

Sophia Helena Camargos Moreira

**PREDITORES DA RESPOSTA DE PERDA DE PESO APÓS CIRURGIA DE
DERIVAÇÃO GÁSTRICA EM Y-DE-ROUX: um estudo retrospectivo**

Universidade Federal de Minas Gerais - Escola de Enfermagem

Belo Horizonte

2022

Sophia Helena Camargos Moreira

**PREDITORES DA RESPOSTA DE PERDA DE PESO
APÓS CIRURGIA DE DERIVAÇÃO GÁSTRICA EM Y-DE-ROUX: um estudo
retrospectivo**

Dissertação apresentada à Pós-Graduação em Nutrição e Saúde da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Nutrição e Saúde.

Linha de pesquisa: Nutrição Clínica e Experimental

Orientadora: Profa. Dra. Luciana Bastos Rodrigues

Universidade Federal de Minas Gerais - Escola de Enfermagem
Belo Horizonte

2022

M838p Moreira, Sophia Helena Camargos.
Preditores da resposta de perda de peso após Cirurgia de Derivação Gástrica em Y-DE-ROUX [manuscrito]: um estudo retrospectivo. / Sophia Helena Camargos Moreira. -- Belo Horizonte: 2022.
82f.: il.
Orientador (a): Luciana Bastos Rodrigues.
Área de concentração: Nutrição e Saúde.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Enfermagem.

1. Obesidade. 2. Derivação Gástrica. 3. Cirurgia Bariátrica. 4. Fator Neurotrófico Derivado do Encéfalo. 5. Lisofosfolipase. 6. Dissertação Acadêmica. I. Rodrigues, Luciana Bastos. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Enfermagem. III. Título.

NLM: WI 980

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ESCOLA DE ENFERMAGEM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO E SAÚDE

ATA DE NÚMERO 75 (SETENTA E CINCO) DA SESSÃO DE ARGUIÇÃO E DEFESA DA DISSERTAÇÃO APRESENTADA PELA CANDIDATA SOPHIA HELENA CAMARGOS MOREIRA PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRE EM NUTRIÇÃO E SAÚDE.

Aos 22 (vinte e dois) dias do mês de março de dois mil e vinte e dois, às 15:00 horas, realizou-se por videoconferência, a sessão pública para apresentação e defesa da dissertação "PREDITORES DA RESPOSTA DE PERDA DE PESO APÓS CIRURGIA DE DERIVAÇÃO GÁSTRICA EM Y-DE-ROUX: UM ESTUDO RETROSPECTIVO", da aluna *Sophia Helena Camargos Moreira*, candidata ao título de "Mestre em Nutrição e Saúde", linha de pesquisa "Nutrição Clínica e Experimental". A Comissão Examinadora foi constituída pelas professoras doutoras Luciana Bastos Rodrigues, Kenia Mara Baiocchi de Carvalho e Simone de Vasconcelos Generoso, sob a presidência da primeira. Abrindo a sessão, a Senhora Presidente da Comissão, após dar conhecimento aos presentes do teor das Normas Regulamentares do Trabalho Final, passou a palavra à candidata para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata, para julgamento e expedição do seguinte resultado final:

APROVADO;

APROVADO COM AS MODIFICAÇÕES CONTIDAS NA FOLHA EM ANEXO;

REPROVADO.

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pela Senhora Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, eu, Mateus Gomes Pedrosa, Secretário do Colegiado de Pós-Graduação em Nutrição e Saúde da Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais, lavrei a presente Ata, que depois de lida e aprovada será assinada por mim e pelos membros da Comissão Examinadora.

Belo Horizonte, 22 de março de 2022.

Prof^ª. Dr^ª. Luciana Bastos Rodrigues
Orientador (UFMG)

Prof^ª. Dr^ª. Kenia Mara Baiocchi de Carvalho
Membro Titular (UnB)

Prof^ª. Dr^ª. Simone de Vasconcelos Generoso
Membro Titular (UFMG)

Mateus Gomes Pedrosa

Secretário do Colegiado de Pós-Graduação



Documento assinado eletronicamente por **Luciana Bastos Rodrigues, Professora do Magistério Superior**, em 28/03/2022, às 18:01, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Kênia Mara Baiocchi de Carvalho, Usuária Externa**, em 29/03/2022, às 09:54, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Simone de Vasconcelos Generoso, Subcoordenador(a)**, em 29/03/2022, às 15:12, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Mateus Gomes Pedrosa, Assistente em Administração**, em 29/03/2022, às 16:35, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1333925** e o código CRC **DD79F572**.

*À minha mãe, Maria Helena Camargos
Moreira, mestre da vida, dos sonhos e das
lutas, por seu amor, sabedoria e
ensinamentos.*

*Ao meu avô, João Batista Moreira, por
seu exemplo, entusiasmo e estímulo a
essa caminhada. (Missão Cumprida!)*

À minha avó, Stela, eterna Estrela no céu.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus e a todas as entidades espirituais, por terem iluminado meu caminho, guiado meus passos e me provido forças perante os desafios ao longo dessa caminhada.

À minha mãe, alicerce, apoio e exemplo, que sempre me ensinou a correr atrás e nunca desistir dos meus sonhos e objetivos.

Ao Roberto Assis Ferreira, pelo carinho, apoio, incentivo e terna escuta.

Ao meu padrinho, João Junior, e à minha “mãedrinha”, Heloiza, pelo carinho, força e apoio.

Aos meus amigos Hugo Leonardo (Leozão), Renata (Rê), Larissa (Laris) e Anderson (Andinho), que entenderam minhas várias ausências e me deram força nos momentos de cansaço e apoio durante os desafios.

À Natália Rodrigues, amiga e companheira, pela inspiração, incentivo, aprendizado e parceria durante toda a trajetória, desde o processo de seleção.

À minha orientadora, Luciana, pelos ensinamentos que vão muito além da academia.

À Jacque, pela acolhida, inspiração e todo o suporte.

A todos os colegas do laboratório de Medicina Molecular da UFMG, que me ensinaram com toda a paciência e solicitude os procedimentos de bancada e ajudaram na execução das análises.

Aos alunos de iniciação científica, Giulia, Hortênsia e Luciano, que auxiliaram na coleta dos dados.

A todos os integrantes da equipe de terapia nutricional na obesidade (ETNO) do ambulatório Jenny Faria, pela acolhida e ensinamentos.

A todos os meus professores, pela contribuição em minha formação.

MOREIRA, S.H.C. **Preditores da resposta de perda de peso após cirurgia de derivação gástrica em y-de-roux: um estudo retrospectivo** [Dissertação de Mestrado]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2022.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A cirurgia de derivação gástrica em Y de Roux (DGYR) é considerada padrão para o tratamento da obesidade grave. Apesar de ser um tratamento eficaz na maioria dos casos, uma parcela dos pacientes não obtém uma perda de peso bem sucedida nos dois primeiros anos. Vários fatores têm sido demonstrados como preditores da resposta de perda de peso, porém mais estudos ainda são necessários.

OBJETIVO: Avaliar os preditores da resposta de perda de peso em pacientes submetidos à DGRY. **MÉTODOS:** Trata-se de um estudo longitudinal retrospectivo em 63 pacientes submetidos à DGYR entre 2004 e 2014 e acompanhados no pós-operatório por pelo menos 24 meses. Dados do pré- e pós-operatório de 12 e 24 meses foram coletados em prontuários, incluindo presença de comorbidades antes da cirurgia, histórico familiar de obesidade, medidas antropométricas, ingestão de energia e macronutrientes e prática de exercícios físicos. Polimorfismos nos genes BDNF (Val66Met - *rs6265*) e LYPLAL1 (*rs4846567*) foram genotipados utilizando a metodologia TaqMan™ SNP *Genotyping assays*. A perda de excesso de peso (PEP) $\geq 50\%$ foi adotada como critério de perda de peso bem sucedida e os participantes foram distribuídos em grupo perda de peso bem sucedida (PPBS) e perda de peso insuficiente (PPI). Modelos de regressão logística foram utilizados para verificar variáveis preditoras do sucesso da cirurgia. O nível de significância adotado foi $p < 0.05$. **RESULTADOS:** Após 12 meses de pós-operatório, os participantes apresentaram uma mediana geral de perda de excesso de peso (PEP), perda de peso total (PPT) e índice de massa corporal (IMC) de 63% (intervalo interquartil - IQR=20), 44kg (IQR=19) e 35kg/m² (IQR=8), respectivamente, e uma taxa de insucesso de 19%. Aos 24 meses, a mediana de PEP, PPT e IMC foi de 67% (IQR=27), 46kg (IQR=27) e 33kg/m² (IQR=8), respectivamente, e taxa de insucesso de 16%. Comparado com o grupo PPBS, aos 12 meses o grupo PPI apresentou maiores medianas de peso, IMC e excesso de peso antes da cirurgia. Aos 24 meses, observou-se no grupo PPI frequência significativamente menor de indivíduos que aos 12 meses apresentavam uma perda de peso bem-sucedida. Na análise genética, não foram

encontradas diferenças entre os grupos nos dois períodos e, de igual forma, nenhuma diferença foi encontrada para os demais parâmetros nos dois períodos. Após análise de regressão logística, o IMC inicial foi um preditor de pior resposta nos dois momentos avaliados e a perda de peso total apresentada com 12 meses se mostrou preditora de melhor resposta aos 24 meses de cirurgia. **CONCLUSÃO:** O IMC pré-operatório e a perda de peso aos 12 meses são fatores preditores do sucesso na perda de peso até 24 meses após a DGYR.

Palavras-chave: Obesidade. Cirurgia bariátrica. Derivação gástrica em Y de Roux. Perda de peso. BDNF. Proteína LYPLAL1, humana.

MOREIRA, S.H.C. **Predictors of weight loss response after Roux-en-Y gastric bypass: a retrospective study** [Master thesis]. Belo Horizonte: Federal University of Minas Gerais; 2022.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Roux-en-Y gastric bypass surgery (RYGB) is considered standard for the treatment of severe obesity. Despite being an effective treatment in most cases, some patients does not get a successful weight loss in the first two years. Several factors have been shown to predict the weight loss response, but more studies are still needed. **OBJECTIVE:** To evaluate the predictors of weight loss response in patients undergoing RYGB. **METHODS:** This is a retrospective longitudinal study in 63 patients submitted to RYGB between 2004 and 2014 and followed postoperatively for at least 24 months. Data from the preoperative period and 12 and 24 months postoperatively were collected from medical records, including the presence of comorbidities before surgery, family history of obesity, anthropometric measurements, energy and macronutrient intake and physical exercise. Polymorphisms in the BDNF (Val66Met - rs6265) and LYPLAL1 (rs4846567) genes were genotyped using the TaqMan™ SNP Genotyping assays methodology. Excess weight loss (EWL) >50% was adopted as a successful weight loss criterion and participants were distributed in successful weight loss (SWL) and insufficient weight loss (IWL) groups. Logistic regression models were used to verify predictor variables of surgery success. The level of significance adopted was $p < 0.05$. **RESULTS:** After 12 months postoperatively, participants had a general median of EWL, total weight loss (TWL) and body mass index (BMI) of 63% (interquartile range - IQR=20), 44kg (IQR=19) and 35kg/m² (IQR=8), respectively, and a failure rate of 19%. At 24 months, the median EWL, TWL and BMI were 67% (IQR=27), 46kg (IQR=27) and 33kg/m² (IQR=8), respectively, and failure rate was 16%. Compared to the SWL group, at 12 months the IWL group presented higher median weight, BMI and overweight before surgery. At 24 months, a significantly lower frequency of individuals who at 12 months had a successful weight loss was observed in the IWL group. In the genetic analysis, no differences were found between the groups in the two periods and, likewise, no difference was found for the other parameters in the two periods. After logistic regression analysis, the initial BMI was a predictor of worse response in the two moments evaluated and the total weight loss

presented at 12 months was a predictor of better response at 24 months of surgery.

CONCLUSION: Preoperative BMI and weight loss at 12 months are predictors of success in weight loss up to 24 months after DGYR.

Keywords: Obesity. Bariatric Surgery. Roux-y gastric bypass. Weight loss. BDNF. LYPLAL1 protein, human.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

QUADRO 1 - CLASSIFICAÇÃO DA OBESIDADE DE ACORDO COM O ÍNDICE DE MASSA CORPORAL.....	18
FIGURA 1 - TIPOS DE CIRURGIA BARIÁTRICA E TÉCNICAS CIRÚRGICAS	20
FIGURA 2 - CASCATA DE SINALIZAÇÃO E AÇÃO DO BDNF VIA RECEPTOR TRKB.....	23
FIGURA 3 - CIRCUITOS NEURAIS ENVOLVIDOS NO EFEITO DO BDNF SOBRE A INGESTÃO ALIMENTAR	24
FIGURA 4 - ALOCAÇÃO DOS PARTICIPANTES EM CADA GRUPO, CONFORME PERDA DE PESO 12 E 24 MESES APÓS A DGYR.....	30

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS PRÉ-CIRÚRGICAS DOS 63 PACIENTES SUBMETIDOS À DGYR E ACOMPANHADOS NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG.....	34
TABELA 2 - CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS, DIETÉTICAS, NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA E FATORES PRÉ-CIRÚRGICOS DE 63 INDIVÍDUOS SUBMETIDOS À DGYR E ACOMPANHADOS NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG DE ACORDO COM A RESPOSTA DE PERDA DE PESO APÓS 12 MESES DE CIRURGIA.....	36
TABELA 3 - CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS, DIETÉTICAS, NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA E FATORES PRÉ-CIRÚRGICOS DE 63 INDIVÍDUOS SUBMETIDOS À DGYR E ACOMPANHADOS NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG DE ACORDO COM A RESPOSTA DE PERDA DE PESO APÓS 24 MESES DE CIRURGIA.....	37
TABELA 4 - COMPARAÇÃO DA FREQUÊNCIA DE POLIMORFISMOS DOS GENES BDNF E LYPLAL-1 EM PACIENTES SUBMETIDOS À DGYR E ACOMPANHADOS NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG DE ACORDO COM A RESPOSTA DE PERDA DE PESO APÓS 12 E 24 MESES DE CIRURGIA.....	38
TABELA 5 - COMPARAÇÃO DA FREQUÊNCIA DE POLIMORFISMOS DO GENE LYPLAL-1 (RS484656) EM PACIENTES DO SEXO FEMININO (N=50) SUBMETIDAS À DGYR E ACOMPANHADAS NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG DE ACORDO COM A RESPOSTA DE PERDA DE PESO APÓS 12 E 24 MESES DE CIRURGIA	38
TABELA 6 - REGRESSÃO LOGÍSTICA UNIVARIADA E MULTIVARIADA DE FATORES ASSOCIADOS AO SUCESSO NA PERDA DE EXCESSO DE PESO AOS 12 MESES EM 63 PACIENTES SUBMETIDOS À DGYR E ACOMPANHADOS NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG.....	39
TABELA 7 - REGRESSÃO LOGÍSTICA UNIVARIADA E MULTIVARIADA DE FATORES ASSOCIADOS AO SUCESSO NA PERDA DE EXCESSO DE PESO AOS 24 MESES EM 63 PACIENTES SUBMETIDOS À DGYR E ACOMPANHADOS NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG.....	39

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

α -MSH	<i>α-Melanocyte stimulating hormone</i>
ABESO	Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica
AF	Atividade física
BGA	Banda gástrica ajustável
BDNF	<i>Brain Derived Neurotrophic Factor</i>
CHO	Carboidratos
DBP/DS	Derivação biliopancreática com duodenal switch
DBP/S	Derivação biliopancreática com gastrectomia horizontal
DGYR	Derivação gástrica em Y-de-Roux
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
FTO	FTO alpha-ketoglutarate dependent dioxygenase
GI	Grupo insucesso
GLP-1	Peptídeo semelhante ao glucagon 1
GS	Grupo sucesso
GSC	Gordura subcutânea
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HF	Histórico familiar
HPV	Hipotálamo paraventricular
HVM	Hipotálamo ventro-medial
HWE	Equilíbrio de <i>Hardy-Weinberg</i>
IC	Intervalo de confiança
IMC	Índice de Massa Corporal
IPAQ	Questionário Internacional de Atividade Física
IQR	Intervalo Interquartil
LIP	Lipídios
LYPLAL-1	Lysophospholipase-like 1
mBDNF	Brain Derived Neurotrophic Factor maduro
MC4R	Receptor de Melanocortina 4
MET	Equivalente metabólico
NAF	Nível de atividade física
NTS	Núcleo da trato solitário

OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i>
PEP	Perda de excesso de peso
PI3k	Fosfatidilinositol-3-quinase
PLC- γ	Fosfolipase C Gama
PO	Pós-operatório
POMC	Pró-opiomelanocortina
PPT	Perda de peso total
Pré-op	Pré-operatório
preproBDNF	Proteína precursora do <i>Brain Derived Neurotrophic Factor</i>
PROT	Proteínas
PYY	Peptídeo YY
SNC	Sistema Nervoso Central
TA	Tecido Adiposo
TAS	Tecido adiposo subcutâneo
TrkB	Receptor de tropomiosina quinase B
UCP-2	Proteína desacopladora 2

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
2. REFERENCIAL TEÓRICO	17
2.1 OBESIDADE.....	17
2.2 CIRURGIA BARIÁTRICA.....	18
2.3 ASPECTOS ENVOLVIDOS NA PERDA DE PESO NA DGYR.....	20
2.4 VARIABILIDADE GENÉTICA	21
3. OBJETIVOS	26
3.1 GERAL	26
3.2 ESPECÍFICOS.....	26
4. MATERIAL E MÉTODOS.....	27
4.1 ASPECTOS ÉTICOS.....	27
4.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO E SELEÇÃO DA AMOSTRA.....	27
3.3 COLETA DOS DADOS.....	27
3.3.1 PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS	28
3.3.2 DADOS CLÍNICOS E PRÁTICA DE ATIVIDADE FÍSICA	29
3.3.3 INGESTÃO DE ENERGIA E MACRONUTRIENTES	31
3.4 ANÁLISE GENOTÍPICA.....	31
3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	32
4. RESULTADOS.....	33
4.1 RESPOSTA DA PERDA DE PESO APÓS A CIRURGIA.....	34
4.2 ASPECTOS GENÉTICOS	36
4.3 FATORES ASSOCIADOS À RESPOSTA DE PERDA DE PESO APÓS A CIRURGIA	37
5. DISCUSSÃO	39
6. CONCLUSÃO	45
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	46
ANEXO A – APROVAÇÃO DO PROJETO.....	56
APÊNDICE A - ARTIGO ORIGINAL.....	60

1. INTRODUÇÃO

A prevalência de obesidade vem crescendo mundialmente nas últimas décadas, gerando impacto significativo na saúde pública⁽¹⁾. De igual forma, observa-se na última década um crescimento do número de cirurgias bariátricas realizadas para tratamento da obesidade⁽²⁾.

