



Universidade de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde
Departamento de Nutrição
Trabalho de Conclusão de Curso

**ADIPOCINAS SÉRICAS E PERFIL GLICÊMICO E SUA ASSOCIAÇÃO
COM REGANHO DE PESO NO PÓS OPERATÓRIO TARDIO DE CIRURGIA
BARIÁTRICA**

Orientadora: Profa. Dra. Nathalia Marcolini Pelucio Pizato

Brasília - DF

2019

VINICIUS LEAL ARRUDA

**Adipocinas séricas e perfil glicêmico e sua associação com reganho de peso no pós
operatório tardio de cirurgia bariátrica**

Trabalho de conclusão de curso
apresentado à Universidade de Brasília –
UnB como requisito para a conclusão do
curso de Nutrição.

Orientadora: Profa. Dra. Nathália
Marcolini Pelucio Pizato

Brasília - DF

RESUMO

Introdução: Após a cirurgia bariátrica (CB), alguns pacientes não mantêm o peso perdido, estabelecendo um processo favorável para o reganho de peso e, conseqüentemente, o desbalanço de secreção de adipocinas como adiponectina e leptina. A relação entre a CB e níveis de leptina e adiponectina já tem sido relatada, contudo há poucos dados na literatura sobre seus níveis após 24 meses de cirurgia, período em que há maior prevalência de reganho de peso. Este estudo tem como objetivo investigar o efeito do reganho de peso sobre as concentrações séricas de leptina, adiponectina e perfil glicêmico em indivíduos no pós-operatório (PO) tardio de CB. **Métodos:** Participantes do estudo incluíam que realizaram CB pela técnica BGYR há, no mínimo 5 e, no máximo, 7 anos. Informações antropométricas e dados sócio-demográficos foram coletados, composição corporal foi aferida. Taxas de reganho de peso e de sucesso pós-operatório também foram calculadas. Adiponectina, leptina, insulina e glicemia foram dosadas e foi calculado o HOMA-IR. **Resultados:** Grupo constituído de 42 indivíduos, sendo 39 do sexo feminino (92,9%), com idade média de $38,4 \pm 7,8$. Quanto ao IMC é visto que o sobrepeso predominou no grupo sem reganho (54,2%), já no grupo com reganho houve maior prevalência de sobrepeso e obesidade (33,3% e 33,3%, respectivamente) ($p=0,018$). O valor médio do %PEP é menor em indivíduos que apresentaram reganho ($0 < 0,001$), enquanto o percentual de gordura corporal (%GC) está aumentado no reganho ($p=0,006$). Tanto a insulina ($p=0,003$; $r=0,538$ e $p < 0,001$), quanto o HOMA-IR ($p=0,002$; $r=0,583$ e $p < 0,001$) apresentaram valores aumentados com o reganho de peso e se correlacionaram com reganho. **Discussão/Conclusão:** Não foi verificado neste estudo associação estatisticamente significativa do tempo de PO com reganho, contudo diversos estudos sugerem associação. Leptina e adiponectina não apresentaram associação significativa com reganho como também não houve correlação significativa com reganho e %GC. A insulina e o HOMA-IR se correlacionaram positivamente com reganho e %GC. A relação entre a inflamação crônica e resistência à insulina é bidirecional, podemos sugerir que os indivíduos com reganho de peso estudados podem estar em uma situação de volta a apresentar resposta inflamatória, o que pode desencadear em recidiva de comorbidades que antes entraram em recessão. A relação entre o perfil de adipocinas e o perfil glicêmico com o reganho em indivíduos no PO tardio de CB é uma área promissora para investigação, justificando o prosseguimento de estudos com tamanho amostral compatível com a realização de análises estatísticas mais robustas.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Períodos de avaliação de perfil inflamatório de pacientes bariátricos por diferentes autores.

Tabela 2. Perfil sociodemográfico, dados de cirurgia, perfil antropométrico, níveis séricos de adipocinas e perfil glicêmico de pessoas submetidas ao Bypass gástrico em Y-de-Roux entre 2 e 7 anos. Brasília,DF, 2019.

Tabela 3. Correlação entre reganho de peso, % gordura corporal e adiponectina, leptina, glicemia, insulina e HOMA IR.

LISTA DE ABREVIATURAS

%GC	% de Gordura Corporal
%PEP	Percentual de Perda de Excesso de Peso
ABESO	associação brasileira para o estudo da obesidade
AMPK	Proteína quinase ativada por AMP
Arg-1	Arginase 1
BGYR	Bypass Gástrico em Y de Roux
CB	Cirurgia Bariátrica
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DP	Desvio Padrão
HOMA-IR	Homeostasis model assessment for insulin resistance
IL-6	Interleucina 6
IL-10	Interleucina 10
IL-12	Interleucina 12
IMC	Índice de Massa Corporal
MCP-1	Proteína de Quimioatração de Monócitos
Mgl-1	Macrophage Galactose-type Lectin-1
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Proteína-C Reativa
PO	Pós-operatório
PPAR- α	Receptores ativados por proliferadores de peroxissoma alfa
PréOp	Pré-operatório
SG	Sleeve Gástrico
SM	Salário Mínimo
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF- α	Fatores de Necrose Tumoral Alfa
UnB	Universidade de Brasília
WHO	World Health Organization

1. INTRODUÇÃO

A obesidade é definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como um acúmulo excessivo ou anormal de gordura que proporciona um risco à saúde. É caracterizada pelo resultado de interações entre diversos fatores, incluindo genéticos, epigenéticos, fisiológicos, comportamentais, sócio-culturais e ambientais que culminam em um desbalanço entre a ingestão e o gasto de energia (FRÜHBECK et al., 2018). Fatores hormonais como variações nos níveis séricos de adiponectina e leptina podem contribuir para a desregulação do apetite, levando ao maior consumo calórico (VENDRELL et al., 2004).

Atualmente, a cirurgia bariátrica destaca-se como eficiente forma de tratamento para obesidade mórbida, mostrando-se eficaz a curto e longo prazos não somente no que diz respeito à perda de peso, mas também à melhora de comorbidades como diabetes mellitus, hipertensão arterial, dislipidemias, entre outras, promovendo uma melhor qualidade e expectativa de vida (ABESO, 2016).

Enquanto a maioria dos pacientes bariátricos experimenta resultados bem-sucedidos da perda de peso pós-cirúrgica (geralmente definidos como $\geq 50\%$ de perda de excesso de peso ou %PEP) nos primeiros 1 a 2 anos após a cirurgia, uma minoria significativa (até 30%) pode passar por uma perda de peso pós-cirúrgica não bem-sucedida ou mostrar recuperação gradual do peso juntamente com o retorno de comorbidades médicas associadas (ROBINSON et al., 2014).

O reganho de peso pode influenciar a resposta inflamatória causada pelo aumento do tecido adiposo, que resulta em inflamação local no tecido que propaga a inflamação sistêmica de baixo grau (TRAYHURN & WOOD, 2004).

A percepção clássica do tecido adiposo como local de armazenamento de ácidos graxos foi substituída nos últimos anos pela noção do tecido adiposo como um órgão endócrino complexo e dinâmico, capaz de produzir um grande número de proteínas bioativas conhecidas como adipocinas, envolvidas em funções biológicas e fisiológicas (UNAMUNO et al., 2018).

