanomedicine.* 2021; 36:102430. Doi: 10.1016/j.nano.2021.102430
53. Lindenberg MFS, Stoorvogel W. Antigen presentation by extracellular vesicles from professional antigen-presenting cells. *Annu Rev Immunol.* 2018; 36:435-59. Doi: 10.1146/annurev-immunol-041015-055700
54. Anel A, Gallego-Lleyda A, de Miguel D, Naval J, Martínez-Lostao L. Role of exosomes in the regulation of T-cell mediated immune responses and in autoimmune disease. *Cells.* 2019;8(2):154. Doi: 10.3390/cells8020154
55. Burrello J, Monticone S, Gai C, Gomez Y, Kholia S, Camussi G. Stem cell-derived extracellular vesicles and immune-modulation. *Front Cell Dev Biol.* 2016; 4:83. Doi: 10.3389/fcell.2016.00083
56. Qian X, An N, Ren Y, Yang C, Zhang X, Li L. Immunosuppressive effects of mesenchymal stem cells-derived exosomes. *Stem Cell Rev Rep.* 2021;17(2):411-27. Doi: 10.1007/s12015-020-10040-7
57. Hade MD, Suire CN, Mossell J, Suo Z. Extracellular vesicles: emerging frontiers in wound healing. *Med Res Rev.* 2022; 42:2102-25. Doi: 10.1002/med.21918
58. Zakeri Z, Salmaninejad A, Hosseini N, Shahbakhsh Y, Fadaee E, Shahrzad MK, et al. MicroRNA and exosome: key players in Rheumatoid Arthritis. *J Cell Biochem.* 2019;120(7):10930-44. Doi: 10.1002/jcb.28499
59. Gordon-Larsen P, French JE, Moustaid-Moussa N, Voruganti VS, Mayer-Davis EJ, Bizon CA, et al. Synergizing mouse and human studies to understand the heterogeneity of obesity. *Adv Nutr.* 2021;12(5):2023-34. Doi: 10.1093/advances/nmab040
60. Pettersson US, Waldén, TB, Carlsson P, Jansson L, Phillipson M. Female mice are protected against high-fat diet induced metabolic syndrome and increase the regulatory T cell population in adipose tissue. *PLoS ONE.* 2012;7(9): e46057. Doi: 10.1371/journal.pone.0046057
61. Yaeger MJ, Reece SW, Kilburg-Basnyat B, Hodge MX, Pal A, Dunigan-Russell K, et al. Sex differences in pulmonary eicosanoids and specialized pro-resolving mediators in response to ozone exposure. *Toxicol Sci.* 2021;183(1):170-83. Doi: 10.1093/toxsci/kfab081
62. Czarnywojtek A, Florek E, Pietróńczyk K, Sawicka-Gutaj N, Ruchala M, Ronen O, et al. The role of vitamin D in autoimmune thyroid diseases: A Narrative Review. *J Clin Med.* 2023;12(4):1452. Doi: 10.3390/jcm12041452
63. Harrison SR, Li D, Jeffery LE, Raza K, Hewison M. Vitamin D, autoimmune disease and rheumatoid arthritis. *Calcif Tissue Int.* 2020;106(1):58-75. Doi: 10.1007/s00223-019-00577-2
64. Masuko TM, Czeckzo NG, Nassif PAM, Malafaia O, Ribas-Filho JM. Cirurgia bariátrica e a pandemia do novo coronavírus: análise comparativa do impacto em procedimentos do SUS e de convênio. *BioSCIENCE.* 2023;81(1):17-20. Doi: 10.55684/81.1.5
65. Sardi BV, Pereira CA, Salgueiro GR, Gewehr DM, Guérios JG, Lopes MCG. Impacto da cirurgia bariátrica no perfil lipídico e glicêmico em pacientes obesos: coorte histórica. *BioSCIENCE.* 2022;80(2):17-22. Doi: 10.55684/80.2.4