Diferentes técnicas de cirurgias bariátricas são atualmente reconhecidas e aprovadas, sendo a derivação gástrica em Y-de-Roux (DGYR) considerada como procedimento padrão para o tratamento de indivíduos com obesidade grave (índice de massa corporal (IMC) $\geq 40 \text{kg/m}^2$) e obesidade grau II (IMC $\geq 35 \text{kg/m}^2$) com complicações^(1, 3).

A perda de peso máxima após a DGYR ocorre geralmente nos dois primeiros anos e pode chegar até 80% do excesso de peso, definido como a diferença entre o peso atual e o peso ideal^(1, 4). Diversos mecanismos encontram-se envolvidos nesse resultado da cirurgia sobre o peso, incluindo alterações anatômicas, neuroendócrinas e mudanças na microbiota intestinal que resultam em redução da ingestão e alterações na absorção de nutrientes^(5, 6). Considera-se como uma resposta bem sucedida na perda de peso uma redução mínima de 50% do excesso de peso e sair da condição de obeso grave⁽⁴⁾.

Comparada com o tratamento clínico e outras técnicas cirúrgicas, a DGYR apresenta o melhor resultado sobre a perda e manutenção do peso a longo prazo^(1, 6-8). Apesar disso, 9 a 26% dos pacientes não obtém uma perda de peso bem sucedida após a cirurgia⁽⁹⁻¹²⁾, levando a um prejuízo na função física e relações sociais, recidiva ou não resolução ou de comorbidades, redução da autoestima e preocupação com corpo e forma física^(13, 14).

Vários fatores tem sido descritos como preditores de pior resposta na perda de peso após a DGYR, incluindo idade e IMC mais elevados, presença de comorbidades no pré-operatório e a presença de alguns polimorfismos genéticos^(9, 15-21). Para alguns desses fatores, porém, mais estudos se fazem necessários para melhor elucidação de seu efeito preditor.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Obesidade

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a obesidade é definida como o acúmulo anormal e excessivo de tecido adiposo (TA), sendo diagnosticada com índice de massa corporal (IMC) igual ou superior a 30kg/m² e classificada em graus I, II e III (obesidade grave) conforme a faixa de IMC (Quadro 1)⁽²²⁾.

Quadro 1 - Classificação da obesidade de acordo com o índice de massa corporal

Classificação	Valores de IMC (kg/m²)
Obesidade grau I	30-34,9
Obesidade grau II	35-39,9
Obesidade grau III (grave)	>40

Fonte: OMS⁽²²⁾

Entendida como uma inflamação crônica de baixo grau, decorrente do processo de expansão do TA, saturação da capacidade de hipertrofia dos adipócitos e liberação de adipocinas pró-inflamatórias, a obesidade é ainda fator de risco para outras doenças, como síndrome metabólica, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), doenças cardiovasculares, apneia obstrutiva do sono e alguns tipos de câncer, contribuindo assim, para o aumento da carga de doenças, redução da qualidade de vida e maior risco de morte precoce⁽²³⁾.

O crescimento expressivo da obesidade nas últimas décadas representa um importante desafio para as políticas públicas de saúde. De acordo com a OMS, em 2016 aproximadamente 650 milhões de pessoas com mais de 18 anos apresentavam obesidade, o equivalente a mais de 13% da população mundial⁽²⁴⁾. No Brasil, dados do último VIGITEL apontam para uma prevalência de 20,3% na população adulta⁽²⁵⁾. Uma análise temporal conduzida por Malta et al⁽²⁶⁾ demonstra ainda um crescimento na prevalência de obesidade grave no país a partir de 2008, chegando a 1,7% da população adulta em 2017.

A etiologia do ganho de peso e acúmulo excessivo de gordura é múltipla e complexa. Ainda que se entenda o desequilíbrio entre a ingestão de calorias e o gasto energético como aspecto fundamental na gênese da obesidade, vários fatores ambientais, dietéticos, socioeconômicos, genéticos, psicológicos, metabólicos, neuroendócrinos e relacionados ao estilo de vida encontram-se envolvidos nesse processo, contribuindo para um estado crônico de balanço energético positivo^(4, 23, 27).

Desta forma, preconiza-se no tratamento um manejo multiprofissional com terapêutica individualizada, incluindo apoio e orientação para mudanças nos hábitos de vida, através de escolhas alimentares mais saudáveis e prática de exercícios físicos, além da intervenção farmacológica, psicoterápica e do tratamento cirúrgico^(4, 23, 28).

2.2 Cirurgia bariátrica

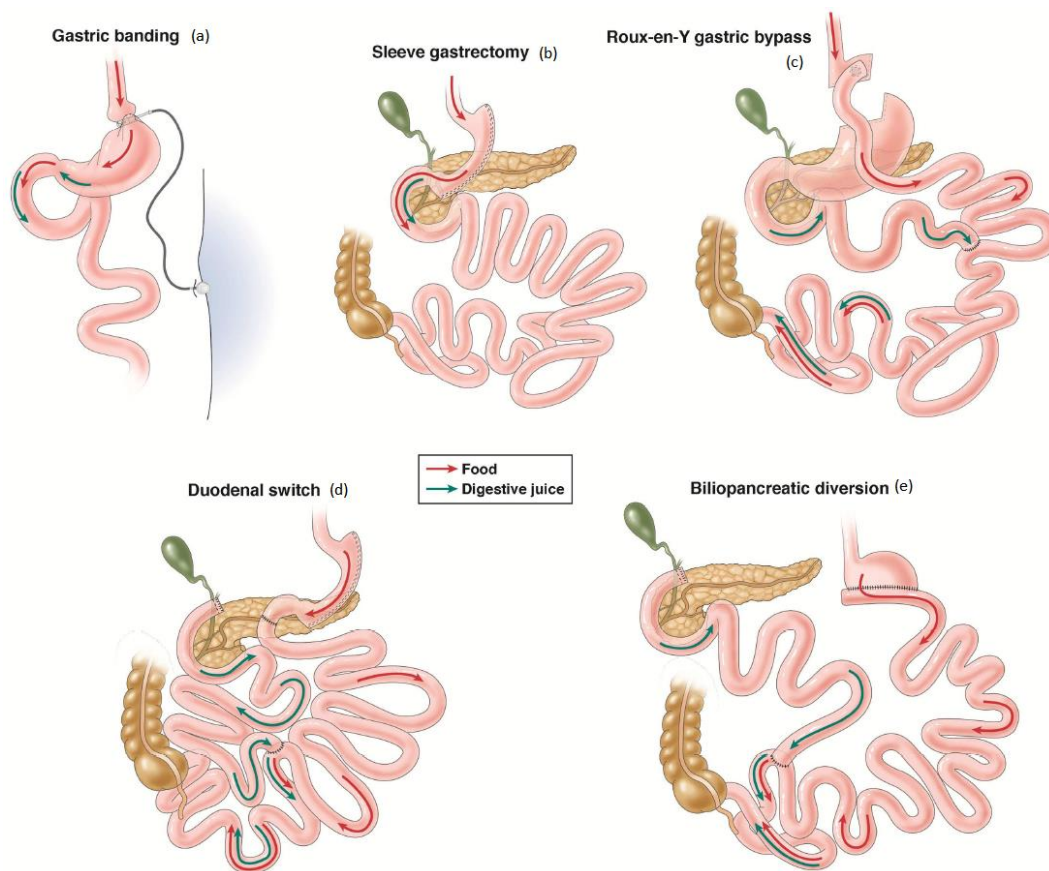
Em indivíduos com obesidade grave e obesidade grau II associada a complicações metabólicas, o tratamento cirúrgico é indicado e mostra-se como intervenção mais efetiva perante as demais estratégias existentes, sendo capaz de promover maior perda de peso a curto e longo prazo, além de melhora precoce e significativa das alterações metabólicas e doenças relacionadas à obesidade^(1, 7, 23).

No Brasil, o número de cirurgias bariátricas vem crescendo significativamente nos últimos anos. De acordo com Tonatto-Filho et al.⁽³⁾, em 2018 foram realizadas 10.852 cirurgias bariátricas pelo Sistema Único de Saúde (SUS), o que representa um crescimento de 339% na comparação com dados de 2008.

Diferentes técnicas cirúrgicas com efeito restritivo, disabsortivo ou combinado sobre o trato gastrointestinal e impacto sobre as alterações metabólicas são reconhecidas e aprovadas, sendo a derivação gástrica em Y-de-Roux (DGYR), a gastrectomia vertical (Sleeve), a banda gástrica ajustável (BGA), a derivação biliopancreática com gastrectomia horizontal (DBP/S) e a derivação biliopancreática com duodenal *switch* (DBP/DS) os principais procedimentos utilizados (Figura 3)^(1, 2, 4, 29).

Dentre as técnicas cirúrgicas, o Sleeve cresceu significativamente nos últimos anos, porém a DGYR ainda é considerada como “padrão” para o tratamento da obesidade, sendo a principal técnica realizada pelo sistema público de saúde brasileiro^(1, 3, 30). O procedimento consiste em reduzir o volume gástrico em 90% a 95%, criando uma pequena bolsa junto à menor curvatura com capacidade de aproximadamente 50mL. Em seguida, o intestino delgado é segmentado em aproximadamente 30 a 50 cm distal ao ângulo de Treitz e o jejuno distal anastomizado junto à bolsa gástrica, formando o canal de Roux, e excluindo o restante do estômago, duodeno e parte do jejuno da alça alimentar⁽¹⁾ (Figura 3c).

Figura 1 - Tipos de cirurgia bariátrica e técnicas cirúrgicas.



(a) BGA; (b) Sleeve; (c) DGYR; (d) DBP/DS; (e) DBP/S
 Fonte: Vidal, 2017⁽²⁾

Os principais efeitos da DGYR são a restrição do volume de alimento ingerido, menor absorção de nutrientes e calorias, saciedade mais precoce e aumento da secreção intestinal de incretinas, resultando em aumento da sensibilidade à insulina, independentemente da perda de peso^(1, 4). Em indivíduos com comorbidades, além de promover a perda de peso, a cirurgia também é efetiva para a melhora ou remissão de doenças como DM2, síndrome metabólica, hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemia, esteatose hepática não alcoólica e apneia obstrutiva do sono^(1, 7, 29, 31).

No que tange ao peso, a perda máxima após a DGYR ocorre geralmente nos primeiros 12-24 meses e pode chegar até 70% do excesso de peso no primeiro ano^(1, 4). Conforme a Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO), considera-se o tratamento cirúrgico bem-sucedido quando há uma perda de excesso de peso (PEP) superior a 50% e o paciente sai da condição de obeso mórbido⁽⁴⁾. Não há, porém, um consenso sobre o melhor critério para definição de uma resposta de sucesso com a cirurgia bariátrica^(32, 33).

Comparada com o tratamento clínico e outras técnicas cirúrgicas, a DGYR apresenta também o melhor resultado sobre a perda e manutenção do peso a longo prazo^(1, 6-8). Ainda assim, observa-se que uma parcela significativa dos pacientes não consegue obter uma resposta de perda de peso bem sucedida após a cirurgia, seja por apresentarem uma perda de peso insuficiente nos primeiros anos ou pela ocorrência de reganho, o que ressalta a importância de compreender os principais preditores da resposta à cirurgia^(9, 31, 34).

2.3 Aspectos envolvidos na perda de peso na DGYR

Um dos principais efeitos da cirurgia é a diminuição expressiva nas calorias ingeridas, chegando a aproximadamente 600-700kcal por dia no primeiro mês de pós-operatório⁽⁵⁾. Entre as alterações anatômicas, a alça alimentar confeccionada é o principal componente associado à redução no tamanho das refeições⁽⁵⁾. A exclusão do duodeno e do jejuno proximal e a rápida passagem de nutrientes para a porção distal do intestino levam a um aumento na secreção de peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) e peptídeo YY (PYY), ambos hormônios intestinais responsáveis pela sensação de saciedade, levando à diminuição na ingestão^(1, 6, 35). Além desses hormônios, mudanças na sinalização do nervo vago durante a passagem do alimento pela bolsa estomacal também parecem estar envolvidas na saciedade e na redução o comportamento hedônico induzido pela ingestão de alimentos altamente palatáveis e de maior densidade energética^(5, 6).

A perda de peso após a DGYR também tem vem sendo associada a mudanças na microbiota intestinal independentemente da restrição calórica, sendo observado um enriquecimento na diversidade de microorganismos, diminuição da razão Firmicutes/Bacteroidetes e aumento de Gammaproteobacterias, Bacteroidales, Enterobacteriales e Verrucomicrobia^(6, 35). Em estudos animais, tais mudanças foram correlacionadas com os resultados da cirurgia sobre o peso, sendo encontrado em animais transplantados com a microbiota de pacientes submetidos à DGYR um maior ganho de massa magra e um menor coeficiente respiratório, sugerindo um aumento na oxidação de ácidos graxos em comparação com controles⁽³⁵⁾.

Não obstante os mecanismos próprios da cirurgia envolvidos na eficácia terapêutica da DGYR, vários estudos demonstram a influência de aspectos clínicos, psicológicos, dietéticos e de hábitos de vida sobre a resposta de perda de peso^(13, 17-19, 34, 36-39). Nesse sentido, fatores como adesão às orientações dietéticas, maior índice

de qualidade da dieta e a prática regular de exercícios físicos têm sido reportados como positivamente correlacionados com o sucesso na perda de peso a curto e longo prazo^(19, 36, 40, 41). Já fatores como idade mais elevada, maior IMC pré-operatório, comer emocional, descontrole alimentar e a presença de diabetes têm sido demonstrados preditores de menor chance de uma resposta de sucesso^(9, 17-19, 39).

2.4 Variabilidade genética

A influência de componentes genéticos sobre as variações no IMC e no padrão de adiposidade de diferentes populações há muito vem sendo descrita com vasta evidência a esse respeito^(23, 27, 42). Mutações em genes envolvidos em vias de regulação do balanço energético, como *leptina* e seu receptor, *pró-opiomelanocortina (POMC)*, *receptor de melanocortina 4 (MC4R)* e *brain derived neurotrophic factor (BDNF)* vem sendo reportadas, contribuindo para até 5% dos casos de obesidade grave^(23, 42).

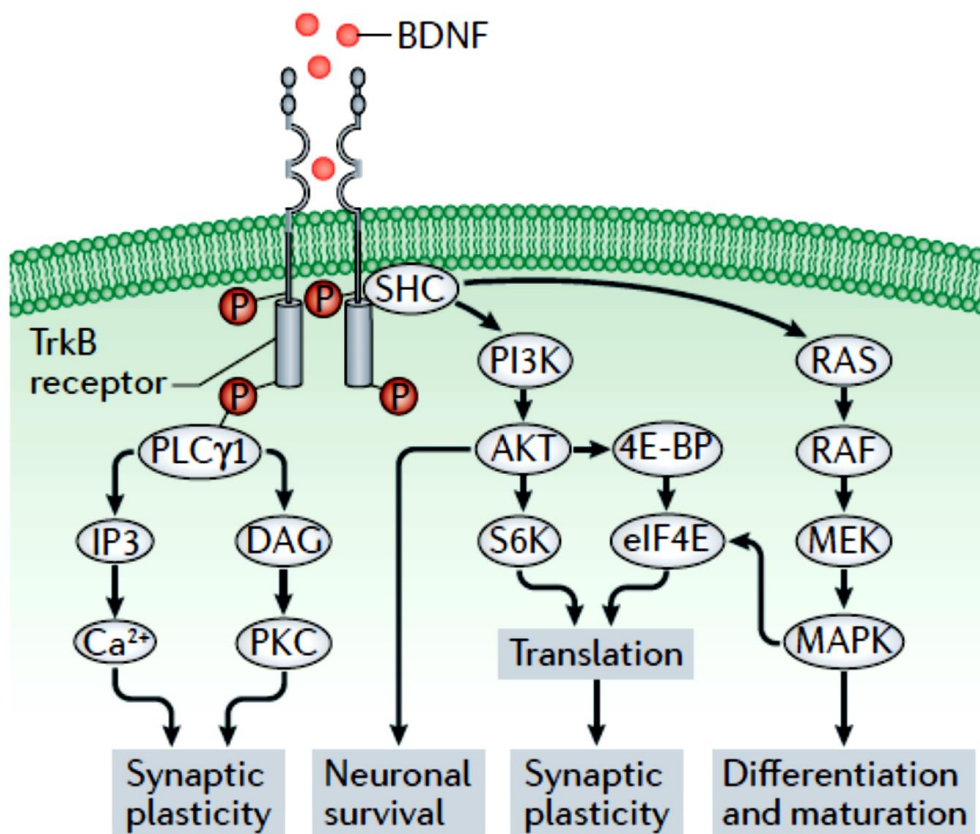
Acerca do *BDNF*, sua associação com alterações de memória e sintomas de ansiedade e depressão já é bem estabelecida na literatura⁽⁴³⁾ e, mais recentemente, estudos têm sido realizados com o objetivo de elucidar a sua relação com o peso corporal e o seu envolvimento no controle do balanço energético^(17, 44-47).