As células adiposas, denominadas adipócitos, se comportam de modo diferente nos indivíduos magros e nos obesos. Nos magros, eles promovem a homeostase metabólica e estão em depósitos de gorduras viscerais e subcutâneas; nos obesos, há um estresse oxidativo e estresse do retículo endoplasmático devido a maior adiposidade, resultando em uma

infiltração de macrófagos, produção anormal de citocinas e adipocinas, assim como o aumento de proteínas de fase aguda. (ENGIN & ENGIN, 2017).

Essas alterações no perfil de secreção de adipocinas em virtude da obesidade ocorre por uma regulação positiva de adipocinas pró-inflamatórias e uma regulação negativa de adipocinas anti-inflamatórias, a exemplo da leptina e da adiponectina respectivamente (UNAMUNO et al., 2018). A adiponectina desempenha um papel crucial no metabolismo de glicose e lipídios, na inflamação e estresse oxidativo (GHADGE et al., 2018). A leptina possui múltiplas funções endócrinas, atua regulando o eixo insulina-glicose, a ingestão alimentar e o gasto energético. Na obesidade os níveis de leptina estão elevados o que gera uma situação de resistência a sua ação no hipotálamo, além de um aumento de produção citocinas pró inflamatórias por células imunes (LA CAVA, 2017; YADAV, 2013; ENGIN & ENGIN, 2017).

Sabe-se que a perda de peso induzida cirurgicamente pode modular a resposta e os mediadores inflamatórios em pacientes com obesidade mórbida após cirurgia restritiva gástrica (CHIAPPETTA et al., 2018). Níveis elevados de adiponectina após cirurgia bariátrica estão associados a benefícios metabólicos e a uma maior taxa de remissão de DM2. Por outro lado as concentrações de leptina estão associadas à resistência à insulina e diminuem na proporção da perda de peso alcançada no pós-operatório (UNAMUNO et al., 2019).

Uma vez que a maior prevalência de reganho de peso inicia-se em torno de 18 a 24 meses após a CB, e ainda há poucos dados na literatura sobre o comportamento da leptina e adiponectina após 24 meses, a investigação sobre como se encontra o perfil de adipocinas e perfil glicêmico de indivíduos que apresentaram reganho de peso no PO tardio de cirurgia bariátrica se mostra de suma relevância. A hipótese deste trabalho é que o perfil das adipocinas e o perfil glicêmico de indivíduos no pós-operatório tardio de dois a sete anos incompletos de cirurgia bariátrica pelo método do BGYR se encontra alterado naqueles indivíduos que apresentaram reganho de peso.

2. Revisão Bibliográfica

2.1 Obesidade e Cirurgia Bariátrica

Diagnosticada em âmbito populacional por um índice de massa corporal (IMC) acima de 30 kg/m² (WHO, 1995). Esta doença crônica não transmissível afeta tanto os países

desenvolvidos como os subdesenvolvidos, e apresenta prevalência estimada de 19,8% no Brasil em 2018 e prevalência global estimada de mais 650 milhões de adultos em 2016 (BRASIL, 2019; WHO, 2017). A obesidade é associada a morte prematura e ao desenvolvimento de diversas comorbidades como diabetes mellitus tipo 2, doenças cardiovasculares, alguns tipos de câncer e outras condições patológicas adversas, se configurando um preocupante problema de saúde pública (DI ANGELANTONIO et al., 2016; WILLIAMS et al., 2015).

O tratamento da obesidade é complexo, deve ser realizado de forma multidisciplinar e basear-se na gravidade das complicações associadas. O tratamento inclui modificações no estilo de vida (por meio de mudanças na alimentação, prática de atividades físicas e modificações comportamentais), além de tratamento farmacológico e a cirurgia bariátrica, em casos de obesidade grave (BAYS et al, 2019). A cirurgia bariátrica está associada com a redução de comorbidades e risco de mortalidade, e melhoria de qualidade de vida quando comparada a tratamentos clínicos convencionais nestes pacientes (SJOSTROM, 2013; SCHAUER et al. 2017).

Como critérios para a indicação de cirurgia bariátrica, o indivíduo deve apresentar IMC acima de 40 kg/m² associado ou não com outras comorbidades, ou IMC entre 35 e 40 kg/m² com presença de comorbidades, ou IMC entre 30 e 35 kg/m² associado à comorbidades classificadas como graves pelo médico especialista. É necessário também que o endocrinologista constate que a obesidade não pode ser tratada de forma clínica ou não houve sucesso nas tentativas de tratamento clínico anteriores (SBCBM, 2017).

Em 2016 foram registradas 634.897 cirurgias pelo mundo, a técnica de cirurgia bariátrica mais utilizada é a do Sleeve Gástrico(SG) com prevalência de 340.550. Já no Brasil a prevalência no mesmo ano foi de 114.444, e a técnica mais utilizada foi a de Bypass gástrico em-Y-de-Roux (BGYR) com 77,168 de casos (ANGRISANI *et al.*, 2018).

No BGYR realiza-se a separação do estômago em dois compartimentos, um pequeno pouch gástrico com capacidade de 40-60 ml de volume e um estômago remanescente que não recebe mais os alimentos ingeridos, apenas produz os hormônios e substâncias que auxiliam na digestão por meio de estímulos neuronais. Associadamente, realiza-se um desvio da parte inicial do intestino delgado, o que exclui do trânsito alimentar, o duodeno e parte do jejuno. Essa nova conformação anatômica promove efeitos tanto restritivos como disabsortivos, com

repercussões metabólicas e aumento da liberação de hormônios que estimulam a saciedade e diminuem a fome (ELIAS et al., 2018).

Em relação ao peso pós-operatório, não há uma definição estabelecida para o sucesso ou insucesso da cirurgia bariátrica em longo prazo. Porém, é sugerido que, se o paciente atingir uma perda do excesso de peso superior a 50%, a cirurgia é considerada bem-sucedida (ROBINSON et al., 2014).

Entretanto, essa condição pode não garantir uma adequação em outros parâmetros relacionados à saúde desta população. Por isso, outros critérios como a resolução das comorbidades, redução do IMC abaixo de 35 kg/m², a satisfação pessoal ou uma melhora na qualidade de vida ou na capacidade funcional são, também, sugeridos como parâmetros para avaliar o sucesso cirúrgico (DA CRUZ, et al., 2018; SNYDER, et al., 2009).

É bem documentado o perfil inflamatório de pacientes em até 24 meses após cirurgia bariátrica, com redução de marcadores inflamatórios (como PCR e leptina) e aumento de adiponectina. Esta modificação está associada a perda de peso e adiposidade (FORSYTHE, 2008).

2.2 Obesidade e Adipocinas

A percepção clássica do tecido adiposo como local de armazenamento de ácidos graxos foi substituída nos últimos anos pela noção do tecido adiposo como um órgão endócrino complexo e dinâmico, capaz de produzir um grande número de proteínas bioativas conhecidas como adipocinas, envolvidas em funções biológicas e fisiológicas (UNAMUNO et al., 2018).

As células adiposas, denominadas adipócitos, se comportam de modo diferente nos indivíduos magros e nos obesos. Nos magros, elas promovem a homeostase metabólica; nos obesos, há infiltração de macrófagos, que favorece inflamação local e alteração na produção e secreção de adipocinas como a leptina, a adiponectina, Il-6, MCP-1 e TNF- α (HAJER et al., 2008).