O *BDNF* é um membro da família das neurotrofinas formado por 247 aminoácidos com peso molecular de aproximadamente 14kDa em sua forma madura⁽⁴⁸⁾. Seu gene está localizado no cromossomo 11, sendo amplamente expresso no sistema nervoso central (SNC) em regiões do hipocampo, cerebelo, amígdala, córtex, complexo vagal dorsal e hipotálamo^(43, 45, 47, 49, 50), mas também encontrado em menor proporção no músculo, células endoteliais, tecido adiposo e outros órgãos^(43, 44, 51-54).

A síntese do *BDNF* ocorre no retículo endoplasmático na forma de proteína precursora (*preproBDNF*) e após clivagem assume a forma *proBDNF*, sendo então transportado para o aparelho de Golgi, onde parte do *pró-BDNF* é convertida na forma madura (*mBDNF*) por endoproteases e enzimas *pró-convertease*, sendo as formas *proBDNF* e *mBDNF* liberadas em conjunto para o meio extracelular através de vesículas secretoras^(43, 46). Sua forma madura possui alta afinidade pelo receptor de tropomiosina quinase B (*TrkB*), ativando cascatas de sinalização intracelular via fosfolipase C gama (*PLC γ 1*), *Ras-MAPk-Erk* e fosfatidilinositol 3 quinase (*PI3k*) que

induzem o crescimento neurítico, neurogênese, plasticidade sináptica e sobrevivência neuronal^(43, 46, 48) (Figura 2).

Figura 2 - Cascata de sinalização e ação do mBDNF via receptor TrkB.



A ligação do BDNF ao receptor TrkB causa a dimerização do receptor, o que leva à ativação de sua tirosina quinase e à fosforilação dos resíduos de tirosina localizados em seus domínios intracelulares, gerando de várias cascatas de sinalização intracelular, como as mediadas por proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK), fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K) e fosfolipase Cγ1 (PLC γ1). A ativação da cascata de sinalização RAS–RAF–MAPK promove a diferenciação e maturação neuronal, enquanto a ativação da cascata de sinalização PI3K–AKT é essencial para a sobrevivência neuronal. As cascatas de sinalização MAPK e PI3K possuem também um papel importante induzindo a translação pela fosforilação do fator de iniciação eucariótica 4E (eIF4E) que, juntamente com a ativação da via PLCγ1, que resulta em mobilização dos estoques intracelulares de Ca²⁺ e ativação da cascata diacilglicerol (DAG)/proteína quinase C (PKC) e Ca²⁺, levam à plasticidade sináptica. 4E-BP, proteína ligadora do fator de transcrição eucariótico; IP3, inositol – 1,4,5 trifosfatp; S6K, proteína quinase ribossomal S6

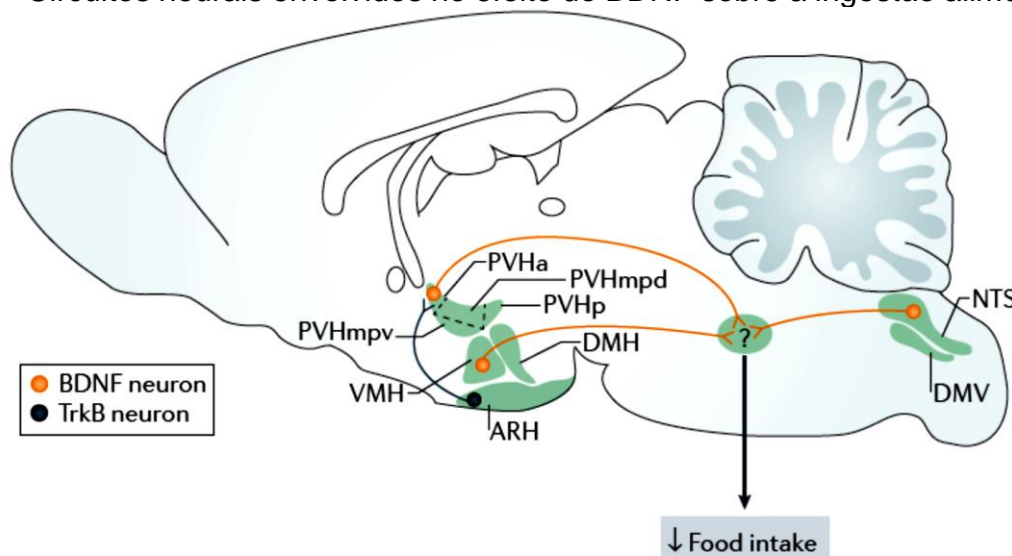
Fonte: Xu et al⁽⁴⁵⁾

Modelos animais sugerem que a ação do BDNF em neurônios da parte anterior do hipotálamo paraventricular (HPV) e sua modulação da atividade do TrkB no hipotálamo ventro-medial (HVM) e núcleo da trato solitário (NTS) sejam parte do mecanismo de regulação da ingestão alimentar (Figura 3)⁽⁵⁵⁾. Na região posterior do

HPV, também foi demonstrado que o BDNF foi capaz de estimular a termogênese adaptativa no tecido adiposo marrom através do aumento do fluxo simpático⁽⁴⁷⁾. Os mecanismos envolvidos nessas duas ações, porém, ainda são pouco conhecidos.

Especificamente em células neuronais, o polimorfismo Met66Val (*rs6265*), uma mutação que muda o resíduo de Valina no códon 66 do preproBDNF para resíduo de Metionina, demonstrou-se capaz de interromper o tráfego celular e a liberação atividade-dependente do BDNF^(48, 56). No continente americano, a frequência do seu alelo menor (T) é de 15%⁽⁵⁷⁾ e resultados em camundongos demonstram associação entre o genótipo Met-Met (TT) com a redução na expressão hipotalâmica do gene, levando à hiperfagia e maior peso corporal em comparação com o genótipo Val-Val (CC)⁽⁵⁸⁾.

Figura 3 - Circuitos neurais envolvidos no efeito do BDNF sobre a ingestão alimentar.



Neurônios do BDNF na parte anterior do hipotálamo paraventricular (PVHa), hipotálamo ventromedial (VMH) e complexo dorso-vagal (CDV), que inclui o núcleo do trato solitário (NTS) e núcleo dorsal motor do vago (DMV), têm sido implicados no controle da ingestão de energia. Regiões do PVH que expressam neurônios do BDNF provavelmente recebem entradas de neurônios TrkB do núcleo arqueado do hipotálamo (ARH). Ainda são desconhecidos os neurônios que fornecem entradas para os neurônios BDNF no VMH e CDV e para onde esses neurônios se projetam para suprimir a ingestão alimentar. PVHmpd: parte dorsal medial parvocelular do HPV; PVHmpv: parte ventral medial parvocelular do HPV; PVHp: parte posterior do HPV.

Fonte: Xu et al⁽⁴⁵⁾

Os estudos em humanos apontam para resultados divergentes na relação entre a *rs6265* do gene *BDNF* e o IMC, o que pode sugerir a interação deste gene com outros fatores não genéticos. Em diferentes populações⁽⁵⁹⁻⁶⁴⁾, o genótipo Met-Met da *rs6265* esteve associado a menores valores de IMC, sendo reportado um risco de 1,2 a 2,2 vezes maior de obesidade em indivíduos com o genótipo Val-Val^(62, 63).

Resultados opostos são também descritos na literatura. Em um estudo conduzido por Beckers et al.⁽⁶⁵⁾ em mulheres, este polimorfismo mostrou-se associado a valores mais elevados de IMC e, de forma similar, efeito de ganho de peso também foi descrito por Bonaccorso et al.⁽⁶⁶⁾ em indivíduos com esquizofrenia e transtorno bipolar, após o início de tratamento medicamentoso.

Outros polimorfismos associados à obesidade e adiposidade visceral também têm sido descobertos. Em estudos de associação genômica ampla, foram encontrados 97 loci relacionados ao IMC, porém muitos deles requerem mais estudos para a caracterização funcional de tais associações e elucidação dos mecanismos envolvidos, como o gene da lysophospholipase like 1 (*LYPLAL 1*)^(42, 67).

A *LYPLAL-1* é uma proteína citosólica com peso molecular de aproximadamente 26kDa que pertence a uma subclasse da família de lisofoslipases. Seu gene está localizado no cromossomo 1, sendo sua maior expressão no tecido adiposo subcutâneo, coração e rins⁽⁶⁸⁾. Em um estudo conduzido por Steinberg et al.⁽⁶⁸⁾, demonstrou-se expressão significativamente maior de *LYPLAL-1* no tecido adiposo subcutâneo (TAS) de indivíduos obesos, indicando a possível relação desse gene com a obesidade.

Associações entre variantes do *LYPLAL-1* com o IMC⁽⁶⁹⁾, a distribuição de gordura⁽⁷⁰⁾ e a relação cintura quadril (RCQ)⁽⁷¹⁾ têm sido demonstradas na literatura. A variante *rs4846567* (G>T) próxima ao *LYPLAL-1* possui uma frequência do alelo menor de 48% no continente americano⁽⁵⁷⁾. Em estudo conduzido por Heid et al.⁽⁷²⁾, essa variante mostrou-se associada em indivíduos do sexo feminino a menores valores de IMC e maiores valores de RCQ. Em outro estudo conduzido por Wang et al.⁽⁷³⁾, a mesma variante mostrou-se associada positivamente com o IMC em ambos os sexos, porém apresentando efeito sobre a gordura subcutânea (GSC) e a razão gordura visceral/GSC apenas em mulheres.

Apesar da semelhança estrutural com outras proteínas pertencentes à família de lisofoslipases, como as Aciltioesterases, já foi demonstrado que a *LYPLAL-1* não apresenta atividade de tioesterase ou lipase de triacilglicerol^(70, 74). Além disso, apesar de sua associação com o IMC e distribuição de gordura corporal, em modelos animais a expressão do gene não demonstrou nenhum efeito sobre a diferenciação de adipócitos e, ainda, mostrou-se dispensável para a deposição normal de gordura^(70, 75).

Além da relação com o IMC e o padrão de adiposidade corporal, a variabilidade genética também demonstra efeito na resposta ao tratamento cirúrgico da obesidade, contribuindo para as diferentes trajetórias de perda de peso após a DGYR^(20, 21, 76-78). Mutações no gene *MC4R* têm sido demonstrados como preditores negativos da perda de peso após a cirurgia, bloqueando o efeito anorexígeno da sinalização POMC/ α -melanocyte stimulating hormone (α -MSH) em regiões do SNC envolvidas na regulação do balanço energético^(20, 76-80). Polimorfismos do FTO alpha-ketoglutarate dependent dioxygenase (*FTO*), da proteína desacopladora 2 (*UCP-2*), *BDNF* e *LYPLAL-1* também têm sido reportados como genótipos de risco envolvidos na perda de peso^(12, 20, 77, 81-86). Sobre os dois últimos, porém, mais investigações mostram-se necessárias para melhor elucidar o efeito de suas variantes sobre os resultados da cirurgia.

Desta forma, considerando os diversos aspectos capazes de influenciar na resposta ao tratamento cirúrgico da obesidade e as lacunas que persistem acerca dos fatores envolvidos nos resultados da cirurgia, o presente estudo teve por fim avaliar os componentes preditores do sucesso na resposta de perda de peso 12 e 24 meses após a DGYR.

3. OBJETIVOS

3.1 Geral

Avaliar os fatores preditores da resposta da perda de peso após 12 e 24 meses em pacientes submetidos à cirurgia de DGYR.

3.2 Específicos

Comparar os pacientes em relação à resposta da perda de peso após 12 e 24 meses de cirurgia, avaliando:

- Aspectos pré-operatórios, incluindo antropometria, histórico familiar de obesidade e presença de comorbidades (diabetes, hipertensão, dislipidemia e apneia ou dispneia).
- Ingestão energética e de macronutrientes.
- Nível de atividade física.
- Presença dos polimorfismos Val66Met do gene *BDNF* (*rs6265*) e *rs4846567* próxima ao gene *LYLPLAL-1*.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Aspectos Éticos

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG sob o parecer 5.183.414 (CAAE: 28392619.9.0000.5149) (ANEXO A). Os dados e materiais biológicos analisados foram provenientes da pesquisa aprovada pelo COEP/UFMG sob o parecer 1.077.885 (CAAE: 13227713.0.0000.5149), onde foram coletados os termos de consentimento livre e esclarecido de cada participante.

4.2 Delineamento do estudo e seleção da amostra

Trata-se de um estudo longitudinal retrospectivo em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica do tipo DGYR acompanhados pela equipe multidisciplinar do Ambulatório de Terapia Nutricional na Obesidade grave (ETNO) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG). O ambulatório é coordenado pela professora Jacqueline Isaura Alvarez-Leite e oferece atendimento à indivíduos portadores de obesidade grave com indicação de tratamento cirúrgico da obesidade que são referenciados através do Sistema Único de Saúde (SUS). A equipe do ambulatório é composta por nutrólogos, nutricionistas, endocrinologistas e psicólogos que oferecem assistência aos pacientes no pré- e pós-operatório de curto, médio e longo prazo.

Para fins deste estudo, foram incluídos pacientes entre 18 e 65 anos de idade acompanhados pelo serviço até pelo menos dois anos de pós-operatório e que possuíam amostras de DNA extraídas de *swab bucal* e armazenadas em banco de DNA do laboratório de bioquímica e imunologia nutricional do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG, também coordenado pela professora Jacqueline Isaura Alvarez-Leite. Pacientes com dados ausentes ou incompletos sobre a primeira consulta e/ou sem registro do peso aos 12 e/ou 24 meses de cirurgia foram excluídos da análise.

3.3 Coleta dos dados

Para o presente estudo foram selecionados 63 pacientes submetidos à DGYR no HC-UFMG entre o período de 2004 e 2014. A coleta de dados foi realizada entre outubro de 2020 e setembro de 2021. Informações sobre parâmetros clínicos, antropométricos, histórico familiar, hábitos de vida e consumo alimentar foram coletadas de forma retrospectiva nos prontuários do ambulatório e contemplaram

informações da primeira consulta realizada pela equipe (período pré-cirúrgico), do pré-operatório imediato e das consultas de seguimento aos 12 e 24 meses de pós-operatório (PO).

3.3.1 Parâmetros antropométricos

Os dados sobre peso, altura e IMC foram coletadas nos registros de primeira consulta, pré-operatório imediato e aos 12 e 24 meses de PO. A partir desses dados, foram calculadas a perda de peso total (PPT) e o percentual de PEP após 12 e 24 meses de cirurgia.

A aferição de peso foi realizada pela equipe do ambulatório utilizando balança-plataforma digital da marca Welmy® com escala de 100g e capacidade para 300 kg. Para tanto, os pacientes foram posicionados de pé, eretos, com o mínimo de roupa possível, descalços, pés juntos no centro da plataforma e braços ao longo do corpo. Para a aferição da estatura foi utilizado antropômetro vertical milimetrado com escala de 1,0 cm e acoplado à balança. A medida foi realizada com os pacientes em inspiração profunda, descalços, cabeça ereta e sem adornos, braços estendidos e calcanhares juntos.