Essas alterações no perfil de secreção de adipocinas devido a disfuncionalidade do tecido adiposo ocorre por uma regulação positiva de adipocinas pró-inflamatórias e uma regulação negativa de adipocinas anti-inflamatórias, a exemplo da leptina e da adiponectina respectivamente (UNAMUNO et al., 2018). A adiponectina desempenha um papel crucial no metabolismo de glicose e lipídios, na inflamação e estresse oxidativo (GHADGE et al.,

2018). Nesse sentido alterações em seus níveis contribuem para a resistência à insulina, obesidade, doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2 (LUO et al., 2016). Ela suprime a diferenciação e a ativação clássica de macrófagos M1, através da regulação negativa de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , MCP-1 e IL-6 em macrófagos. Por outro lado, a adiponectina promove a proliferação de macrófagos M2 e a expressão de marcadores anti-inflamatórios M2, como Arg-1, Mgl-1 e IL-10. Seus efeitos sensibilizadores à insulina se devem através da diminuição do conteúdo de triglicerídeos no fígado e músculo esquelético através da ativação de vias como AMPK e PPAR- α nesses tecidos (YADAV et al., 2013).

A leptina possui múltiplas funções endócrinas, atua como um fator de sinalização entre o tecido adiposo e o sistema nervoso central, regulando a ingestão alimentar, o gasto energético e, conseqüentemente, a massa corporal. Na obesidade seus níveis estão elevados devido à elevada quantidade de tecido adiposo, mas há uma situação de resistência à leptina advinda de bloqueio por hiperestimulação crônica de seu receptor e ativação de vias de feedback negativo (LA CAVA, 2017; YADAV, 2013; ENGIN & ENGIN, 2017). Nessa situação ela atua sobre os linfócitos T, promovendo resposta inflamatória e o aumento de secreção de várias citocinas pró-inflamatórias, incluindo TNF- α , IL-6 e IL-12. Além disso a resistência a sua ação leva a uma desregulação do eixo adipócito-insulina nas células beta pancreáticas resultando em hiperinsulinemia e, de maneira crônica, o diabetes mellito tipo 2 (OSEGBE et al., 2016).

Tanto a leptina quanto a adiponectina têm sido relacionadas a fatores de risco cardiometabólicos. Dentre as mudanças hormonais relacionadas a redução da massa adiposa é visto na literatura uma diminuição significativa nos níveis séricos de leptina e aumento significativo nos níveis séricos de adiponectina nos meses seguintes à operação (ILLÁN-GÓMEZ *et al.*, 2012; DIMITRIADIS et al.; SCHMATZ et al., 2017). Além disso, a razão Adiponectina/Leptina está negativamente correlacionada com proteínas de fase aguda e marcadores de inflamação crônica de baixo grau, como a proteína C-reativa (PCR) em pessoas obesas e magras. Esta razão quando acima de 1,0 pode ser considerada normal, já uma razão abaixo de 0,5 pode indicar um aumento no risco metabólico (com concentrações de adiponectina medidas em ug/ml e níveis de leptina em ng/ml). (FRÜHBECK *et al.*, 2019).

Um estado menos inflamatório é descrito na literatura, tanto após cirurgias puramente restritivas, como bandas gástricas ajustáveis quanto cirurgias metabólicas, como RYGB. Mas há escassez de trabalhos sobre o estado inflamatório no longo prazo após estas cirurgias. A

tabela 1 demonstra o período em que foram avaliados o perfil inflamatório em pacientes bariátricos em diferentes estudos.

Tabela 1: Períodos de avaliação de perfil inflamatório de pacientes bariátricos por diferentes autores.

Autor	Basal	PO (até 3 meses)	PO (6 meses)	PO (12 meses)	PO (24 meses)
Miller, 2011	✓	✓	✓	-	-
Brethauer, 2011	✓	✓	✓	-	-
Netto, 2014	✓	-	✓	-	-
Yadav, 2017	✓	-	✓	✓	-
Kelly, 2016	✓	-	-	✓	-
Haluzikova, 2013	✓	-	✓	✓	✓
Dalmas, 2011	✓	✓	✓	✓	✓

Ao analisar os trabalhos dos autores dispostos na tabela 1 é visto uma diminuição significativa de leptina sérica após a cirurgia bariátrica em comparação ao tempo basal. Nos estudos que se houve um acompanhamento por um período prolongado houveram resultados distintos a respeito da evolução desses valores, por vezes foi observada diminuição gradativa em sua quantidade sérica, porém alguns autores demonstram que os valores se estabilizam. Haluzikova et al. (2013) obtiveram redução dos valores séricos de leptina aos 6 meses, que se estabilizaram aos 12 e 24 meses. Brethauer et al. (2011) demonstraram redução significativa em 3 meses de PO, valor que se manteve aos 6 meses.

Quanto a adiponectina os estudos apresentados na tabela mostraram aumento significativo em seus níveis séricos após a cirurgia e aumento gradual quando se tinha um acompanhamento por um período prolongado. Porém Miller e colaboradores, 2011, obtiveram resultados distintos, com nenhum aumento adicional aparente aos 6 meses mesmo com contínua redução de peso corporal dos participantes.

2.3 Reganho de Peso e adipocinas

Apesar dos promissores resultados metabólicos do tratamento cirúrgico da obesidade, principalmente o bypass gástrico em Y de Roux (BGYR), manter o peso corporal alcançado no pós-operatório tem sido um desafio, especialmente a partir 24 meses após a cirurgia. Existe uma tendência a um aumento gradual no consumo de alimentos após a cirurgia, que quando combinado com um estilo de vida sedentário favorece um balanço energético positivo e, portanto, a recuperação do peso (GIUSTI et al., 2015; MUNDI et al., 2013). Outros fatores também foram associados à recuperação do peso, como tempo de PO, baixa qualidade da dieta e baixa adesão às consultas durante o acompanhamento pós-operatório (DA SILVA et al., 2016; FREIRE et al., 2012).

A estabilização da perda ponderal dos indivíduos que se submeteram a cirurgia geralmente ocorre a partir dos 18 meses de pós-operatório (PO). E maior prevalência de reganho de peso inicia-se em torno de 18 a 24 meses após a CB, podendo resultar em modificações metabólicas e inflamatórias associadas às comorbidades (SHANTAVASINKUL et al., 2016).

Em revisão sistemática, Karmali et al. (2013) identificaram cinco possíveis causas para a recidiva da obesidade após a cirurgia bariátrica: alterações endócrino/metabólicas, fatores cirúrgicos/anatômicos, não conformidade nutricional, problemas de saúde mental e o sedentarismo. Bastos et al. (2013), e Cooper et al. (2015), verificaram que a recidiva de obesidade ocorreu em cerca de 25 a 35% dos indivíduos entre 2-5 anos de pós-operatório bariátrico. Magro et al. (2008) encontraram uma prevalência de 50% de recidiva da obesidade em pacientes bariátricos após 5 anos de acompanhamento.

Há uma relação positiva entre leptina e obesidade, onde as concentrações elevadas de gordura nas células adiposas causam o aumento na secreção da leptina no sistema circulatório. Assim, há um maior estímulo para que o hipotálamo diminua a fome e aumente o metabolismo de repouso. Em pessoas obesas, as concentrações séricas de leptina são altas, a fim de reduzir o apetite e aumentar o metabolismo de repouso das mesmas, porém, acredita-se que os obesos são resistentes à leptina apresentando hiperleptinemia (CAMPOS, 2011). Acerca da relação leptina e insulina, sabe-se que os níveis de leptina séricos estão associadas com o grau de gordura, sendo que a insulina tem papel importante na regulação da expressão da leptina. A insulina aumenta a expressão do mRNA da leptina, enquanto a leptina reduz a secreção de insulina no pâncreas e a sua habilidade de regular a utilização da glicose (resistência à insulina). Isto estabelece um mecanismo de feedback negativo entre

insulina e leptina, e existe ainda relação semelhante entre leptina e cortisol (GUIMARÃES et al., 2007). Segundo Guimarães et al. (2007), estudos com ratos relatam que a concentração fisiológica da leptina inibe a secreção de insulina, e esse efeito parece ser mediado indiretamente pelo sistema nervoso central. Tanto a deficiência quanto a resistência à leptina em ratos obesos estão acompanhadas de severa resistência insulínica.

Diferente da leptina, a concentração da adiponectina é inversamente associada com a quantidade de tecido adiposo, mesmo ela tendo um efeito anorexígeno similar ao da leptina. A adiponectina age melhorando a sensibilidade insulínica e aumenta a captação de glicose. (HOFFSTEDT et al., 2004). Assim, baixas concentrações sanguíneas desse hormônio têm sido inversamente associadas com obesidade, resistência à insulina e diabetes tipo 2 em humanos e em animais. Da mesma forma, altos níveis sanguíneos de adiponectina têm sido relacionados positivamente com melhoras na sensibilidade à insulina e pela expressão de pelo menos dois de seus receptores da membrana celular: AdipoR1 e AdipoR2, visto que indivíduos obesos tendem a apresentar níveis elevados do receptor AdipoR1, como forma compensatória aos reduzidos níveis de adiponectina sérica, comparados com pessoas eutróficas (BLÜHER et al., 2006).

3. JUSTIFICATIVA

Ainda há poucos dados na literatura sobre o comportamento da leptina e adiponectina séricos após 24 meses de cirurgia bariátrica, e se o reganho de peso pode modificar estes marcadores assim como levar a alterações no perfil glicêmico, e compõem um quadro complexo para o entendimento desta temática. A hipótese deste trabalho é que o perfil de adipocinas e o perfil glicêmico de indivíduos no pós-operatório tardio de dois a sete anos incompletos de cirurgia bariátrica pelo método do BGYR se encontram alterado naqueles indivíduos que apresentaram reganho de peso.

4. OBJETIVOS

4.1 Geral

Investigar a associação entre o efeito do reganho de peso sobre as concentrações séricas de leptina, adiponectina e perfil glicêmico em indivíduos no pós-operatório tardio de cirurgia bariátrica.

4.2 Específicos

Analisar o perfil sócio-demográfico, composição corporal, adipocinas e perfil glicêmico entre os grupos com e sem ganho de peso;

Avaliar a associação entre as concentrações séricas de leptina, adiponectina e perfil glicêmico e ganho de peso.

5. METODOLOGIA

5.1. Tipo de estudo

Estudo observacional, analítico, do tipo transversal. O estudo foi realizado a partir dos dados coletados nos anos de 2017 a 2019, do projeto matriz “Efeitos da suplementação proteica e do treinamento resistido sobre o estado nutricional, metabólico e fatores associados em pacientes bariátricos no pós-operatório tardio: Ensaio clínico randomizado”.

5.2 Aspectos Éticos

O projeto matriz possui aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Saúde da Universidade de Brasília (UnB) de acordo com o parecer substanciado 2.052.734. Após ciência e concordância com o projeto, todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), de acordo com a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

5.3. Amostra do estudo

Foram incluídos no estudo indivíduos adultos (n=42) que realizaram cirurgia bariátrica pelo método bypass gástrico em Y de roux (BGYR) de 2 anos a 7 anos incompletos, de ambos os sexos, com idade entre 18 e 60 anos, residentes no Distrito Federal e entorno.

Os critérios de exclusão do estudo foram indivíduos portadores de *Diabetes Mellitus*, insuficiência cardíaca, doença tireoidiana descompensada, doença maligna ou consumptiva, transtornos psiquiátricos, em uso de medicamentos como psicotrópicos, corticóides, terapia hormonal ou medicação para emagrecimento. Também foram excluídos pacientes amputados ou gestantes, além daqueles que estavam fazendo uso regular de suplemento proteico há menos de 2 meses.

5.4. Captação de Voluntários

Os voluntários foram captados e convidados a participar do estudo a partir do chamamento que consistiu na divulgação do projeto por meio de mídias sociais, divulgação em hospitais, clínicas especializadas em cirurgia bariátrica e universidades.

5.4. PROTOCOLO DE ESTUDO

5.4.1 Questionário Sócio-demográfico

Foi realizado um questionário sócio-demográfico para a coleta de dados e melhor conhecimento do perfil dos participantes. Os voluntários foram informados que todas as informações fornecidas seriam utilizadas unicamente em caráter de pesquisa e que sua confidencialidade seria mantida, sendo sua identificação apresentada em forma de código.

5.4.2 Antropometria

O peso dos voluntários foi aferido por bioimpedância multifrequencial (InBody 720, precisão de 100g, capacidade de 250kg), com os voluntários em jejum de 8 horas, após terem urinado e com roupas leves, sem a presença de objetos e metais.

A altura foi aferida com estadiômetro portátil (Sanny portátil de 200cm e precisão 0,5cm), com os indivíduos em pé, com os pés juntos, calcanhares, glúteos e ombros encostados na parede e com a cabeça posicionada com o plano de Frankfurt.

O IMC foi calculado a partir da razão entre o peso (kg) e a altura ao quadrado (m), sendo classificado de acordo com a Organização Mundial da Saúde, onde considera-se baixo peso quando o IMC é $<18,5 \text{ kg/m}^2$, eutrofia quando está entre $18,5$ e $24,9 \text{ kg/m}^2$, sobrepeso quando 25 a $29,9 \text{ kg/m}^2$, obesidade grau I quando o IMC está entre 30 e $34,9 \text{ kg/m}^2$, obesidade grau II quando o mesmo se encontra entre 35 e $35,9 \text{ kg/m}^2$ e obesidade grau III quando o IMC é igual ou maior 40 kg/m^2 (WHO, 1995).

5.4.3. AVALIAÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL

A gordura total e massa magra foram avaliadas por meio da técnica de impedância bioelétrica. Na qual fora utilizado o analisador de composição corporal multifrequencial InBody modelo 720. Os participantes seguiram o protocolo de estar com roupas leves, em jejum absoluto de 2 horas, urinar antes do exame, não ter feito exercício físico no dia do exame, retirar adornos metálicos e as mulheres não poderiam estar no período menstrual.

Com os pés descalços sobre a plataforma do aparelho e seu peso igualmente distribuído pelas pernas.

5.4.4 Estimativa de reganho de peso

Conforme o SBCBM (2015), o reganho de peso foi definido como ganho ponderal superior a 10% do menor peso obtido no pós-operatório. A informação do menor peso alcançado no pós-operatório foi obtida a partir de questionário aplicado na pesquisa, onde os participantes informaram qual o menor peso que eles obtiveram no PO e em quantos meses após a cirurgia bariátrica eles chegaram ao peso em questão. Se o peso atual do participante for superior a 10% de seu menor peso obtido no PO, ele é considerado como do grupo de reganho de peso.