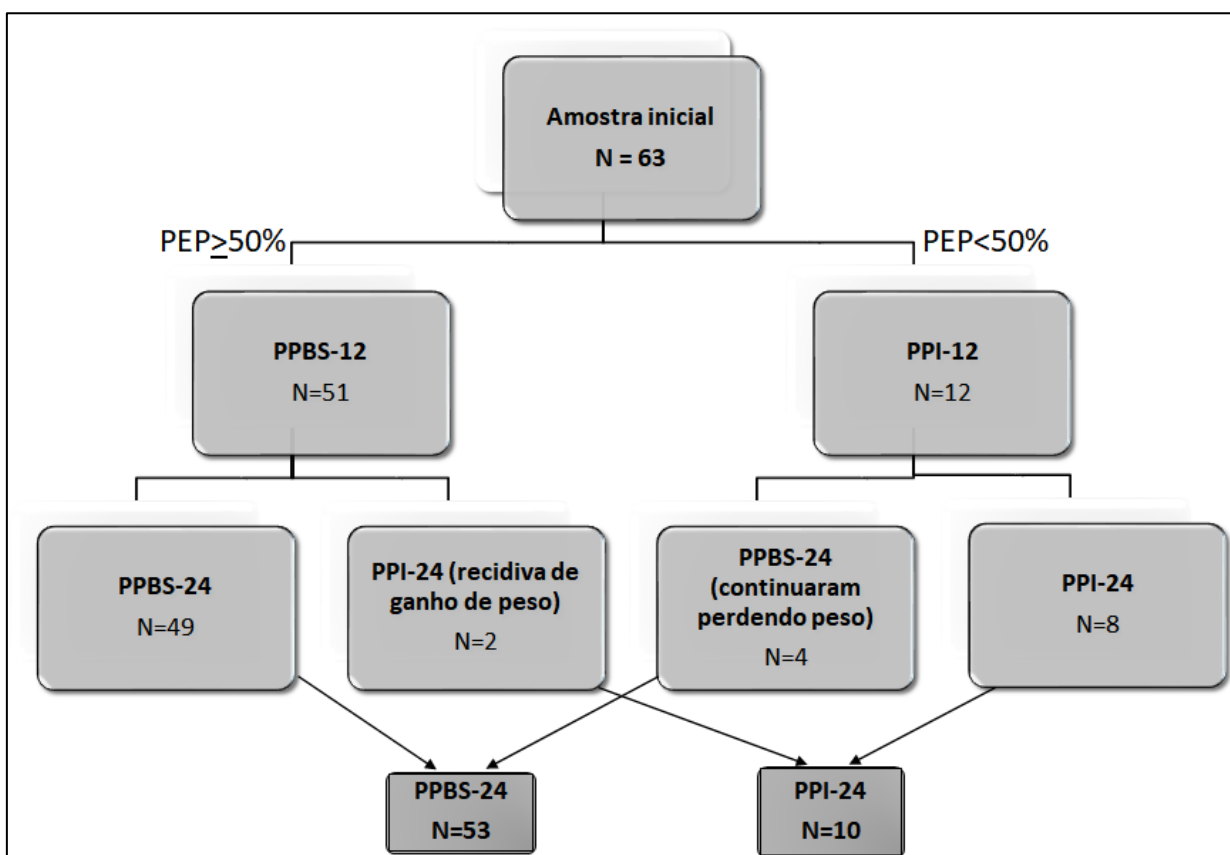
Peso e altura foram utilizados para cálculo do IMC através da equação $\text{peso(kg)} / \text{estatura}^2(\text{m})$. A PPT foi calculada através da diferença entre o peso nos dois momentos de pós-operatório e o peso inicial. O %PEP foi calculado utilizando a seguinte fórmula proposta por Brethauer et al⁽⁸⁷⁾:

$$\%PEP = \frac{(\text{peso inicial} - \text{peso pós-operatório})}{(\text{peso inicial} - \text{peso ideal}^*)} \times 100$$

$$*\text{peso ideal} = 25,0\text{kg/m}^2 \times (\text{altura (m)})^2$$

Conforme o %PEP obtido, os participantes foram divididos em grupo perda de peso bem-sucedida (PPBS) e grupo perda de peso insuficiente (PPI) (%PEP < 50) (Figura 4).

Figura 4 - Alocação dos participantes em cada grupo, conforme perda de peso 12 e 24 meses após a DGYR



PPBS-12= Perda de peso bem-sucedida aos 12 meses; PPBS-24= Perda de peso bem-sucedida aos 24 meses; PPI-12= Perda de peso insuficiente aos 12 meses; PPI-24= Perda de peso insuficiente aos 24 meses

3.3.2 Dados Clínicos e prática de atividade física

Nos momentos avaliados foram coletadas informações sobre histórico familiar de obesidade, presença de comorbidades (DM2, HAS, dislipidemia, apneia ou dispneia) e hábito de fumar. Dados sobre a prática de atividade física (AF) foram coletados apenas aos 12 e 24 meses de PO, uma vez que a prática de exercícios físicos por indivíduos com obesidade grave é pouco frequente antes da cirurgia.

A partir dos dados registrados da prática de AF informada por cada participante durante as consultas, incluindo modalidade, frequência e tempo de exercício, o nível de atividade física (NAF) dos participantes foi avaliado e classificado de forma adaptada, considerando os critérios estabelecidos pela versão curta do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ). O IPAQ é um instrumento de avaliação do NAF da população adulta desenvolvido com o objetivo de padronizar a avaliação do NAF da população adulta de diversos países⁽⁸⁸⁾. Das oito versões do instrumento, a

forma curta autoaplicável que considera a frequência semanal usual de atividades físicas foi validada no Brasil por Matsudo et al⁽⁸⁹⁾. Esta versão avalia e pontua três tipos de atividades, incluindo caminhada, AF moderada e AF vigorosa, ponderando o tempo semanal reportado em minutos com o gasto energético de cada atividade avaliado pelo equivalente metabólico (MET) de cada categoria. Os valores de MET foram obtidos a partir do Compendium de Atividades Físicas elaborado em 2000⁽⁹⁰⁾ e atualizado em 2011⁽⁹¹⁾, sendo consideradas como AFs de intensidade moderada e vigorosa as modalidades com METs entre 3 e 6 e METs > 6, respectivamente⁽⁸⁸⁾.

De acordo com o protocolo do IPAQ, adotou-se para fins de cálculos os seguintes METs contínuos para cada categoria: caminhada=3,3 METs, AF moderada=4,0 METs e AF vigorosa=8,0METs⁽⁸⁸⁾. O escore do gasto energético semanal total foi calculado em MET-min/semana, conforme equação abaixo. A partir dos resultados obtidos, o NAF classificado como baixo, moderado ou alto, conforme critérios estabelecidos pelo guia para processamento de dados e análise do IPAQ⁽⁹²⁾.

Fórmulas para cálculo do escore semanal total:

- MET-min/semana Caminhada = 3,3 x minutos de caminhada por dia x dias de caminhada por semana

- MET-min/semana AF moderada= 4,0 x minutos de AF moderada por dia x dias de AF moderada por semana

- MET-min/semana AF vigorosa= 8,0 x minutos de AF vigorosa por dia x dias de AF vigorosa por semana

- MET-min/semana total = soma do MET-min/semana da caminhada, AF moderada e AF vigorosa

Critérios de classificação do Nível de Atividade Física:

1. Baixo:

- Nenhuma AF reportada OU
- Alguma AF é portada, porém não em dose suficiente para preencher os critérios da categoria 2 e 3.

2. Moderado

- 3 ou mais dias de atividade vigorosa com pelo menos 20 minutos de duração por dia OU

- 5 ou mais dias de atividades de intensidade moderada ou caminhada com pelo menos 30 minutos de duração por dia OU- 5 ou mais dias de qualquer

combinação de caminhada, AF moderada ou AF vigorosa que atinja um gasto energético acumulado de pelo menos 600 MET-min/semana.

3. Alto

- AF vigorosa por pelo menos 3 dias e acumulando pelo menos 1500 MET-min/semana OU

- 7 ou mais dias de qualquer combinação de caminhada, AF moderada ou AF vigorosa que atinja um gasto energético acumulado de pelo menos 3000 MET-min/semana

3.3.3 Ingestão de energia e macronutrientes

A ingestão alimentar foi avaliada através de recordatório de 24h (R24h) coletado durante os atendimentos e registrados nos prontuários. Dos 63 participantes, 49 foram incluídos na análise de ingestão antes da cirurgia e 62 nas análises de 12 e 24 meses de pós-operatório por não possuírem os dados do r24h anotados nos prontuários.

Nos recordatórios, os alimentos consumidos foram registrados em gramas ou medidas caseiras, conforme escuta do avaliador. Para a análise, as medidas caseiras foram convertidas em gramas ou mililitros a fim de possibilitar seu exame mais detalhado⁽⁹³⁾. A ingestão total de energia, carboidratos, gorduras totais e proteínas e o percentual de consumo de cada macronutriente foram calculados com o auxílio do software Avanutri® versão 4.1.

3.4 Análise genotípica

A análise de polimorfismos nos genes estudados foi realizada utilizando amostras de DNA extraídas de *swab bucal* e armazenadas pelo grupo de pesquisa ETNO. Para a coleta do *swab bucal*, os pacientes foram orientados a bochechar previamente com 100mL de água. Após isso, as amostras foram coletadas a partir de raspagem da face interna das bochechas com pequenas escovas citológicas esterilizadas (*swab*), fazendo movimentos circulares (aproximadamente 30 vezes). A partir do material coletado, o DNA foi extraído utilizando o kit SYBR Green Extract-N-Amp Tissue Kit (Sigma Aldrich®, EUA) e armazenados a -70°C até a sua utilização.

Para uso no presente estudo, as amostras foram previamente quantificadas no nanodrop (Thermo Scientific®) e ajustadas para a concentração de 50 ng/μL por

diluição em água milli-Q. Amostras com volume insuficiente de DNA e concentração inferior à 15ng/μL foram excluídas do estudo.

Os polimorfismos Val66Met (*rs6265* – BDNF) e *rs4846567* (LYPLAL1) foram genotipados utilizando a metodologia TaqMan™ SNP *Genotyping assays*, com duas sondas marcadas com fluorescência diferencial que permitem detectar ambos os alelos em uma única reação (Applied Biosystems Inc. (ABI), Foster City, CA, EUA). As sondas TaqMAN foram desenvolvidas anteriormente pela ABI. As análises foram realizadas em um aparelho ABI 7900 HT Fast PCR Real Time System (ABI) e a genotipagem conduzida utilizando TaqMan Genotyper Software no formato 84 – de acordo com as instruções do fabricante.

3.5 Análise estatística

As variáveis quantitativas foram testadas quanto à normalidade por meio do teste de Shapiro-Wilk. A estatística descritiva foi utilizada para análise das características de cada grupo, sendo as variáveis categóricas apresentadas como frequência e as variáveis quantitativas como mediana (Intervalo interquartil – IQR), em função da assimetria apresentada.

Para a comparação dos grupos e a determinação da associação das variáveis com o sucesso da cirurgia, o teste Wilcoxon foi utilizado para análise das variáveis quantitativas e o teste exato de Fisher ou Qui-quadrado para variáveis categóricas. A frequência alélica dos genes analisados foi calculada pela contagem de alelos e o desvio do equilíbrio de Hardy-Weinberg (HWE) foi testado utilizando o teste exato de Fisher. Modelos de regressão logística foram utilizados para verificar variáveis independentes preditoras do sucesso da cirurgia, odds ratio (OR) e intervalo de confiança de 95%. As análises de regressão univariadas foram ajustadas incorporando todas as variáveis coletadas que apresentaram valor p inferior a 0.2 na análise descritiva. Variáveis independentes com valor p menor que 0.2 no modelo univariado foram incluídas na análise multivariada. O nível de significância adotado foi $p < 0.05$ e todas as análises estatísticas foram computadas no programa R versão 4.0.5.

4. RESULTADOS

As características demográficas, clínicas, antropométricas e de ingestão de energia e macronutrientes dos participantes antes da cirurgia encontram-se na tabela 1. Nessa população, a mediana de idade foi de 47 (IQR=16) anos, 79% eram do sexo feminino, 73% apresentavam histórico familiar de obesidade e 6.3% eram fumantes ativos. Na avaliação de comorbidades associadas à obesidade, as maiores prevalências observadas foram de HAS (84%) e dislipidemia (60%), seguidas por DM2 (43%) e apneia ou dispneia (38%).

Em relação às características antropométricas antes da cirurgia, as medianas de IMC, peso e excesso de peso de 53 kg/m² (IQR=12), 137kg (IQR=42) e 72kg (IQR=37), respectivamente. Na análise de consumo alimentar, encontrou-se ingestão calórica mediana foi de 1543kcal (IQR=985), sendo 17.6%(IQR=5.5) provenientes de proteína, 58%(IQR=14) de carboidratos e 26% (IQR=12) de lipídios.

Tabela 1 – Características pré-cirúrgicas dos 63 pacientes submetidos à DGYR e acompanhados no Hospital das Clínicas da UFMG

Variável	Total (N=63) ¹
Idade	47 (16)
Sexo feminino	50 (79%)
Antropometria	
IMC (kg/m ²)	53 (12)
Peso (kg)	137 (42)
Excesso de peso (kg)	72 (37)
Tabagismo	
Fumantes	4 (6.3%)
Não fumantes	50 (79.4%)
Ex-fumantes	9 (14.3%)
HF de obesidade	46 (73%)
Comorbidades	
Diabetes	27 (43%)
Hipertensão	53 (84%)
Dislipidemia	38 (60%)
Apneia ou dispneia	24 (38%)
Ingestão dietética	(N=49)
Energia total (kcal/dia)	1543 (985)
Proteína total (g/dia)	65 (40)
% Proteína do VCT	17.6 (5.5)
Carboidrato total (g/dia)	237 (135)
% Carboidratos do VCT	58 (14)
Lipídio total (g/dia)	40 (38)
% Lipídios do VCT	26 (12)

Valores expressos como mediana (IQR) ou frequência (%)

¹ Teste de Wilcoxon; Teste Exato de Fisher; Teste qui-quadrado

HF= Histórico familiar; IMC = Índice de Massa Corporal; VCT= Valor calórico total

4.1 Resposta da perda de peso após a cirurgia.

Após 12 meses de cirurgia, as medianas gerais de IMC, PEP e PPT foram de 35kg/m² (IQR=8), 63%(IQR=20) e 44kg (IQR=19), respectivamente. Em relação ao consumo alimentar, encontrou-se uma mediana de ingestão calórica diária de 864kcal (IQR=354), sendo 19,6%(IQR=8.2) do valor calórico total (VCT) ingerido proveniente de proteínas, 54%(IQR=11) de carboidratos e 24% (IQR=16) de lipídios. Na avaliação da prática de atividade física, 70% da população apresentava NAF baixo e 29% NAF moderado.

Dos 63 participantes, 12 (19%) apresentaram PEP <50% aos 12 meses de pós-operatório e foram incluídos no grupo PPI. As características de cada grupo nesse período encontram-se na tabela 2. A PEP nos grupos PPBS e PPI foi de 66% (IQR=16) e 41% (IQR=6), respectivamente. Na comparação dos grupos em relação à antropometria, encontrou-se diferença significativa em relação ao peso ($p=0.009$), IMC ($p=0.004$) e excesso de peso ($p=0.008$) no período pré-operatório, sendo as maiores medianas observadas no grupo PPI. Nas análises de PPT, comorbidades antes da cirurgia, HF de obesidade, NAF e ingestão de energia e macronutrientes nenhuma diferença foi observada ($p>0.05$).

Após 12 meses, diferentes trajetórias de perda de peso foram observadas, levando a uma taxa de insucesso de 16% ($n=10$) aos 24 meses. Dos 12 participantes com perda de peso insuficiente no primeiro ano, quatro continuaram perdendo peso e aos 24 meses alcançaram uma $PEP \geq 50\%$. De forma oposta, dois participantes do grupo PPBS evoluíram com recidiva do peso, sendo aos 24 meses incluídos no grupo PPI.

Tabela 2 - Características antropométricas, dietéticas, nível de atividade física e fatores pré-cirúrgicos de 63 indivíduos submetidos à DGYR e acompanhados no Hospital das Clínicas da UFMG de acordo com a resposta de perda de peso após 12 meses de cirurgia

	12 meses		
	PPBS (N=51)	PPI (N=12)	P ¹
HF de obesidade	38 (75%)	8 (67%)	0.719
Comorbidades antes da cirurgia			
Diabetes	22 (43%)	5 (42%)	0.926
Hipertensão	43 (84)	10 (83%)	>0.999
Dislipidemia	20 (39%)	5 (42%)	>0.999
Apneia ou dispneia	21 (41%)	3 (25%)	0.345
Antropometria			
IMC pré-OP (kg/m ²)	51 (11)	65 (13)	0.004
Peso pré-OP (kg)	132 (32)	176 (58)	0.009
Excesso de peso pré-OP (kg)	68 (30)	106 (47)	0.008
PPT (kg)	43 (19)	47 (19)	0.468
%PEP	66 (16)	41 (6)	<0.001
Ingestão dietética	(N=51)	(N=11)	
Energia total (kcal/dia)	869 (409)	796 (249)	0.811
Proteína total (g/dia)	43 (25)	45 (24)	0.645
% Proteína do VCT	18.1 (7.8)	22.9 (4.5)	0.151
Carboidrato total (g/dia)	109 (46)	111 (30)	0.883
% Carboidratos do VCT	54 (10)	58 (17)	0.253
Lipídio total (g/dia)	26 (15)	20 (16)	0.217
% Lipídios do VCT	27 (11)	20 (7)	0.065
Nível de atividade física			
Alto	0%	1 (8.3%)	0.315
Moderado	15 (29%)	3 (25%)	
Baixo	36 (71%)	8 (66.7%)	

Valores expressos como mediana (IQR) ou frequência (%)

¹ Teste de Wilcoxon; Teste Exato de Fisher; Teste Qui-quadrado

%PEP= Porcentagem de perda do excesso de peso; HF= Histórico familiar; IMC = Índice de Massa Corporal; PPBS= Grupo perda de peso bem-sucedida; PPI= Grupo perda de peso insuficiente; PPT= Perda de peso total; Pré-OP= pré-operatório; VCT= Valor calórico total;

As características de cada grupo após 24 meses de cirurgia encontram-se na tabela 3. Na comparação entre os grupos, encontrou-se entre os participantes com PPBS uma frequência significativamente maior de indivíduos que aos 12 meses apresentavam $PEP \geq 50\%$ (PPBS=92%, PPI=20%; $p < 0.001$), demonstrando que participantes com perda de excesso de peso bem-sucedida no primeiro ano em geral mantiveram boa resposta ao tratamento cirúrgico. Todavia, analisando a PPT até os 12 meses, não houve diferença entre os grupos (PPBS=47kg, IQR=20; PPI=36kg, IQR=24; $p = 0.089$). Também não foram observadas entre os grupos diferenças

significativas em relação às medidas antropométricas e frequência de comorbidades antes da cirurgia, ingestão energética e de macronutrientes e NAF ($p>0.05$).

Tabela 3 - Características antropométricas, dietéticas, nível de atividade física e fatores pré-cirúrgicos de 63 indivíduos submetidos à DGYR e acompanhados no Hospital das Clínicas da UFMG de acordo com a resposta de perda de peso após 24 meses de cirurgia

	24 meses		<i>P</i> ¹
	PPBS (N=53)	PPI (N=10)	
HF de obesidade	38 (72%)	8 (80%)	0.715
Comorbidades antes da cirurgia			
Diabetes	22 (42%)	5 (50%)	0.733
Hipertensão	45 (85%)	8 (80%)	0.653
Dislipidemia	21 (40%)	4 (40%)	>0.999
Apneia ou dispneia	22 (42%)	2 (20%)	0.294
Antropometria			
IMC pré-OP (kg/m ²)	51 (10)	62 (25)	0.100
Peso pré-OP (kg)	137 (36)	153 (56)	0.211
Excesso de peso pré-OP (kg)	69 (31)	92 (65)	0.218
PPT aos 12 meses (kg)	47 (20)	36 (24)	0.089
PEPBS aos 12 meses	49 (92%)	2 (20%)	<0.001
PPT (kg)	47 (26)	40 (32)	0.072
%PEP	72 (26)	45 (5)	<0.001
Ingestão dietética	(n=52)	(n=10)	
Energia total (kcal/dia)	992 (293)	920 (455)	0.438
Proteína total (g/dia)	46 (15)	48 (58)	0.886
% Proteína do VCT	18 (9)	19 (18)	0.931
Carboidrato total (g/dia)	121 (51)	118 (52)	0.585
% Carboidratos do VCT	53 (17)	57 (15)	0.384
Lipídio total (g/dia)	34 (20)	26 (25)	0.297
% Lipídios do VCT	30 (14)	25 (13)	0.160
Nível de atividade física			
Alto	1 (1.9%)	0%	>0.999
Moderado	17 (32.1%)	3 (30%)	
Baixo	35 (66%)	7 (70%)	

Valores expressos como mediana (IQR) ou frequência (%)

¹ Teste de Wilcoxon; Teste Exato de Fisher; Teste Qui-quadrado

%PEP= Porcentagem de perda do excesso de peso; HF= Histórico familiar; IMC = Índice de Massa Corporal; PEPBS= Perda de excesso de peso bem-sucedida; PPBS= Grupo perda de peso bem-sucedida; PPI= Grupo perda de peso insuficiente; PPT= Perda de peso total; Pré-OP= pré-operatório; VCT= Valor calórico total;

4.2 Aspectos genéticos

A frequência de polimorfismos do *BDNF* e *LYPLAL1* após 12 e 24 meses de cirurgia encontra-se na Tabela 4. Para a variante Val66Met do *BDNF* foi encontrada uma baixa frequência de carreadores do alelo mutado (GA e AA), sem diferença

significativa entre os grupos nos dois períodos analisados ($p > 0.05$). Para a *rs4846567* do *LYPLAL-1*, uma vez que estudos anteriores demonstraram dimorfismo sexual no efeito desse gene sobre o peso e IMC, as análises foram realizadas em ambos os sexos e, adicionalmente, apenas no sexo feminino, que corresponde a 79% do total de participantes (Tabela 5). Em ambas as análises não foram observadas diferenças entre os grupos na frequência dos polimorfismos aos 12 e 24 meses de pós-operatório ($p > 0.05$).

Tabela 4 - Comparação da frequência de polimorfismos dos genes BDNF e LYPLAL-1 em pacientes submetidos à DGYR e acompanhados no Hospital das Clínicas da UFMG de acordo com a resposta de perda de peso após 12 e 24 meses de cirurgia

	12 meses			24 meses		
	PPBS (N=51)	PPI (N=12)	P^1	PPBS (N=53)	PPI (N=10)	P^1
BDNF						
<i>rs6265</i> (Val66Met)						
GG (Val/Val)*	46 (90%)	11 (92%)	>0.999	48 (90.6%)	9 (90%)	>0.999
GA+AA (Val/Met + Met/Met)**	5 (10%)	1 (8%)		5 (9.4%)	1 (10%)	
Lyplal-1						
<i>rs4846567</i>						
GG*	31 (61%)	8 (67%)	>0.999	34 (64%)	5 (50%)	0.485
GT+TT**	20 (39%)	4 (33%)		19 (36%)	5 (50%)	

Valores expressos como mediana (IQR) ou frequência (%)

¹ Teste de Wilcoxon

*Controle; **Variantes

PPBS= Grupo perda de peso bem-sucedida; PPI= Grupo perda de peso insuficiente

Tabela 5 - Comparação da frequência de polimorfismos do gene LYPLAL-1 (*rs484656*) em pacientes do sexo feminino (N=50) submetidas à DGYR e acompanhadas no Hospital das Clínicas da UFMG de acordo com a resposta de perda de peso após 12 e 24 meses de cirurgia

LYPLAL-1	12 meses			24 meses		
	GS (N=41)	GI (N=9)	p^1	GS (N=41)	GI (N=9)	P^1
GG*	24 (59%)	5 (56%)	>0.999	25 (61%)	4 (44%)	0.464
GT+TT**	17 (41%)	4 (44%)		16 (39%)	5 (56%)	

Valores expressos como mediana (IQR) ou frequência (%)

¹ Teste de Wilcoxon

*Controle; **Variantes

PPBS= Grupo perda de peso bem-sucedida; PPI= Grupo perda de peso insuficiente

4.3 Fatores associados à resposta de perda de peso após a cirurgia

Os resultados de associação das análises univariadas e multivariadas aos 12 e 24 meses encontram-se nas Tabelas 6 e 7. Dentre as variáveis estudadas que

inicialmente apresentaram efeito sobre o sucesso da cirurgia, o IMC inicial permaneceu no modelo multivariado como preditor de pior resposta nos dois momentos avaliados e a perda de peso total apresentada com 12 meses preditora de sucesso na perda de excesso de peso após 24 meses.

Tabela 6 – Regressão logística univariada e multivariada de fatores associados ao sucesso na perda de excesso de peso aos 12 meses em 63 pacientes submetidos à DGYR e acompanhados no Hospital das clínicas da UFMG

Variáveis	Análise univariada			Análise multivariada		
	OR	P	IC 95%	OR	P	IC 95%
IMC inicial	0.89	0.002	0.83, 0.95	0.89	0.002	0.83, 0.95
Ingestão de PRO (% do VCT)	0.92	0.194	0.80, 1.04			
Excesso de peso	0.96	0.003	0.94, 0.99			
Peso inicial	0.97	0.005	0.95, 0.99			
Ingestão de CHO (% do VCT)	1.08	0.063	1.00, 1.17			
Ingestão de LIP (% do VCT)	1.08	0.081	1.00, 1.18			

IC= Intervalo de confiança; CHO= Carboidratos; IMC= Índice de Massa Corporal; LIP= lipídios; PRO= proteínas; OR= Odds Ratio; VCT= Valor calórico total

Tabela 7 – Regressão logística univariada e multivariada de fatores associados ao sucesso na perda de excesso de peso após 24 meses de cirurgia em 63 pacientes submetidos à DGYR e acompanhados no Hospital das clínicas da UFMG

Variáveis	Análise univariada			Análise multivariada		
	OR	P	IC 95%	OR	P	IC 95%
IMC inicial	0.93	0.019	0.86, 0.98	0.57	0.005	0.32, 0.76
Idade	0.95	0.159	0.88, 1.02			
Excesso de peso	0.98	0.066	0.96, 1.00			
Peso inicial	0.99	0.146	0.96, 1.01			
PPT aos 12 meses	1.05	0.076	1.00, 1.12	1.62	0.008	1.25, 2.68
Sucesso na perda de peso aos 12 meses	49.0	<0.001	9.03, 416			

IC= Intervalo de confiança; IMC= Índice de Massa Corporal; PPT= Perda de peso total; OR= Odds Ratio

5. DISCUSSÃO

A perda de peso bem sucedida nos primeiros anos após a cirurgia bariátrica e a sua manutenção a médio e longo prazo são de grande importância para a qualidade de vida dos pacientes, proporcionando a melhora de complicações metabólicas e mecânicas e a recuperação da capacidade física, além de melhorar a interação social, vitalidade e os aspectos psicossociais impactados pela obesidade⁽⁹⁴⁾.

Apesar da DGYR ser um tratamento eficaz e bem sucedido na maioria dos casos de obesidade grave, a variabilidade na trajetória da perda de peso após a cirurgia é bastante relatada na literatura e uma parcela significativa dos pacientes não obtém uma resposta de sucesso⁽⁹⁵⁾. As consequências do insucesso na perda de peso durante os primeiros anos de pós-operatório incluem maior probabilidade de não resolução, recidiva e incidência de comorbidades, prejuízo na função física e nas relações sociais, redução da auto-estima e preocupação aumentada com o corpo e a forma física^{(13),(14)}.

Neste estudo buscou-se avaliar de forma retrospectiva preditores do sucesso na perda de peso de indivíduos com obesidade grave submetidos à cirurgia de DGYR. A relação de fatores pré-operatórios, como presença de comorbidades e IMC, ingestão alimentar, prática de exercícios físicos e polimorfismos genéticos com o sucesso da cirurgia bariátrica tem sido bastante reportada na literatura, porém poucos estudos se propuseram a avaliar simultaneamente todos esses fatores.

No presente estudo, mais de 80% dos pacientes apresentaram uma perda de peso bem sucedida ao longo do primeiro e segundo ano de pós-operatório. As taxas de insucesso encontradas em nossa população (19% e 16% aos 12 e 24 meses, respectivamente), vão ao encontro dos resultados de outros estudos que, utilizando o mesmo critério e ponto de corte (%PEP<50), demonstraram uma taxa de insucesso entre 9 e 26% nos dois primeiros anos⁽⁹⁻¹²⁾.

Entre os aspectos pré-cirúrgicos associados à perda de peso, o IMC inicial mais elevado tem se mostrado de forma consistente um preditor de menor chance de uma perda de excesso de peso bem-sucedida após a cirurgia, fato este também observado no presente estudo, demandando, portanto, maior atenção no acompanhamento desses pacientes.

Uma correlação negativa entre IMC inicial e o %PEP ($r=-0.28$, $p<0.001$) foi demonstrada por Al-Khyatt et al.⁽⁹⁾ em 227 indivíduos submetidos à DGYR e acompanhados por 12 meses. No estudo, analisando três faixas de IMC (<50kg/m²,

50-60 kg/m² e >60 kg/m²), indivíduos com valores acima de IMC>60kg/m² obtiveram os piores resultados na PEP. Resultado similar foi encontrado por Barhouch et al.⁽⁹⁶⁾ em 458 pacientes. Entre as variáveis estudadas pelos autores, o IMC pré-cirúrgico >55kg/m² foi o fator de maior impacto nas diferenças encontradas no %PEP após 5 anos ($\Delta=-17.43$; $p<0.001$). Em estudo realizado por Sillén et al.⁽¹⁶⁾ com 218 pacientes, o IMC inicial foi demonstrado como o preditor de menor chance de sucesso na perda de peso após 12 e 24 meses de cirurgia (OR=0.8; $P<0.001$).

Outros fatores pré-cirúrgicos também têm sido reportados como influentes na trajetória da perda de peso. Nos estudos de Al-Khyatt et al.⁽⁹⁾ e Barhouch et al.⁽⁹⁶⁾, a idade e a presença de DM2 e HAS também estiveram associadas a uma pior resposta na perda de peso aos 12 meses⁽⁹⁾ e a uma maior chance de perda de peso insuficiente em 5 anos⁽⁹⁶⁾. Tal associação não foi observada no presente estudo, indo ao encontro dos resultados obtidos por Sillén et al.⁽¹⁶⁾, onde não foi evidenciada nenhuma associação entre a idade e as comorbidades clínicas pré-cirúrgicas com o sucesso da cirurgia aos 12 e 24 meses.

A pior resposta na perda de excesso peso durante o primeiro ano de pós-operatório também tem se mostrado preditora de perda de peso bem-sucedida nos anos seguintes. Ritz et al.⁽¹⁵⁾ reportaram diferentes perfis de evolução do %PEP ao longo do tempo em pacientes que aos 24 meses de pós-operatório apresentavam PEP maior que 50%, entre 25 e 50% e abaixo de 25%. Em geral, os resultados apresentados demonstraram que indivíduos com maior %PEP aos 6 meses eram mais prováveis de evoluírem até os 24 meses com sucesso na perda de peso. Essa observação é corroborada pelos resultados do presente estudo, tendo sido o %PEP>50 aos 12 meses um preditor de sucesso aos 24 meses de pós-operatório.

O padrão de ingestão alimentar de pacientes submetidos à DGYR sofre importantes mudanças após a cirurgia. Algumas explicações para tais mudanças são a restrição do volume ingerido, a elevada frequência de intolerâncias e aversões alimentares, mudanças no paladar e a redução no apetite decorrente das alterações na secreção de hormônios intestinais como GLP-1 e PYY^(5, 97-99).

Com efeito, Netto et al.⁽⁹⁸⁾ demonstraram em um amostra de 41 indivíduos com obesidade grave uma redução significativa após 6 meses na ingestão de calorias, porcentagem de energia proveniente de lipídios, carnes magras, peito de frango, leguminosas, frutas, leite integral e alimentos não saudáveis, como refrigerantes, embutidos, cachorro quente, hambúrguer, pizza, frango empanado, doce de leite,

chocolates e trufas. Paralelamente, verificou-se também um aumento no consumo de peixes, iogurtes e sucos naturais, além da porcentagem de energia proveniente de carboidratos.

Uma vez que o consumo de calorias e nutrientes pode influenciar no balanço energético e, conseqüentemente, o peso corporal, há de se supor que a ingestão de energia e nutrientes após a cirurgia poderia influenciar no sucesso da perda de peso.

No presente estudo, a ingestão de proteína aos 12 meses foi similar à apresentada por Giusti et al.⁽¹⁰⁰⁾ no mesmo período de pós-operatório. Utilizando um registro alimentar de 7 dias, os autores encontraram um consumo médio de 46 ± 3 g de proteína por dia, porém com uma ingestão mais elevada de calorias, carboidratos e lipídios (1240 ± 87 kcal vs. $864(354)$ kcal, 138 ± 9 g vs. $110(4)$ g, 56 ± 6 g vs. $24(16)$, respectivamente). A relação da ingestão dietética com o sucesso da cirurgia, todavia, não foi objeto de investigação dos autores. No presente estudo, não foram observadas diferenças na ingestão alimentar entre os grupos aos 12 meses e, tampouco, uma relação com o sucesso da cirurgia, porém mais trabalhos são necessários para confirmar esse achado.

Furtado et al.⁽¹⁰¹⁾ compararam a prática de AF e a ingestão alimentar de indivíduos com sucesso (PEP>50%) e insucesso (PEP<50%) após 24 meses de cirurgia. Acerca do hábito alimentar, utilizando o R24h para avaliação do consumo dietético, os autores encontraram no grupo sucesso um consumo calórico médio de 1437.7kcal, sendo 20% das calorias provenientes de proteínas, 52.36% de carboidratos e 27.64% de lipídios. No grupo insucesso, a ingestão calórica média foi de 1299.9 kcal, sendo 18.8% de proteínas, 55.36% de carboidratos e 25.29% de lipídios. A diferença entre os grupos não foi significativa ($p>0.05$). No presente estudo, os resultados foram similares em relação à proporção de proteínas e carboidratos na dieta, porém com um consumo energético menor ao encontrado pelos autores. De igual forma, nenhuma associação foi encontrada entre a ingestão alimentar e o sucesso da cirurgia.

Alguns fatores podem explicar as diferenças observadas no consumo de energia e macronutrientes em relação aos trabalhos citados. Um desses fatores é a utilização do R24h como inquérito alimentar. No ambulatório de obesidade do HC-UFMG, é o método mais utilizado por ser simples, rápido e de fácil aplicação durante as consultas de acompanhamento. Apesar disso, por se tratar do relato de um único dia pode não representar adequadamente a ingestão habitual do indivíduo, além de sofrer influência

da capacidade de comunicação e condução do entrevistador e da memória do entrevistado⁽¹⁰²⁾.

Os subrelatos e mudanças recentes na qualidade e quantidade dos alimentos consumidos também devem ser considerados na análise de discrepâncias entre os resultados. Em uma revisão sistemática, Wehling et al.⁽¹⁰³⁾ confirmaram que a frequência de subrelatos do consumo alimentar é significativamente maior entre indivíduos com obesidade, podendo alguns alimentos deliberadamente não serem informados durante a entrevista, principalmente em situações de perda de controle sobre a alimentação.

A prática de AF tem um papel importante no controle do peso corporal, sendo uma das estratégias recomendadas para o tratamento da obesidade⁽²³⁾. Em um estudo retrospectivo, Nuijten et al.⁽¹⁰⁴⁾ buscaram avaliar o efeito de mudanças na AF sobre a perda de peso após 2 anos de cirurgia bariátrica (92% DGYR e 8% Sleeve). Utilizando o Questionário de Baecke para avaliação da AF habitual no pré e pós-operatório, os autores demonstraram que, comparados com participantes que apresentaram manutenção ou redução na AF, indivíduos com aumento tiveram um maior %PPT ($p < 0.001$) e %PEP ($p < 0.001$).

Os achados de Nuijten et al.⁽¹⁰⁴⁾ são confirmados em uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados conduzida por Ren et al.⁽³⁶⁾. No estudo, os autores evidenciaram que o envolvimento após a cirurgia em um programa de treinamento combinando exercícios de força e aeróbicos esteve associado a uma maior perda de peso em diferentes técnicas cirúrgicas (diferença média ponderada = -3.12kg, $p < 0.0001$), principalmente em indivíduos que iniciaram a prática de AF a partir de 1 ano de pós-operatório (diferença média ponderada = -3.63kg, $p < 0.0001$).