5.4.5. Sucesso Pós-operatório

O percentual de perda do excesso de peso após cirurgia (%PEP) foi estimado considerando o peso ideal referente ao IMC de 25 Kg/m², utilizando a seguinte equação: $\%PEP = \frac{\text{Peso atual (kg)} - \text{Peso ideal (kg)}}{\text{Excesso de peso (kg)}} \times 100$. As pessoas que apresentaram %PEP de, no mínimo, 50% no dia da coleta atenderam ao critério de sucesso cirúrgico.

5.4.6 Análises Laboratoriais

Foram coletados, por profissionais capacitados, 10mL de sangue de cada participante, após jejum prévio de 12 horas, no momento da avaliação. O sangue foi identificado segundo os códigos dos voluntários, nome do projeto, e data da coleta do material. A coleta das amostras foi realizada em laboratório parceiro em tubo de ensaio contendo EDTA, onde o soro foi separado do sangue coagulado por meio de centrifugação a 1.500 rpm e armazenado até ser transportado para freezer à -80°C no Laboratório de Nutrição Clínica da Faculdade de Saúde da UnB. Os marcadores inflamatórios adiponectina e leptina foram dosados no Laboratório de Imunologia e Inflamação do Instituto de Biologia da UnB, por meio do kit ELISA sanduíche do fornecedor R&D Systems: sensibilidade de leptina: 7,8 pg/ml; sensibilidade da adiponectina: 0,891 ng/ml.

Este ensaio emprega a técnica quantitativa de ensaio imunoenzimático em sanduíche. Um anticorpo monoclonal específico para o hormônio (adiponectina ou leptina) em questão

foi pré-revestido em uma microplaca. Padrões e amostras são pipetados nos poços e qualquer quantidade do hormônio presente é ligada pelo anticorpo imobilizado. Após a lavagem de quaisquer substâncias não ligadas, um anticorpo monoclonal ligado à enzima específico para o domínio globular do hormônio é adicionado aos poços. Após uma lavagem para remover qualquer reagente enzimático não ligado, uma solução de substrato é adicionada aos poços e a cor desenvolve-se proporcionalmente à quantidade do hormônio ligada no passo inicial. O desenvolvimento da cor é interrompido e a intensidade da cor é medida.

Os marcador inflamatório PCR foi dosado por laboratório parceiro pelo método de Imunoturbidimetria intensificado com partículas de látex. Método em que o anticorpo anti-proteínas C-reativa humana que reveste as partículas de látex reage com a PCR presente na amostra, formam-se imunocomplexos que provocam a aglutinação e induzem uma turbidez, medida por espectrofotometria a 540 nm. Essa turbidez é diretamente proporcional à concentração da Proteínas C Reativa da amostra.

O exame bioquímico de glicemia foi realizado a partir de amostra de sangue e da utilização do método enzimático Hexokinase. Já a mensuração de insulina basal foi realizada pelo método de quimioluminescência a partir da amostra de soro obtida. Ambos em laboratório parceiro. Os valores de HOMA-IR foram definidos a partir dos valores de insulina e glicemia, utilizando para isso a seguinte fórmula matemática: $Glicemia \text{ (mMol)} \times Insulina \text{ (}\mu\text{U/mL)} + 22,5$

5.5 Análise Estatística

Os valores para variáveis numéricas foram apresentados como média \pm desvio padrão e as variáveis categóricas foram apresentadas como percentuais e números absolutos. O teste-T de Student de amostras independentes foi aplicado às variáveis numéricas, já para as variáveis categóricas foi utilizado o teste Qui-quadrado de Pearson. Foi realizada a correlação de Spearman para avaliação de algumas variáveis sócio demográficas devido a distribuição anormal da amostra. Todas as análises foram realizadas utilizando o pacote estatístico SPSS 24,0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

6. RESULTADOS

Foram analisados 42 indivíduos, sendo 39 do sexo feminino (92,9%), com idade média de 38,4±7,8. A frequência de reganho de peso nesta população foi de 42,8%. As características sobre perfil sociodemográfico, dados de cirurgia, perfil antropométrico, níveis séricos de adipocinas e perfil glicêmico, estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2. Perfil sociodemográfico, dados de cirurgia, perfil antropométrico, níveis séricos de adipocinas e perfil glicêmico de pessoas submetidas ao Bypass gástrico em Y-de-Roux entre 2 e 7 anos. Brasília, DF, 2019.

Classificação de reganho de peso	Com reganho⁴ (n=18)	Sem reganho⁵ (n=24)	Total (n=42)	p
Idade, média± DP	38,7±7,8	42,8±9,2	41,0±8,6	0,138 ¹
Sexo %, (n)				0,387 ²
Mulheres	88,9 (16)	95,8 (23)	92,9 (39)	
Homens	11,1 (2)	4,2 (1)	7,1 (3)	
Escolaridade %, (n)				0,076 ²
Até 12 anos	11,1 (2)	16,7 (4)	14,2 (6)	
Mais de 12 anos	77,8 (14)	70,8 (17)	73,8 (31)	
Classificação IMC %, (n)				0,018²
Eutrofico	5,6 (1)	29,2 (7)	19,0 (8)	
Sobrepeso	33,3 (6)	54,2 (13)	45,2 (19)	
Obesidade 1	33,3 (6)	16,7 (4)	23,8 (10)	
Obesidade 2	22,2 (4)	-	9,5 (4)	
Obesidade 3	5,6 (1)	-	2,4 (1)	

Tempo de PO, %, (n)				0,591 ¹
Menor que 4 anos	50 (9)	41,7 (10)	45,2 (19)	
Maior que 4 anos	50 (9)	58,3 (14)	54,8 (23)	
Renda familiar, %, (n)				0,754 ²
1 a 5 SM	58,8 (10)	58,3 (14)	57,1 (24)	
5 a 10 SM	35,3 (6)	29,2 (7)	31,0 (13)	
Acima de 10 SM	5,9 (1)	12,5 (3)	9,5 (4)	
Ultimo peso PréOp, média± DP	114,8±22,1	108,4±19,2	111±20,5	0,324 ¹
Menor peso PO, média± DP	73,1±15,0	68,6±11,3	70,52±13,0	0,277 ¹
%PEP	62,0±23,8	83,0±14,8	74,0±21,7	<0,001¹
% Gordura Corporal, média± DP	41,3±7,3	35,3±5,9	37,9±7,1	0,006¹
Massa livre de gordura (kg), média± DP	49,4±7,3	46,5±7,8	47,7±7,7	0,222 ¹
Adiponectina ug/mL, média± DP	6,4±1,1	6,4±0,9	6,41±1,0	0,994 ¹
Leptina ng/mL, média± DP	2,5±1,6	2,9±1,5	2,75±1,5	0,492 ¹
Glicose mg/mL, média± DP	85,11±6,30	85,0±6,43	85,04±6,31	0,616 ¹
Insulina uUI/mL, média± DP	8,6±3,6	5,5±2,6	6,8±3,4	0,003¹
HOMA-IR	1,8±0,8	1,1±0,4	1,4±0,7	0,002³

¹ Teste-t de Student; ² Qui-quadrado de Pearson; ³ Mann-Whitney

Em relação a classificação quanto ao IMC é visto que o sobrepeso predominou no grupo dos sem ganho (54,2%), sem presença de indivíduos classificados com obesidade grau 2 e grau 3. Enquanto que no grupo com ganho houve maior prevalência de sobrepeso e obesidade (33,3% e 33,3%, respectivamente) com presença de obesidade grau 2 e grau 3 neste grupo (22,2% e 5,6%, respectivamente), confirmando a distribuição dos indivíduos segundo a presença de ganho de peso ($p=0,018$).