Todavia, a relação da AF com o sucesso da perda de peso após a DGYR é pouco descrita. Em um estudo caso-controle conduzido por Amundsen et al.⁽¹³⁾ em indivíduos com 5 anos de pós-operatório, o tempo semanal de caminhada e atividade física total e a duração diária da AF foram significativamente menores no grupo de participantes com %PEP < 50. De igual forma, os autores também observaram uma duração maior de AF leve e AF total diária em indivíduos que ao longo dos 5 anos apresentaram um reganho de peso > 15%.

No presente estudo, nenhuma diferença foi observada no NAF entre indivíduos com sucesso e insucesso na cirurgia após 12 e 24 meses, tendo a maioria dos participantes apresentado um NAF baixo ou sedentário nos dois períodos. Tais

achados corroboram os resultados obtidos por Furtado et al.⁽¹⁰¹⁾ ao avaliar a frequência de praticantes de AF entre indivíduos com sucesso e insucesso aos 2 anos de pós-operatório.

A influência da variante Val66Met (*rs6265*) do *BDNF* sobre o sucesso da cirurgia bariátrica foi analisada por Penã et al.⁽⁸⁵⁾ em 158 indivíduos submetidos às técnicas de DGYR (n=99, 62.7%) e Sleeve (n=59, 37.3%). No estudo, o equilíbrio de Hardy-Weinberg (EHW) foi confirmado, tendo sido encontrada uma frequência de 65.82%, 29.11% e 5.07% para os genótipos Val/Val, Val/Met e Met/Met, respectivamente. Em relação ao efeito sobre a perda de peso, fazendo uma análise prospectiva os autores verificaram uma interação entre a variante e a presença de DM2 no momento da cirurgia. Estratificando os genótipos de acordo com a presença de DM2, foi observado após 24 meses um %PEP significativamente maior no grupo de portadores do alelo Met (Val/Met ou Met/Met) que não apresentavam diabetes inicialmente (p=0.038).

A influência da variante *rs4846567* próxima ao *LYPLAL-1* sobre os desfechos da DGYR foi demonstrada por Bandstein et al.⁽⁸⁶⁾ em 251 indivíduos. No estudo, o genótipo TT esteve associado à maior perda de peso e menor sensação de fome após 24 meses de cirurgia. De acordo com os autores, considera-se possível que esta variante localizada em uma região intergênica possa levar a uma menor disponibilidade da região promotora do *LYPLAL-1*, reduzindo a sua expressão.

No presente trabalho, em relação aos dois genes estudados (*BDNF* e *LYPLAL-1*), para a frequência genotípica nos grupos analisados a população não estava em concordância com o equilíbrio de Hardy-Weinberg (p<0.001). Esse desvio pode ser explicado, entre outras coisas, pelo tamanho da amostra avaliada, uma das principais limitações desse estudo.

Outras limitações desse estudo também devem ser consideradas. Uma vez que os dados foram coletados de forma retrospectiva, não foi possível a utilização de instrumentos mais precisos de avaliação da prática de exercícios físicos, ingestão alimentar e hábitos de vida. Além disso, a falta de informações completas e de uma padronização dos dados registrados nos prontuários também dificultou o levantamento de outros dados.

Apesar das limitações citadas, um dos pontos positivos do presente estudo é a comparação simultânea de múltiplos fatores em paciente submetidos à mesma técnica cirúrgica, avaliando as variáveis preditoras de uma resposta bem-sucedida

nos dois primeiros anos. Nesse sentido, foi possível evidenciar uma associação entre o IMC pré-operatório e o %PEP, porém faz-se necessário um estudo mais detalhado e em uma amostra maior para confirmar os demais resultados encontrados.

6. CONCLUSÃO

Aos 12 e 24 meses, os resultados do presente estudo suportam o IMC inicial como um preditor negativo do sucesso na perda de peso após a cirurgia de DGYR. Ainda, nossos resultados apontam que uma PEP>50% no primeiro ano de pós-operatório é um fator preditor de maior chance de sucesso após 2 anos de cirurgia.

No que tange aos aspectos dietéticos, hábitos de vida e polimorfismos genéticos, estudos em uma população maior se fazem necessários para elucidar melhor a relação da ingestão alimentar, prática de atividade física e das variantes *rs6265* do *BDNF* e *rs4846567* próxima ao *LYPLAL-1* com o sucesso da DGYR.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nguyen NT, Varela JE. Bariatric surgery for obesity and metabolic disorders: state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(3):160-9.
2. Vidal J, Corcelles R, Jimenez A, Flores L, Lacy AM. Metabolic and Bariatric Surgery for Obesity. *Gastroenterology*. 2017;152(7):1780-90.
3. Tonatto-Filho AJ, Gallotti FM, Chedid MF, Grezzana-Filho TJM, Garcia A. Bariatric surgery in brazilian public health system: the good, the bad and the ugly, or a long way to go. Yellow sign! *Arq Bras Cir Dig*. 2019;32(4):e1470.
4. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. *Diretrizes brasileiras de obesidade*. 4 ed. São Paulo 2016. p. 188.
5. Abdeen G, le Roux CW. Mechanism Underlying the Weight Loss and Complications of Roux-en-Y Gastric Bypass. Review. *Obes Surg*. 2016;26(2):410-21.
6. Mulla CM, Middelbeek RJW, Patti ME. Mechanisms of weight loss and improved metabolism following bariatric surgery. *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1411(1):53-64.
7. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaiconelli A, Nanni G, et al. Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(9997):964-73.
8. Maciejewski ML, Arterburn DE, Van Scoyoc L, Smith VA, Yancy WS, Weidenbacher HJ, et al. Bariatric Surgery and Long-term Durability of Weight Loss. *JAMA Surg*. 2016;151(11):1046-55.
9. Al-Khyatt W, Ryall R, Leeder P, Ahmed J, Awad S. Predictors of Inadequate Weight Loss After Laparoscopic Gastric Bypass for Morbid Obesity. *Obes Surg*. 2017;27(6):1446-52.
10. Cadena-Obando D, Ramirez-Renteria C, Ferreira-Hermosillo A, Albarran-Sanchez A, Sosa-Eroza E, Molina-Ayala M, et al. Are there really any predictive factors for a successful weight loss after bariatric surgery? *BMC Endocr Disord*. 2020;20(1):20.
11. Bettencourt-Silva R, Neves JS, Pedro J, Guerreiro V, Ferreira MJ, Salazar D, et al. Comparative Effectiveness of Different Bariatric Procedures in Super Morbid Obesity. *Obes Surg*. 2019;29(1):281-91.
12. Ciudin A, Fidilio E, Gutiérrez-Carrasquilla L, Caixàs A, Vilarrasa N, Pellitero S, et al. A Clinical-Genetic Score for Predicting Weight Loss after Bariatric Surgery: The OBEGEN Study. *J Pers Med*. 2021;11(10).
13. Amundsen T, Strommen M, Martins C. Suboptimal Weight Loss and Weight Regain after Gastric Bypass Surgery- Postoperative Status of Energy Intake, Eating Behavior, Physical Activity, and Psychometrics. *Obes Surg*. 2017;27(5):1316-23.

14. Brissman M, Beamish AJ, Olbers T, Marcus C. Prevalence of insufficient weight loss 5 years after Roux-en-Y gastric bypass: metabolic consequences and prediction estimates: a prospective registry study. *BMJ Open*. 2021;11(3):e046407.
15. Ritz P, Caiazzo R, Becouarn G, Arnalsteen L, Andrieu S, Topart P, et al. Early prediction of failure to lose weight after obesity surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2013;9(1):118-21.
16. Sillén L, Andersson E. Patient Factors Predicting Weight Loss after Roux-en-Y Gastric Bypass. *J Obes*. 2017;2017:3278751.
17. Aliakbarian H, Bhutta HY, Heshmati K, Unes Kunju S, Sheu EG, Tavakkoli A. Pre-operative Predictors of Weight Loss and Weight Regain Following Roux- en-Y Gastric Bypass Surgery: a Prospective Human Study. *Obes Surg*. 2020;30(12):4852-9.
18. Hindle A, de la Piedad Garcia X, Brennan L. Early post-operative psychosocial and weight predictors of later outcome in bariatric surgery: a systematic literature review. *Obes Rev*. 2017;18(3):317-34.
19. El Ansari W, Elhag W. Weight Regain and Insufficient Weight Loss After Bariatric Surgery: Definitions, Prevalence, Mechanisms, Predictors, Prevention and Management Strategies, and Knowledge Gaps-a Scoping Review. *Obes Surg*. 2021;31(4):1755-66.
20. Gupta SR, Zhou Y, Wadden TA, Berkowitz RI, Chao AM. A Systematic Review of Genetic Correlates of Weight Loss After Bariatric Surgery. *Obes Surg*. 2021;31(10):4612-23.
21. Velázquez-Fernández D, Mercado-Celis G, Flores-Morales J, Clavellina-Gaytán D, Vidrio R, Vidrio E, et al. Analysis of Gene Candidate SNP and Ancestral Origin Associated to Obesity and Postoperative Weight Loss in a Cohort of Obese Patients Undergoing RYGB. *Obes Surg*. 2017;27(6):1481-92.
22. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:i-xii, 1-253.
23. González-Muniesa P, Martínez-González MA, Hu FB, Després JP, Matsuzawa Y, Loos RJF, et al. Obesity. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17034.
24. WHO. Obesity and overweight 2021 [<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>].
25. Saúde. BMdSSdVeSDdVdDeAnTePd. **Vigitel Brasil 2019:** vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2019. Brasília: Ministério da Saúde; 2020.

26. Malta DC, Silva AGD, Tonaco LAB, Freitas MIF, Velasquez-Melendez G. [Time trends in morbid obesity prevalence in the Brazilian adult population from 2006 to 2017]. *Cad Saude Publica*. 2019;35(9):e00223518.
27. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(5):288-98.
28. Durrer Schutz D, Busetto L, Dicker D, Farpour-Lambert N, Pryke R, Toplak H, et al. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. *Obes Facts*. 2019;12(1):40-66.
29. Wolfe BM, Kvach E, Eckel RH. Treatment of Obesity: Weight Loss and Bariatric Surgery. *Circ Res*. 2016;118(11):1844-55.
30. Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, Ramos A, Shikora S, Kow L. Bariatric Surgery Survey 2018: Similarities and Disparities Among the 5 IFSO Chapters. *Obesity Surgery*. 2021;31(5):1937-48.
31. Rasera I, Jr., Luque A, Junqueira SM, Jr., Brasil NC, Andrade PC. Effectiveness and Safety of Bariatric Surgery in the Public Healthcare System in Brazil: Real-World Evidence from a High-Volume Obesity Surgery Center. *Obes Surg*. 2017;27(2):536-40.
32. Landecho MF, Valentí V, Moncada R, Frühbeck G. Eligibility and Success Criteria for Bariatric/Metabolic Surgery. *Adv Exp Med Biol*. 2017;960:529-43.
33. Frühbeck G. Bariatric and metabolic surgery: a shift in eligibility and success criteria. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(8):465-77.
34. Belligoli A, Bettini S, Segato G, Busetto L. Predicting Responses to Bariatric and Metabolic Surgery. *Curr Obes Rep*. 2020;9(3):373-9.
35. Xu G, Song M. Recent advances in the mechanisms underlying the beneficial effects of bariatric and metabolic surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2021;17(1):231-8.
36. Ren ZQ, Lu GD, Zhang TZ, Xu Q. Effect of physical exercise on weight loss and physical function following bariatric surgery: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2018;8(10):e023208.
37. Sarwer DB, Dilks RJ, West-Smith L. Dietary intake and eating behavior after bariatric surgery: threats to weight loss maintenance and strategies for success. *Surg Obes Relat Dis*. 2011;7(5):644-51.
38. Nymo S, Lundanes J, Aukan M, Sandvik J, Johnsen G, Græslie H, et al. Diet and physical activity are associated with suboptimal weight loss and weight regain 10-15 years after Roux-en-Y gastric bypass: A cross-sectional study. *Obes Res Clin Pract*. 2022.

39. Novelli IR, Fonseca LG, Gomes DL, Dutra ES, Baiocchi de Carvalho KM. Emotional eating behavior hinders body weight loss in women after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Nutrition*. 2018;49:13-6.
40. da Silva FB, Gomes DL, de Carvalho KM. Poor diet quality and postoperative time are independent risk factors for weight regain after Roux-en-Y gastric bypass. *Nutrition*. 2016;32(11-12):1250-3.
41. Masood A, Alsheddi L, Alfayadh L, Bukhari B, Elawad R, Alfadda AA. Dietary and Lifestyle Factors Serve as Predictors of Successful Weight Loss Maintenance Postbariatric Surgery. *J Obes*. 2019;2019:7295978.
42. Fairbrother U, Kidd E, Malagamuwa T, Walley A. Genetics of Severe Obesity. *Curr Diab Rep*. 2018;18(10):85.
43. Miranda M, Morici JF, Zanoni MB, Bekinschtein P. Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Key Molecule for Memory in the Healthy and the Pathological Brain. *Front Cell Neurosci*. 2019;13:363.
44. de Assis GG, Hoffman JR, Bojakowski J, Murawska-Ciałowicz E, Ciężczyk P, Gasanov EV. The Val66 and Met66 Alleles-Specific Expression of BDNF in Human Muscle and Their Metabolic Responsivity. *Front Mol Neurosci*. 2021;14:638176.
45. Xu B, Xie X. Neurotrophic factor control of satiety and body weight. *Nat Rev Neurosci*. 2016;17(5):282-92.
46. Colucci-D'Amato L, Speranza L, Volpicelli F. Neurotrophic Factor BDNF, Physiological Functions and Therapeutic Potential in Depression, Neurodegeneration and Brain Cancer. *Int J Mol Sci*. 2020;21(20).
47. An JJ, Liao GY, Kinney CE, Sahibzada N, Xu B. Discrete BDNF Neurons in the Paraventricular Hypothalamus Control Feeding and Energy Expenditure. *Cell Metab*. 2015;22(1):175-88.
48. Notaras M, van den Buuse M. Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF): Novel Insights into Regulation and Genetic Variation. *Neuroscientist*. 2019;25(5):434-54.
49. Sandrini L, Di Minno A, Amadio P, Ieraci A, Tremoli E, Barbieri SS. Association between Obesity and Circulating Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Levels: Systematic Review of Literature and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2018;19(8).
50. An JJ, Kinney CE, Tan JW, Liao GY, Kremer EJ, Xu B. TrkB-expressing paraventricular hypothalamic neurons suppress appetite through multiple neurocircuits. *Nat Commun*. 2020;11(1):1729.
51. Colitti M, Montanari T. Brain-derived neurotrophic factor modulates mitochondrial dynamics and thermogenic phenotype on 3T3-L1 adipocytes. *Tissue Cell*. 2020;66:101388.

52. Zhu Q, Liu X, Glazier BJ, Krolick KN, Yang S, He J, et al. Differential Sympathetic Activation of Adipose Tissues by Brain-Derived Neurotrophic Factor. *Biomolecules*. 2019;9(9).
53. Genzer Y, Dadon M, Burg C, Chapnik N, Froy O. Effect of dietary fat and the circadian clock on the expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Mol Cell Endocrinol*. 2016;430:49-55.
54. Montone RA, Camilli M, Del Buono MG, Russo M, Rinaldi R, Canonico F, et al. Brain-derived neurotrophic factor in patients with acute coronary syndrome. *Transl Res*. 2021;231:39-54.
55. Liao GY, Kinney CE, An JJ, Xu B. TrkB-expressing neurons in the dorsomedial hypothalamus are necessary and sufficient to suppress homeostatic feeding. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(8):3256-61.
56. Chen ZY, Patel PD, Sant G, Meng CX, Teng KK, Hempstead BL, et al. Variant brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (Met66) alters the intracellular trafficking and activity-dependent secretion of wild-type BDNF in neurosecretory cells and cortical neurons. *J Neurosci*. 2004;24(18):4401-11.
57. Cunningham F, Allen JE, Allen J, Alvarez-Jarreta J, Amode MR, Armean IM, et al. Ensembl 2022. *Nucleic Acids Res*. 2022;50(D1):D988-D95.
58. Ieraci A, Barbieri SS, Macchi C, Amadio P, Sandrini L, Magni P, et al. BDNF Val66Met polymorphism alters food intake and hypothalamic BDNF expression in mice. *J Cell Physiol*. 2020;235(12):9667-75.
59. Honarmand H, Bonyadi M, Rafat A, Mahdavi R, Aliasghari F. Association study of the BDNF gene polymorphism (G196A) with overweight/obesity among women from Northwest of Iran. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. 2021;22(1):7.
60. Shugart YY, Chen L, Day IN, Lewis SJ, Timpson NJ, Yuan W, et al. Two British women studies replicated the association between the Val66Met polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and BMI. *Eur J Hum Genet*. 2009;17(8):1050-5.
61. Marques-Iturria I, Garolera M, Pueyo R, Segura B, Hernan I, Garcia-Garcia I, et al. The interaction effect between BDNF val66met polymorphism and obesity on executive functions and frontal structure. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2014;165b(3):245-53.
62. Timpano KR, Schmidt NB, Wheaton MG, Wendland JR, Murphy DL. Consideration of the BDNF gene in relation to two phenotypes: hoarding and obesity. *J Abnorm Psychol*. 2011;120(3):700-7.
63. Thorleifsson G, Walters GB, Gudbjartsson DF, Steinthorsdottir V, Sulem P, Helgadóttir A, et al. Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity. *Nat Genet*. 2009;41(1):18-24.

64. Hong KW, Lim JE, Go MJ, Shin Cho Y, Ahn Y, Han BG, et al. Recapitulation of the association of the Val66Met polymorphism of BDNF gene with BMI in Koreans. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20(9):1871-5.
65. Beckers S, Peeters A, Zegers D, Mertens I, Van Gaal L, Van Hul W. Association of the BDNF Val66Met variation with obesity in women. *Mol Genet Metab*. 2008;95(1-2):110-2.
66. Bonaccorso S, Sodhi M, Li J, Bobo WV, Chen Y, Tumuklu M, et al. The brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism is associated with increased body mass index and insulin resistance measures in bipolar disorder and schizophrenia. *Bipolar Disord*. 2015;17(5):528-35.
67. Goodarzi MO. Genetics of obesity: what genetic association studies have taught us about the biology of obesity and its complications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(3):223-36.
68. Steinberg GR, Kemp BE, Watt MJ. Adipocyte triglyceride lipase expression in human obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;293(4):E958-64.
69. Benjamin AM, Suchindran S, Pearce K, Rowell J, Lien LF, Guyton JR, et al. Gene by sex interaction for measures of obesity in the framingham heart study. *J Obes*. 2011;2011:329038.
70. Lei X, Callaway M, Zhou H, Yang Y, Chen W. Obesity associated Lyplal1 gene is regulated in diet induced obesity but not required for adipocyte differentiation. *Mol Cell Endocrinol*. 2015;411:207-13.
71. Lindgren CM, Heid IM, Randall JC, Lamina C, Steinthorsdottir V, Qi L, et al. Genome-wide association scan meta-analysis identifies three Loci influencing adiposity and fat distribution. *PLoS Genet*. 2009;5(6):e1000508.
72. Heid IM, Jackson AU, Randall JC, Winkler TW, Qi L, Steinthorsdottir V, et al. Meta-analysis identifies 13 new loci associated with waist-hip ratio and reveals sexual dimorphism in the genetic basis of fat distribution. *Nat Genet*. 2010;42(11):949-60.
73. Wang T, Ma X, Peng D, Zhang R, Sun X, Chen M, et al. Effects of Obesity Related Genetic Variations on Visceral and Subcutaneous Fat Distribution in a Chinese Population. *Sci Rep*. 2016;6:20691.
74. Burger M, Zimmermann TJ, Kondoh Y, Stege P, Watanabe N, Osada H, et al. Crystal structure of the predicted phospholipase LYPLAL1 reveals unexpected functional plasticity despite close relationship to acyl protein thioesterases. *J Lipid Res*. 2012;53(1):43-50.
75. Watson RA, Gates AS, Wynn EH, Calvert FE, Girousse A, Lelliott CJ, et al. Lyplal1 is dispensable for normal fat deposition in mice. *Dis Model Mech*. 2017;10(12):1481-8.

76. Bandstein M, Voisin S, Nilsson EK, Schultes B, Ernst B, Thurnheer M, et al. A Genetic Risk Score Is Associated with Weight Loss Following Roux-en Y Gastric Bypass Surgery. *Obes Surg*. 2016;26(9):2183-9.
77. Nicoletti CF, Cortes-Oliveira C, Pinhel MAS, Nonino CB. Bariatric Surgery and Precision Nutrition. *Nutrients*. 2017;9(9).
78. Vos N, Oussaada SM, Cooman MI, Kleinendorst L, Ter Horst KW, Hazebroek EJ, et al. Bariatric Surgery for Monogenic Non-syndromic and Syndromic Obesity Disorders. *Curr Diab Rep*. 2020;20(9):44.
79. Wen S, Wang C, Gong M, Zhou L. An overview of energy and metabolic regulation. *Sci China Life Sci*. 2019;62(6):771-90.
80. Resende CMM, Durso DF, Borges KBG, Pereira RM, Rodrigues GKD, Rodrigues KF, et al. The polymorphism rs17782313 near MC4R gene is related with anthropometric changes in women submitted to bariatric surgery over 60 months. *Clin Nutr*. 2018;37(4):1286-92.
81. de Oliveira MS, Rodrigues M, Rossoni EA, Sortica DA, Rheinheimer J, Moehlecke M, et al. -866G/A and Ins/Del polymorphisms in UCP2 gene are associated with reduced short-term weight loss in patients who underwent Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis*. 2021;17(7):1263-70.
82. Liou TH, Chen HH, Wang W, Wu SF, Lee YC, Yang WS, et al. ESR1, FTO, and UCP2 genes interact with bariatric surgery affecting weight loss and glycemic control in severely obese patients. *Obes Surg*. 2011;21(11):1758-65.
83. de Oliveira BAP, de Souza Pinhel MA, Nicoletti CF, de Oliveira CC, Quinhoneiro DCG, Noronha NY, et al. UCP2 and PLIN1 Expression Affects the Resting Metabolic Rate and Weight Loss on Obese Patients. *Obes Surg*. 2017;27(2):343-8.
84. Rodrigues GK, Resende CM, Durso DF, Rodrigues LA, Silva JL, Reis RC, et al. A single FTO gene variant rs9939609 is associated with body weight evolution in a multiethnic extremely obese population that underwent bariatric surgery. *Nutrition*. 2015;31(11-12):1344-50.
85. Pena E, Caixas A, Arenas C, Pareja R, Leon-Mengibar J, Rigla M, et al. Influence of the BDNF Val66Met polymorphism on weight loss after bariatric surgery: a 24-month follow-up. *Surg Obes Relat Dis*. 2021;17(1):185-92.
86. Bandstein M, Mwinyi J, Ernst B, Thurnheer M, Schultes B, Schioth HB. A genetic variant in proximity to the gene LYPLAL1 is associated with lower hunger feelings and increased weight loss following Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51(9):1050-5.
87. Brethauer SA, Kim J, el Chaar M, Papasavas P, Eisenberg D, Rogers A, et al. Standardized outcomes reporting in metabolic and bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2015;11(3):489-506.

88. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35(8):1381-95.
89. Matsudo S, Matsudo V, Araújo T, Andrade D, Andrade E, Oliveira L, et al. Nível de atividade física da população do Estado de São Paulo: análise de acordo com o gênero, idade, nível socioeconômico, distribuição geográfica e de conhecimento. *Revista Brasileira de Ciência e Movimento.* 2002;10(4):10.
90. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ, et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32(9 Suppl):S498-504.
91. Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, Meckes N, Bassett DR, Tudor-Locke C, et al. 2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43(8):1575-81.
92. Research I, Committee. Guidelines for Data Processing and Analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ): <https://sites.google.com/site/theipaq/scoring-protocol>; 2005 [
93. Pinheiro ABV, Lacerda EMdA, Benzecry EH, Gomes MCdS, da Costa VM. Tabela para avaliação de consumo alimentar em medidas caseiras. 5a ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2005. 131 p.
94. Raof M, Szabo E, Karlsson J, Näslund E, Cao Y, Näslund I. Improvements of health-related quality of life 5 years after gastric bypass. What is important besides weight loss? A study from Scandinavian Obesity Surgery Register. *Surg Obes Relat Dis.* 2020;16(9):1249-57.
95. Dent R, McPherson R, Harper ME. Factors affecting weight loss variability in obesity. *Metabolism.* 2020;113:154388.
96. Barhouch AS, Padoin AV, Casagrande DS, Chatkin R, Süssenbach SP, Pufal MA, et al. Predictors of Excess Weight Loss in Obese Patients After Gastric Bypass: a 60-Month Follow-up. *Obes Surg.* 2016;26(6):1178-85.
97. Makaronidis JM, Neilson S, Cheung WH, Tymoszuk U, Pucci A, Finer N, et al. Reported appetite, taste and smell changes following Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: Effect of gender, type 2 diabetes and relationship to post-operative weight loss. *Appetite.* 2016;107:93-105.
98. Molin Netto BD, Earthman CP, Farias G, Landi Masquio DC, Grotti Clemente AP, Peixoto P, et al. Eating patterns and food choice as determinant of weight loss and improvement of metabolic profile after RYGB. *Nutrition.* 2017;33:125-31.
99. Schoemacher LAHM, Boerboom AB, Thijsselink MMR, Aarts EO. The Relationship Between Energy Intake and Weight Loss in Bariatric Patients. *Obes Surg.* 2019;29(12):3874-81.

100. Giusti V, Theytaz F, Di Vetta V, Clarisse M, Suter M, Tappy L. Energy and macronutrient intake after gastric bypass for morbid obesity: a 3-y observational study focused on protein consumption. *Am J Clin Nutr.* 2016;103(1):18-24.
101. Furtado MCMB, Vermeulen KM, Bellot PENR, Godoy CMA, Coelho D, Godoy EP, et al. Evaluation of factors that may influence in the insufficient weight loss in patients after two years of Roux-en-Y gastric bypass. *Nutr Hosp.* 2018;35(5):1100-6.
102. Fisberg RM, Marchioni DM, Colucci AC. [Assessment of food consumption and nutrient intake in clinical practice]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009;53(5):617-24.
103. Wehling H, Lusher J. People with a body mass index ≥ 30 under-report their dietary intake: A systematic review. *J Health Psychol.* 2019;24(14):2042-59.
104. Nuijten MAH, Tettero OM, Wolf RJ, Bakker EA, Eijsvogels TMH, Monpellier VM, et al. Changes in Physical Activity in Relation to Body Composition, Fitness and Quality of Life after Primary Bariatric Surgery: a Two-Year Follow-Up Study. *Obes Surg.* 2021;31(3):1120-8.

ANEXO A – APROVAÇÃO DO PROJETO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: INFLUÊNCIA DE FATORES GENÉTICOS, DIETÉTICOS, PSICOLÓGICOS E COMPORTAMENTAIS NA PERDA DE PESO DE PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA DE DERIVAÇÃO GÁSTRICA EM Y-DE-ROUX

Pesquisador: LUCIANA BASTOS RODRIGUES

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP;);

Versão: 2

CAAE: 28392619.9.0000.5149

Instituição Proponente: Escola de Enfermagem

Patrocinador Principal: Universidade Federal de Minas Gerais

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.183.414

Apresentação do Projeto:

Projeto aprovado no CEP-UFMG com o número do Parecer: 3.964.355.

De acordo com os proponentes, devido ao cenário de pandemia, que implicou em suspensão temporária das atividades do ambulatório e restrição na circulação de pessoas, inviabilizando, portanto, a execução do projeto conforme versão anteriormente aprovada, optou-se pela execução de estudo longitudinal retrospectivo, à partir de dados secundários da pesquisa "Possíveis relações entre polimorfismos associados à obesidade com a evolução do tratamento dietético e cirúrgico da obesidade grau III", utilizando material de DNA coletado durante a realização da mesma e armazenado em laboratório pela pesquisadora responsável. O Termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD) foi anexado. Foi solicitado a dispensa de TCLE com a seguinte justificativa: "trata-se de estudo retrospectivo utilizando dados e amostras de DNA provenientes de pesquisa conduzida pela prof. dra. Jacqueline Isaura Alvarez-Leite, aprovada sobre o parecer 1.077.885 de 28/05/2015 (CAAE: 13227713.0.0000.5149), cujos termos de consentimentos livre e esclarecido já foram assinados pelos participantes."

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar 2 Sala 2005 2 Campus Pampulha

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 5.183.414

Objetivo da Pesquisa:

A inclusão desta emenda alterou o objetivo geral do projeto.

Anteriormente, de acordo com os proponentes, o objetivo primário do projeto era "avaliar o grau de influência de fatores genéticos, psicológicos, comportamentais, alimentares e hábitos de vida sobre a perda de peso de pacientes submetidos à DGRY, bem como a força de correlação de tais fatores com a perda, manutenção e reganho do peso após a cirurgia a médio e longo prazo". Pela emenda, o novo objetivo é: "avaliar o grau de influência de fatores genéticos, clínicos, comportamentais, alimentares e hábitos de vida sobre a perda de peso de pacientes submetidos à DGRY, bem como a força de correlação de tais fatores COM A PERDA DE PESO 24 MESES APÓS A CIRURGIA.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo com os proponentes, a pesquisa não acarreta em riscos aos participantes, uma vez que se trata de dados retrospectivos. Ainda, segundo os proponentes, os participantes não receberão nenhuma remuneração ou outro tipo de benefício.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O pesquisador relata que "a pesquisa não oferece qualquer risco ao participante". Entretanto, não existe pesquisa sem risco (de acordo com a Res. 466/12): descrever riscos, mesmo que mínimos (ex. quebra de confidencialidade) e os procedimentos para minimizá-los. Ressalta-se, no entanto, que no TCUD, os pesquisadores declararam "entender que a integridade das informações e a garantia da confidencialidade dos dados e a privacidade dos indivíduos que terão suas informações acessadas estão sob nossa responsabilidade. Também declaramos que não repassaremos os dados coletados ou o banco de dados em sua íntegra, ou parte dele, a pessoas não envolvidas na equipe da pesquisa".

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados os seguintes documentos: parecer da Unidade Nutrição HC- UFMG; parecer GEP HC- UFMG; folha de rosto assinada; projeto completo; parecer com aprovação da Câmara Departamental; Formulário de Informações Básicas, carta ao COEP, Termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD).

Recomendações:

Incluir no projeto a descrição de riscos aos participantes, mesmo que mínimos (ex. quebra de confidencialidade) e os procedimentos para minimizá-los.

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º Andar 2 Sala 2005 2 Campus Pampulha

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 5.183.414

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A emenda está aprovada.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o CEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1845678_E1.pdf	28/10/2021 14:33:45		Aceito
Outros	Emenda_projeto_28_10_21.docx	28/10/2021 14:33:00	SOPHIA HELENA CAMARGOS MOREIRA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TCUD_Cep_UFMGassinado.pdf	19/10/2021 20:44:04	SOPHIA HELENA CAMARGOS MOREIRA	Aceito
Outros	Parecer_Cientifico_UNC_Bariatrica.pdf	10/02/2020 16:35:14	Rangell Figueiredo de Oliveira	Aceito
Outros	Parecer_Viabilidade_UNC_Bariatrica.pdf	10/02/2020 16:32:35	Rangell Figueiredo de Oliveira	Aceito
Outros	parecer_HC.pdf	10/02/2020 16:30:10	Rangell Figueiredo de Oliveira	Aceito
Parecer Anterior	Parecer_43_2019_Pesquisa_Luciana2019.pdf	18/01/2020 08:55:00	SOPHIA HELENA CAMARGOS MOREIRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Bariatrica_Sophia_FINAL.doc	05/01/2020 17:41:45	SOPHIA HELENA CAMARGOS MOREIRA	Aceito
Folha de Rosto	PlatBrasilLuciana.pdf	23/12/2019 08:42:40	LUCIANA BASTOS RODRIGUES	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar Sala 2005 Campus Pampulha
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 5.183.414

Não

BELO HORIZONTE, 21 de Dezembro de 2021

Assinado por:
Críssia Carem Paiva Fontainha
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar 2 Sala 2005 2 Campus Pampulha

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

APÊNDICE A - Artigo Original

Influence of clinical, dietary, genetic and lifestyle factors on weight loss in extremely obese individuals undergoing Roux-y gastric bypass surgery

Sophia Helena Camargos Moreira^{1,2}, Renan Pedra Souza³, Jacqueline Isaura Alvarez-Leite⁴, Luciana Bastos Rodrigues^{1,2}

¹Molecular Medicine Technology Center, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil..

²Nutrition Department, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil.

³Genetics, Ecology and Evolution Department, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil.

⁴Biochemistry and immunology Department, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil.

Background: Roux-en-y gastric bypass (RYGB) is considered the "gold standard" for the treatment of extreme obesity, but many patients are unsuccessful in responding to surgery. Our objective was to evaluate the predictors of success after 12 and 24 months of DGYR.

Methods: Retrospective longitudinal study in 63 patients submitted to RYGB between 2004 and 2014. Clinical, anthropometric parameters, family history, life habits and food intake were collected from medical records. DNA samples were used for analysis of variants rs6265 and rs4846567. Excess weight loss (EWL) \geq 50% was considered as successful in surgery and the participants were distributed in successful weight loss (SWL) and insufficient weight loss (IWL) groups. Logistic regression models were used to verify the independent variables predictors of surgery success. The level of significance adopted was $p < 0.05$.

Results: The overall median EWL and total weight loss (TWL) was 63% (IQR=20) and 44kg (IQR=19) at 12 months, respectively, and 67% (IQR=27) and 46kg (IQR=27) at 24 months, respectively. Compared to SWL group, at 12 months, IWL group presented higher median weight, BMI and excess weight before surgery. At 24 months, a significantly lower frequency of individuals who at 12 months had a successful weight

loss was observed at IWL group. No other significant associations were observed in both periods. After logistic regression analysis, the initial BMI was a predictor of worse response in the two moments evaluated.

Conclusion: Preoperative BMI and weight loss at 12 months are predictors of success after RYGB.

Keywords: Obesity. Roux-y gastric bypass. Weight loss. Risk factors. BDNF. LYPLAL1 protein, human.

Introduction

The significant growth of obesity in recent decades represents an important challenge for public health policies. According to the World Health Organization (WHO), in 2016 approximately 650 million people over 18 years of age were obese, equivalent to more than 13% of the world's population¹.

Although the imbalance between calorie intake and energy expenditure is understood as a fundamental aspect in the genesis of obesity, several environmental, dietary, socioeconomic, genetic, psychological, metabolic, neuroendocrine and lifestyle-related factors are involved in this process^{2, 3}.