Os resultados quanto ao percentual de gordura mostraram que a adiposidade também aumenta com o ganho de peso ($p=0,006$). Além disso o valor médio do %PEP é menor em indivíduos que apresentaram ganho ($0<0,001$).

De acordo com os resultados de perfil glicêmico, verificamos que tanto a insulina ($p=0,003$), quanto o HOMA-IR ($p=0,002$) apresentaram valores aumentados com o ganho de peso.

A partir dos resultados obtidos no presente estudo, foram avaliadas as possíveis correlações entre os parâmetros de adipocinas e de metabolismo glicídico com o reganho de peso e % de gordura corporal (%GC)(Tabela 3).

Tabela 3. Correlação entre reganho de peso, % gordura corporal e adiponectina e leptina, glicemia, insulina e HOMA-IR.

	Reganho de peso		%Gordura Corporal	
	r ¹	p	r ¹	p
Leptina	-0,057	0,719	-0,320	0,842
Adiponectina	0,018	0,908	0,123	0,438
Glicose	0,500	0,758	0,730	0,653
Insulina	0,538	<0,001	0,428	0,006
HOMA-IR²	0,583	<0,001	0,434	0,005

¹ Correlação de Pearson; ² Correlação de Spearman

Ao correlacionarmos as adipocinas com os dados de reganho de peso e %GC, não foram encontrados correlações significativas. Bem como ao analisarmos a glicose, onde não foi verificada correlação com os mesmo parâmetros. Observamos, porém, que a insulina se correlacionou com o reganho de peso e %GC ($r= 0,538$ e $p<0,001$) e que, de forma similar, o HOMA-IR se correlacionou com o reganho de peso e %GC ($r= 0,583$ e $p<0,001$).

7. DISCUSSÃO

No presente estudo, a frequência de reganho de peso foi de 42,8%, dado compatível com estudos como o Roslin e colaboradores que demonstraram prevalência de 31% em paciente com média de 5 anos de cirurgia. Em estudos em que o acompanhamento ocorreu entre 5 a 10 anos a recuperação de peso foi em até 50% dos pacientes (BROLIN et al., 2007; MAGRO et al., 2008).

No presente estudo, a população estudada apresentava idade média de 38,4 anos, além de maior prevalência do sexo feminino, obtendo índice de 92,9 %, dado este compatível com estudos semelhantes. É discutido por Fuchs et al. (2014) que este resultado seja pelas mulheres terem maior insatisfação com sua imagem corporal em relação aos homens, sendo que estes últimos também são menos propensos a procurar a assistência médica.

Estudos sugerem que o tempo de PO associa-se de maneira positiva com a recuperação de peso corporal, de tal forma ele se caracteriza como um fator importante associado à recuperação do peso (DA SILVA, 2016; FREIRE et al., 2012). Contudo não foi verificado neste estudo associação estatisticamente significante com o reganho de peso. Possível explicação seria a alta variabilidade no modo como o reganho de peso é definido o que dificulta a comparação entre estudos (KARMALI et al., 2013), como também o pequeno número de indivíduos analisados.

Em relação ao sucesso cirúrgico, foi verificado que neste estudo, a %PEP foi de 74,0%, valor próximo aos encontrados em outros estudos, com pacientes com 2 anos de cirurgia, que variam de 73% a 81,5% Awad et al. (2007); Blume et al. (2012). Além disso, houve também associação entre o reganho e %PEP, indicando que os indivíduos que obtiveram menor sucesso cirúrgico obtiveram maior recidiva de peso.

Em se tratando da adiposidade, os indivíduos estudados apresentavam %GC médio de 37,9%, dados compatíveis com a literatura. SKOGAR et al., (2017) demonstram valores de 42,4% em indivíduos com mais de 2 anos de cirurgia. A %GC foi associada positivamente com o reganho de peso, o que foi um resultado esperado visto que o ganho de peso e o acúmulo de depósitos de gordura

Maior perda de massa livre de gordura (MLG) após a cirurgia é fator de risco para reganho de peso (CAREY et al., 2006; DE AQUINO et al., 2012). Uma hipótese é que a redução da MLG durante a perda de peso tem um impacto negativo sobre o gasto energético basal GER, reduzindo a eficiência energética. Entretanto, no presente estudo não houve associação entre MLG e reganho de peso.

Apesar dos mecanismos relacionados a expansão do tecido adiposo e alterações de sua resposta endócrina e imune, em que é favorecida a secreção de leptina e inibida a secreção de adiponectina, no presente estudo leptina e adiponectina não apresentaram associação significativa com reganho de peso como também não houve correlação significativa com o reganho de peso e %GC. Isso pode ser justificado pelo baixo n amostral

obtido neste estudo. Assim, futuras análises serão feitas para com o intuito de reavaliar e confirmar estes resultados.

No presente estudo, observamos também que os indivíduos que possuem ganho de peso apresentaram alteração no metabolismo de carboidratos, evidenciando a influência direta do excesso de peso sobre insulina, resistência a insulina, e morbidades associadas. De acordo com os resultados observados foi visto que a insulina e o HOMA-IR se correlacionaram positivamente com o ganho de peso e %GC, contudo a glicemia não se correlacionou significativamente. De fato, o firme controle homeostático da glicose é assegurado por um sistema regulatório bioquímico e hormonal rápido e eficiente, de forma que estudos (GASTALDELLI et al., 2004; GODSLAND et al., 2004) evidenciaram que alterações na secreção e sensibilidade da insulina já estão presentes quando a glicemia de jejum ainda está dentro da faixa dos valores de referência. Por tanto a insulina e o HOMA-IR parecem ser marcadores mais sensíveis que a glicemia de jejum no monitoramento de alterações no metabolismo de carboidratos.

Os mecanismos que ligam a inflamação à resistência à insulina não são elucidados de maneira completa. Os dados existentes apoiam o conceito de que a relação temporal entre inflamação crônica e resistência à insulina é bidirecional (CHEN et al., 2018). Em animais experimentais a resistência à insulina pode causar inflamação através da produção de MCP-1, que promove inflamação através do recrutamento de monócitos e ativação de macrófagos pró-inflamatórios (SHIMOBAYASHI et al., 2018). Estes mecanismos sugerem que os indivíduos com ganho de peso estudados podem estar em um processo de representar fenótipo pró inflamatório, por esses mecanismos e pelos mecanismos clássicos vistos com o acúmulo de gordura visceral, o que pode desencadear em recidiva de comorbidades que antes entraram em recessão.

Devido à complexa regulação entre as alterações hormonais e a composição corporal, é importante a avaliação do equilíbrio entre a adipocina anti-inflamatória, adiponectina e sua contraparte inflamatória, leptina, e suas ações sobre a manutenção e o ganho de peso em pacientes no pós-operatório de cirurgia bariátrica. Níveis adequados das adipocinas leptina e adiponectina estão associados ao melhor controle no metabolismo dos carboidratos e à melhora nos parâmetros séricos de insulina, com efeitos benéficos para a remissão do Diabetes Mellitus tipo 2 (UNAMUNO et al., 2019). A resistência à insulina apresentada no

grupo reganho de peso pode ser de grande importância na determinação do reganho de peso e de gordura no pós-operatório tardio de CB.

O pequeno número amostral obtido nesta amostra acaba por diminuir a sua robustez dos dados e seu poder estatístico, resultando em uma possível insuficiência para encontrar diferenças significativas nos parâmetros analisados. Por fim, este trabalho não levou em conta as potenciais influências da dieta e da atividade física nos biomarcadores como também não dosou outros marcadores inflamatórios, o que pode ter mascarado outros resultados. Entretanto, ainda não há dados na literatura sobre as concentrações séricas de adipocinas e perfil glicêmico e sua associação com o reganho de peso em pacientes no pós-operatório tardio de CB. Como a obesidade é considerada uma doença inflamatória, este trabalho apresenta contribuições relevantes para o melhor entendimento sobre as adipocinas e os efeitos da modificação do peso ao longo do tempo neste perfil de pacientes.

8. CONCLUSÃO

Na amostra estudada os indivíduos que obtiveram reganho de peso apresentaram menor %PEP, maior IMC, %GC, insulina e HOMA-IR, entretanto não houveram diferença entre as adipocinas entre os grupos estudados, assim como não houveram correlações significativas de leptina e adiponectina com reganho de peso. Insulina e HOMA-IR apresentaram associação positiva com reganho de peso e % GC, reforçando que a obesidade é uma doença crônica e progressiva, e que requer tratamento específico e monitoramento contínuo.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANGRISANI, Luigi *et al.* IFSO Worldwide survey 2016: primary, endoluminal, and revisional procedures. **Obesity surgery**, p. 1-12, 2018.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE DA SÍNDROME METABÓLICA (ABESO). Diretrizes brasileiras de obesidade. 4ª Ed. ABESO. São Paulo, 2016.

AWAD, William et al. Experiencia de 10 años con el bypass gástrico. **Revista chilena de cirugía**, v. 59, n. 6, p. 443-447, 2007.

BASTOS, Emanuelle Cristina Lins *et al.* Determinants of weight regain after bariatric surgery. **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)**, v. 26, p. 26-32, 2013.

BLUME, Carina Andriatta et al. Nutritional profile of patients before and after Roux-en-Y gastric bypass: 3-year follow-up. **Obesity surgery**, v. 22, n. 11, p. 1676-1685, 2012.

BLÜHER, M. et al. Circulating adiponectin and expression of adiponectin receptors in human skeletal muscle: associations with metabolic parameters and insulin resistance and regulation by physical training. **Journal of Clinical Endocrinology Metabolism**, Springfield, v. 91, n. 6, p. 2310-2316, jun. 2006.

BOCHUD, Murielle et al. Association between C-reactive protein and adiposity in women. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 94, n. 10, p. 3969-3977, 2009.

BRASIL, Vigitel et al. Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. **Brasília: Ministério da Saúde**, 2019.

BRETHAUER, Stacy A. et al. Early effects of gastric bypass on endothelial function, inflammation, and cardiovascular risk in obese patients. **Surgical endoscopy**, v. 25, n. 8, p. 2650-2659, 2011.

BROLIN, Robert E. Weight gain after short-and long-limb gastric bypass in patients followed for longer than 10 years. **Annals of surgery**, v. 246, n. 1, p. 163, 2007.

CAMPOS, M. A. Musculação: Diabéticos, osteoporóticos, idosos, crianças, obesos. **Sprint: Rio de Janeiro**, 2011, 5ª Ed

CAREY, Daniel Gene; PLIEGO, German J.; RAYMOND, Robert L. Body composition and metabolic changes following bariatric surgery: effects on fat mass, lean mass and basal metabolic rate: six months to one-year follow-up. **Obesity surgery**, v. 16, n. 12, p. 1602-1608, 2006;

CHEN, Li et al. Mechanisms linking inflammation to insulin resistance. **International journal of endocrinology**, v. 2015, 2015.

CHIAPPETTA, Sonja *et al.* The Impact of Obesity and Metabolic Surgery on Chronic Inflammation. **Obesity surgery**, p. 1-13, 2018.

CHRISTENSEN, Monika HE et al. Inflammatory markers, the tryptophan-kynurenine pathway, and vitamin B status after bariatric surgery. **PloS one**, v. 13, n. 2, p. e0192169, 2018.

COOPER, Timothy C. *et al.* Trends in weight regain following Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) bariatric surgery. **Obesity surgery**, v. 25, n. 8, p. 1474-1481, 2015.

DA CRUZ, Magda Rosa Ramos et al. Predictors of success in bariatric surgery: the role of BMI and pre-operative comorbidities. **Obesity surgery**, v. 28, n. 5, p. 1335-1341, 2018.

DALMAS, Elise et al. Variations in circulating inflammatory factors are related to changes in calorie and carbohydrate intakes early in the course of surgery-induced weight reduction. **The American journal of clinical nutrition**, v. 94, n. 2, p. 450-458, 2011.

DA SILVA, Fernanda Bassan Lopes; GOMES, Daniela Lopes; DE CARVALHO, Kênia Mara Baiocchi. Poor diet quality and postoperative time are independent risk factors for weight regain after Roux-en-Y gastric bypass. **Nutrition**, v. 32, n. 11-12, p. 1250-1253, 2016.

DE AQUINO, Luana Azevedo et al. Bariatric surgery: impact on body composition after Roux-en-Y gastric bypass. **Obesity surgery**, v. 22, n. 2, p. 195-200, 2012

DI ANGELANTONIO, Emanuele et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. **The Lancet**, v. 388, n. 10046, p. 776-786, 2016.

DIMITRIADIS, Efstathios et al. Alterations in gut hormones after laparoscopic sleeve gastrectomy: a prospective clinical and laboratory investigational study. **Annals of surgery**, v. 257, n. 4, p. 647-654, 2013.

ENGIN, Ayse Basak; ENGIN, Atilla (Ed.). **Obesity and Lipotoxicity**. Springer, 2017.

FORSYTHE, L. Kirsty *et al.* Obesity and inflammation: the effects of weight loss. **Nutrition research reviews**, v. 21, n. 2, p. 117-133, 2008.

FREIRE, Rachel Horta et al. Food quality, physical activity, and nutritional follow-up as determinant of weight regain after Roux-en-Y gastric bypass. **Nutrition**, v. 28, n. 1, p. 53-58, 2012.

FRÜHBECK, Gema et al. Adiponectin-leptin Ratio is a Functional Biomarker of Adipose Tissue Inflammation. **Nutrients**, v. 11, n. 2, p. 454, 2019.

FRÜHBECK, Gema; KIORTSIS, Dimitrios N.; CATALÁN, Victoria. Precision medicine: diagnosis and management of obesity. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 6, n. 3, p. 164-166, 2018.

FUCHS, Hans F. et al. Benefits of bariatric surgery do not reach obese men. **Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques**, v. 25, n. 3, p. 196-201, 2015.

GASTALDELLI, A. et al. Beta-cell dysfunction and glucose intolerance: results from the San Antonio metabolism (SAM) study. **Diabetologia**, v. 47, n. 1, p. 31-39, 2004.

GHADGE, Abhijit A.; KHAIRE, Amrita A.; KUVALEKAR, Aniket A. Adiponectin: A potential therapeutic target for metabolic syndrome. **Cytokine & growth factor reviews**, v. 39, p. 151-158, 2018.

GISSEY, Lidia Castagneto et al. 10-year follow-up after laparoscopic sleeve gastrectomy: Outcomes in a monocentric series. **Surgery for Obesity and Related Diseases**, 2018.

GIUSTI, Vittorio et al. Energy and macronutrient intake after gastric bypass for morbid obesity: a 3-y observational study focused on protein consumption. **The American journal of clinical nutrition**, v. 103, n. 1, p. 18-24, 2015.

GODSLAND, I. F.; JEFFS, J. A. R.; JOHNSTON, D. G. Loss of beta cell function as fasting glucose increases in the non-diabetic range. **Diabetologia**, v. 47, n. 7, p. 1157-1166, 2004.

GUIMARÃES, D.E.D. et al. Adipocitocinas: uma nova visão do tecido adiposo. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 20, n. 5, p.549-559, set./out. 2007.

HAJER, Gideon R.; VAN HAEFTEN, Timon W.; VISSEREN, Frank LJ. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. **European heart journal**, v. 29, n. 24, p. 2959-2971, 2008.

HALUZIKOVA, D. et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy differentially affects serum concentrations of FGF-19 and FGF-21 in morbidly obese subjects. **Obesity**, v. 21, n. 7, p. 1335-1342, 2013.

HOFFSTEDT, J. et al. Adipose tissue adiponectin production and adiponectin serum concentration in human obesity and insulin resistance. **Journal of Clinical Endocrinology Metabolism**, Springfield, v. 89, n. 3, p. 1391-1396, mar. 2004

ILLÁN-GÓMEZ, Fátima *et al.* Obesity and inflammation: change in adiponectin, C-reactive protein, tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6 after bariatric surgery. **Obesity surgery**, v. 22, n. 6, p. 950-955, 2012.

KARMALI, Shahzeer et al. Weight recidivism post-bariatric surgery: a systematic review. **Obesity surgery**, v. 23, n. 11, p. 1922-1933, 2013.

KELLY, Aaron S. et al. Changes in inflammation, oxidative stress and adipokines following bariatric surgery among adolescents with severe obesity. **International journal of obesity**, v. 40, n. 2, p. 275, 2016.

LA CAVA, Antonio. Leptin in inflammation and autoimmunity. **Cytokine**, v. 98, p. 51-58, 2017.

LE ROUX, Carel W. et al. Gut hormone profiles following bariatric surgery favor an anorectic state, facilitate weight loss, and improve metabolic parameters. **Annals of surgery**, v. 243, n. 1, p. 108, 2006.

LUO, Yan; LIU, Meilian. Adiponectin: a versatile player of innate immunity. **Journal of molecular cell biology**, v. 8, n. 2, p. 120-128, 2016.

MAGRO, Daniéla Oliveira *et al.* Long-term weight regain after gastric bypass: a 5-year prospective study. **Obesity surgery**, v. 18, n. 6, p. 648-651, 2008.

MIGLIORE, Renato et al. Impact of bariatric surgery on the inflammatory state based on cpr value. **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)**, v. 31, n. 4, 2018.

MILLER, Gary D.; NICKLAS, Barbara J.; FERNANDEZ, Adolfo. Serial changes in inflammatory biomarkers after Roux-en-Y gastric bypass surgery. **Surgery for Obesity and Related Diseases**, v. 7, n. 5, p. 618-624, 2011.

MONACO-FERREIRA, Daniela Vicinansa; LEANDRO-MERHI, Vânia Aparecida. Weight regain 10 years after Roux-en-Y gastric bypass. **Obesity surgery**, v. 27, n. 5, p. 1137-1144, 2017.

MORA, Samia et al. Association of physical activity and body mass index with novel and traditional cardiovascular biomarkers in women. **Jama**, v. 295, n. 12, p. 1412-1419, 2006.

MUNDI, Manpreet S. et al. Moderate physical activity as predictor of weight loss after bariatric surgery. **Obesity surgery**, v. 23, n. 10, p. 1645-1649, 2013.

NETTO, Bárbara Dal Molin et al. Roux-en-Y gastric bypass decreases pro-inflammatory and thrombotic biomarkers in individuals with extreme obesity. **Obesity surgery**, v. 25, n. 6, p. 1010-1018, 2015.

OLIVEIRA, Cleiton da Silva et al. Impact of Roux-en-Y gastric bypass on lipid and inflammatory profiles. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 42, n. 5, p. 305-310, 2015.

OSEGBE, Ifeyinwa; OKPARA, Henry; AZINGE, Elaine. Relationship between serum leptin and insulin resistance among obese Nigerian women. **Annals of African medicine**, v. 15, n. 1, p. 14, 2016.

RIDKER, Paul M. High-sensitivity C-reactive protein as a predictor of all-cause mortality: implications for research and patient care. 2008.

ROBINSON, Athena H. et al. What variables are associated with successful weight loss outcomes for bariatric surgery after 1 year?. **Surgery for Obesity and Related Diseases**, v. 10, n. 4, p. 697-704, 2014.

SBCBM - Sociedade brasileira de cirurgia bariátrica e metabólica. **Tratamentos para obesidade**, 2017.

SCHMATZ, Roberta et al. Evaluation of the biochemical, inflammatory and oxidative profile of obese patients given clinical treatment and bariatric surgery. **Clinica Chimica Acta**, v. 465, p. 72-79, 2017.

SHANTAVASINKUL, Prapimporn Chattranukulchai et al. Predictors of weight regain in patients who underwent Roux-en-Y gastric bypass surgery. **Surgery for Obesity and Related Diseases**, v. 12, n. 9, p. 1640-1645, 2016.

SHIMOBAYASHI, Mitsugu et al. Insulin resistance causes inflammation in adipose tissue. **The Journal of clinical investigation**, v. 128, n. 4, p. 1538-1550, 2018.

SNYDER, Brad et al. Comparison of those who succeed in losing significant excessive weight after bariatric surgery and those who fail. **Surgical endoscopy**, v. 23, n. 10, p. 2302, 2009.

SPROSTON, Nicola R.; ASHWORTH, Jason J. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. **Frontiers in immunology**, v. 9, p. 754, 2018.

TRAYHURN, Paul; WOOD, I. Stuart. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. **British journal of nutrition**, v. 92, n. 3, p. 347-355, 2004.

UNAMUNO, Xabier et al. Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity. *European journal of clinical investigation*, v. 48, n. 9, p. e12997, 2018.

UNAMUNO, Xabier et al. Increase of the Adiponectin/Leptin Ratio in Patients with Obesity and Type 2 Diabetes after Roux-en-Y Gastric Bypass. **Nutrients**, v. 11, n. 9, p. 2069, 2019.

VENDRELL, Joan et al. Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationships in obesity. **Obesity research**, v. 12, n. 6, p. 962-971, 2004

WILLIAMS, Ellen P. et al. Overweight and obesity: prevalence, consequences, and causes of a growing public health problem. **Current obesity reports**, v. 4, n. 3, p. 363-370, 2015.

World Health Organization (WHO). Physical status: the use and interpretation of anthropometry - Report of a WHO expert committee. Geneva: WHO, 1995, p. 328.

World Health Organization (WHO). WHO Media Centre. Obesity and overweight: fact sheet, 2017.

YADAV, Amita *et al.* Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. **Clinica Chimica Acta**, v. 417, p. 80-84, 2013.

YADAV, Rahul *et al.* Effect of Roux-en-Y bariatric surgery on lipoproteins, insulin resistance, and systemic and vascular inflammation in obesity and diabetes. **Frontiers in immunology**, v. 8, p. 1512, 2017.