In individuals with extreme obesity ($BMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$) and grade 2 obesity ($BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$) associated with metabolic complications, surgical treatment is indicated and is shown as the most effective intervention in the short and long term^{4,5}. Among the various existing surgical techniques, Roux-en-y gastric bypass (RYGB) is considered the "gold standard"⁵.

The RYGB technique consists of reducing gastric volume by 90% to 95%, creating a small pouch next to the small curvature with a capacity of approximately 30mL. Then, the small intestine is segmented in approximately 30 to 50 cm distal to the angle of Treitz and the distal jejunum anastomized next to the gastric pouch, forming the Roux canal, and excluding the rest of the stomach, duodenum and part of the jejunum of the feeding loop⁵. Maximum weight loss after surgery usually occurs in the first 12-24 months and can reach up to 70% of excess weight in the first year^{5, 6}. Successful surgical treatment is considered when $\geq 50\%$ of excess weight is lost and the patient is out of morbidly obese condition⁶.

Compared with clinical treatment and other surgical techniques, RYGB presents the best result on short- and long-term weight loss and maintenance^{4,5,7,8}. Despite this, 10-30% of patients undergoing surgery do not obtain a satisfactory excess weight loss (EWL) in the first two years of surgery. A significant portion of patients did not achieve the expected weight loss in the first years of surgery⁹.

The influence of life habits adopted after surgery and clinical and dietary aspects on the trajectory of weight loss has been reported in several studies¹⁰. The adherence to dietary guidelines, a higher diet quality index and the regular practice of physical exercises have been demonstrated as predictors of success in surgery⁹, while older

age, higher preoperative BMI and the presence of diabetes mellitus (DM) have been associated with the risk of a worse outcome¹¹.

In addition to the mentioned factors, single nucleotide polymorphisms (SNP) associated with obesity and visceral adiposity have also been demonstrated as capable of influencing weight loss resulting from RYGB¹²⁻¹⁶. *Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF)* SNPs and genetic variant in proximity to the gene *Lysophospholipase-like 1 (LYPLAL-1)* have been reported as predictors of greater EWL¹⁴ and lower hunger scores¹⁴ up to 24 months of surgery, but there are still few studies with these genes.

Since the factors that influence weight loss of patients submitted to DGYR are still poorly understood, with several gaps persisting as to the degree of influence of each factor on this process, the present study aimed to evaluate the role of clinical aspects, eating habits, lifestyle and genetic polymorphisms in the success of weight loss after 12 and 24 months of DGYR.

Methods

Study population

This is a retrospective longitudinal study in individuals submitted to RYGB between 2004 and 2014 and accompanied by the multiprofessional team of the Hospital das Clínicas of the Federal University of Minas Gerais (HC-UFMG). Information about clinical and anthropometric parameters, family history of obesity, lifestyle habits and food intake were collected from the outpatient records and included data from the first medical assessment (pre-surgical period), the immediate preoperative assessment and follow-up appointments at 12 and 24 months postoperatively (PO).

Inclusion criteria were age between 18 and 65 years, follow-up by the service until at least two years postoperatively and having DNA samples extracted from oral swab and stored in a DNA database of the biochemistry and nutritional immunology laboratory of the Institute of Biological Sciences of UFMG. Patients with absent or incomplete data on the first visit and/or without weight recording at 12 and/or 24 months of surgery were excluded from the analysis.

The study was approved by UFMG Ethics Committee (CAAE: 28392619.9.0000.5149). The data and biological materials analyzed came from

research also approved by UFMG Ethics Committee (CAAE: 13227713.0.0000.5149) and the informed consent were collected from all individuals.

Anthropometric parameters

Weight and height were measured using welmy® digital platform scale with capacity of 300 kg and coupled millimeter vertical anthropometer and BMI calculated using the equation $\text{weight}(\text{kg})/\text{height}^2(\text{m})$. Total weight loss (TWL) was determined by the difference between weight in the two postoperative moments and initial weight. Excess weight was calculated considering a BMI of 25kg/m² and the %EWL determined by equation $\%EWL = [(\text{initial weight} - \text{postoperative weight}) / (\text{initial weight} - \text{ideal weight})] \times 100$. A $\%EWL \geq 50$ was considered as a successful outcome in weight loss at 12 and 24 months postoperatively.

Clinical Data and Lifestyle Habits

Information on family history of obesity, presence of comorbidities (diabetes, hypertension, dyslipidemia, apnea or dyspnea) before surgery, smoking habit and physical activity (PA) at 12 and 24 months postoperatively were collected retrospectively from the medical records. Data on the practice of PA included modality, frequency and exercise time. Based on this information, the physical activity level (PAL) was classified in an adapted manner, considering the criteria established by the short version of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) validated in Brazil by Matsudo et al¹⁷.

Food consumption

Food intake was assessed through a 24-hour recall (R24h) collected during the visits and recorded in the medical records in the form of home-made measures. For the analysis, the homemade measurements were converted into grams or milliliters in order to allow their more detailed examination. The total intake of energy, carbohydrates, total fats and proteins and the percentage of consumption of each macronutrient were calculated using the Software Avanutri® version 4.1.

Genotypic analysis

For genotyping, the stored DNA samples were quantified in nanodrop and adjusted for the concentration of 50 ng/μL by dilution in milli-Q water. Samples with

insufficient DNA volume and concentration below 15ng/ μ L were excluded from the study.

The Val66Met polymorphisms (rs6265 – *BDNF*) and rs4846567 (*LYPLAL1*) were genotyped using the TaqMan™ SNP Genotyping assays methodology, with two probes marked with differential fluorescence that allow the detection of both alleles in a single reaction (Applied Biosystems Inc. (ABI), Foster City, CA, USA). The analyses were performed on an ABI 7900 HT Fast PCR Real Time System (ABI) device and genotyping conducted using TaqMan Genotyper Software in format 84 – according to the manufacturer's instructions.

Statistical analysis

The participants of this study were divided into successful weight loss (SWL) and insufficient weight loss (IWL) groups, according to %EWL at 12 and 24 months of surgery. Quantitative variables were tested for normality using the Shapiro-Wilk test. Descriptive statistics were used to analyze the characteristics of each group, with categorical variables presented as frequency and quantitative variables as median (Interquartile range - IQR), as a function of the asymmetry presented.

For between groups analysis, Wilcoxon test was used for quantitative variables and fisher's exact test for categorical variables. The allelic frequency of the genes analyzed was calculated by allelic count and hardy-weinberg equilibrium deviation (HWE) was tested using fisher's exact test. Logistic regression models were used to determine predictors of surgery success, odds ratio (OR) and 95% confidence interval. The univariate regression analyses were adjusted incorporating all the collected variables that presented p-value lower than 0.2 in the descriptive analysis. Independent variables with p-value less than 0.2 in the univariate model were included in the multivariate analysis. The level of significance adopted was $p < 0.05$ and all statistical analyses were computed in the Program R version 4.0.5.

Results

Demographics, clinical, anthropometric and food intake characteristics before surgery are summarized in Table 1. In the study population, the median age was 47 (IQR=16) years and, of the 63 participants included, 79% were female, 73% had a family history of obesity and 79.4% were nonsmokers. Regarding comorbidities, the

highest prevalences were observed for hypertension (84%) and dyslipidemia (60%), followed by T2D (43%) and apnea or dyspnea (38%).

Demographic, clinical, anthropometric, dietary and lifestyle aspects

After 12 months, the participants presented a general median of EWL, TWL and BMI of 63%(IQR=20), 44kg (IQR=19) and 35kg/m² (IQR=8), respectively. At 24 months, the median EWL, TWL and BMI were 67% (IQR=27), 46kg (IQR=27) and 33kg/m² (IQR=8), respectively. A low or sedentary PAL was observed at 12 and 24 months in 70% and 67% of the participants, respectively.

Regarding food intake, after 1 year of surgery, a general median daily intake of 864kcal (IQR=354), 43g (IQR=25) of protein, 110g (IQR=44) of carbohydrates and 24g of lipids (IQR) was found. Regarding the distribution of macronutrients, 19.6% (IQR=8.2) of the total calories ingested was derived from proteins, 54% (IQR=11) from carbohydrates and 24% (IQR=16) from lipids. After 2 years, the median intake of calories, proteins, carbohydrates and lipids were 980kcal (IQR=295), 46g (IQR=28), 119g (IQR=51) and 28g (IQR=13), respectively. Regarding the distribution, in the total sample, proteins contributed with 18% (IQR=10) of the total calories, carbohydrates with 53% (IQR=18) and lipids with 28%.

The differences between the SWL and IWL groups in relation to the evaluated parameters are summarized in Table 2. At 12 months, 12 of the 63 participants (19%) presented an EWL less than 50%. Compared to SWL, IWL individuals had higher median weight ($p=0.009$), BMI ($p=0.004$) and excess weight ($p=0.008$) before surgery. No difference was observed in relation to gender, age, family history of obesity, comorbidities before surgery, dietary intake, smoking habit and PA practice ($p>0.05$).

After 24 months, similar results were observed. In this period, the overall median EWL was 67% (IQR=27), with 10 participants (16%) presenting an EWL below 50%. In general, individuals who had a successful weight loss at 12 months maintained a good response to surgical treatment during this period ($p<0,001$). No significant difference was observed in relation to the other parameters evaluated ($p>0.05$). Differences between groups 12 months after surgery.

Genetic aspects

Table 4 shows the frequency of *BDNF* and *LYPLAL1* polymorphisms after 12 and 24 months of surgery. For the Val66Met variant of *BDNF*, a low frequency of

carriers of the mutated allele (GA and AA) was found, with no significant difference between groups in the two analyzed periods ($p>0.05$). For the variant *rs4846567* near *LYPLAL1*, since previous studies have demonstrated sexual dimorphism in the effect of this gene on weight and BMI, the analyses were performed in both sexes and, additionally, only in females, which corresponds to 79% of the total participants (Table 5). In both analyses, no differences were observed between the groups in the frequency of polymorphisms at 12 and 24 months postoperatively ($p>0.05$).

Factors associated with successful surgery

The results of the association of univariate and multivariate analyses at 12 and 24 months are summarized in Tables 6 and 7. Among the variables studied that initially had an effect on the success of the surgery, the preoperative BMI remained in the multivariate model as a predictor of worse response in the two evaluated periods. Conversely, the total weight loss presented at 12 months was a predictor of better response at 24 months of surgery.

Discussion

Although RYGB is an effective and successful treatment in most cases of extreme obesity, the variability in the trajectory of weight loss after surgery is widely reported in the literature and a significant number of patients do not get a successful response. Still, little is known about the factors that effectively influence the success of the surgery.

In our study, preoperative BMI was a negative predictor of success, indicating that individuals with higher BMI are less likely to reach an $EWL_{\geq 50\%}$ after 12 and 24 months. In a study by Sillén et al.¹⁸, the initial BMI was also an independent predictor of lower chance of success in the first two postoperative years ($OR=0.8$; $P<0.001$).

A higher chance of success in surgery after 2 years was also observed in individuals who after 12 months had achieved an $EWL_{\geq 50\%}$. Ritz et al.¹⁹ demonstrated different growth charts profiles of %EWL over time in patients who at 24 months postoperatively had EWL equal or greater than 50%, between 25 and 50% and below 25%. The results of the authors showed that individuals with higher %EWL at 6 months were more likely to be successfully in weight loss until 24 months.

The pattern of food intake of patients submitted to WYGB undergoes important changes after surgery. Some explanations for such changes are the restriction of the

ingested volume, the high frequency of food intolerances and aversions, changes in taste and the reduction in appetite resulting from changes in intestinal hormone secretion such as GLP-1 and PYY²⁰⁻²².

Netto et al.²³ demonstrated in a sample of 41 individuals with extreme obesity a significant reduction after 6 months in calorie intake, percentage of energy from lipids, lean meats, chicken breast, legumes, fruits, whole milk and unhealthy foods such as soft drinks, sausages, hot dog, burger, pizza, breaded chicken, milk candy, chocolates and truffles. At the same time, there was also an increase in the consumption of fish, yogurts and natural juices, in addition to the percentage of energy from carbohydrates.

Since the consumption of calories and nutrients can influence the energy balance and, consequently, body weight, it should be assumed that food intake after surgery could influence the success of weight loss.

Furtado et al.²⁴ compared food intake and physical activity practice in successful weight loss (EWL>50%) and suboptimal weight loss (PEP<50%) individuals after 24 months of surgery. About eating habits, using R24h to assess dietary intake, the authors found in the successful group an average caloric intake of 1437.7kcal (20% proteins, 52.36% carbohydrates and 27.64% lipids), and in the suboptimal group an average intake of 1299.9kcal (18.8% proteins, 55.36% carbohydrates and 25.29% lipids) without significant difference between groups. Similarly, in the present study no association was found between food intake and surgery success.

Some factors may explain the lack of association between dietary intake and the success of surgery. Although R24h is a simple, fast and easy-to-apply method for food survey, by reporting a single day the information collected may not represent the habitual intake of the individual²⁵. In addition, underreports and recent changes in the quality and quantity of food consumed should also be considered in the analysis of the results. In a systematic review, Wehling et al.²⁶ confirmed that the frequency of underreports of food consumption is significantly higher among obese individuals, and some foods may not be deliberately reported during the interview, especially in situations of loss of control over food.

The practice of PA has an important role in the control of body weight, being one of the recommended strategies for the treatment of obesity². In a retrospective study, Nuijten et al.²⁷ sought to evaluate the effect of changes in PA on weight loss after 2 years of bariatric surgery (92% DGYR and 8% Sleeve). Using the Baecke

Questionnaire to assess habitual PA before and after surgery, the authors demonstrated that, compared with participants who presented maintenance or reduction in PA, individuals with increase had a higher %TWL ($p < 0,001$) and %EWL ($p < 0.001$).

Regarding the success of the surgery, Amundsen et al.²⁸ demonstrated that in individuals with 5 years postoperatively, the weekly walking time and total physical activity and the daily duration of PA were significantly shorter in the group of participants with %EWL < 50. Similarly, the authors also observed a longer duration of mild PA and total daily PA in individuals who over 5 years had a weight gain > 15%.

Specifically in neuronal cells, met66Val polymorphism (*rs6265*), a mutation that changes the valine residue in preproBDNF codon 66 to Methionine residue, was shown to be capable of disrupting cell traffic and activity-dependent release of BDNF^{29, 30}. Penã et al.¹⁶ demonstrated in 158 individuals submitted to RYGB ($n = 99$, 62.7%) and Sleeve ($n = 59$, 37.3%) techniques an interaction between this polymorphism and the presence of DM2 at the time of surgery. In met allele carriers (Val/Met or Met/Met) without diabetes, the authors found a significantly higher %PEP after 24 months of surgery ($p = 0.038$).

It is considered possible that *the rs4846567 variant* of LYPLAL-1, located in an intergenic region, may lead to a lower availability of the LYPLAL-1 promoter region, reducing its expression¹⁴. In individuals submitted to RYGB, it was demonstrated by Bandstein et al.¹⁴ that this variant in homozygosis was associated with greater weight loss and less hunger sensation after 24 months.

In the present study, in relation to the two genes studied, for genotypic frequency in the groups analyzed, the population was not in agreement with the Hardy-Weinberg equilibrium ($p < 0,001$). This deviation can be explained, among other things, by the size of the sample evaluated, one of the main limitations of this study.

Other limitations of this study should also be considered. Since the data were collected retrospectively, it was not possible to use more accurate instruments to evaluate the practice of physical exercises, food intake and life habits. In addition, the lack of complete information and standardization of the data recorded in the medical records also made it difficult to collect other data.

Some positive points of the study should be highlighted and include the simultaneous comparison of multiple factors in patients submitted to the same surgical technique and the evaluation of independent predictors of a successful response in

weight loss. In this sense, it was possible to evidence an association between preoperative BMI and %EWL, but a more detailed study is necessary and in a larger sample to confirm the other results found.

Conflicts of Interest

The authors declare no conflict of interest.

Author Contributions

Study concept and design: SHCM; acquisition of data: SHCM; analysis and interpretation of data: SHCM; drafting of the manuscript: SHCM; critical revision of the manuscript: LBR and JIAL; statistical analysis: RPS; and study supervision: LBR and JIAL.

References

1. WHO. Obesity and overweight 2021 [<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>].
2. González-Muniesa P, Martínez-González MA, Hu FB, Després JP, Matsuzawa Y, Loos RJF, et al. Obesity. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17034.
3. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(5):288-98.
4. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaiconelli A, Nanni G, et al. Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(9997):964-73.
5. Nguyen NT, Varela JE. Bariatric surgery for obesity and metabolic disorders: state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(3):160-9.
6. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. **Diretrizes brasileiras de obesidade**. 4 ed. São Paulo 2016. p. 188.
7. Maciejewski ML, Arterburn DE, Van Scoyoc L, Smith VA, Yancy WS, Weidenbacher HJ, et al. Bariatric Surgery and Long-term Durability of Weight Loss. *JAMA Surg*. 2016;151(11):1046-55.
8. Mulla CM, Middelbeek RJW, Patti ME. Mechanisms of weight loss and improved metabolism following bariatric surgery. *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1411(1):53-64.
9. El Ansari W, Elhag W. Weight Regain and Insufficient Weight Loss After Bariatric Surgery: Definitions, Prevalence, Mechanisms, Predictors, Prevention and Management Strategies, and Knowledge Gaps-a Scoping Review. *Obes Surg*. 2021;31(4):1755-66.
10. Belligoli A, Bettini S, Segato G, Busetto L. Predicting Responses to Bariatric and Metabolic Surgery. *Curr Obes Rep*. 2020;9(3):373-9.
11. Aliakbarian H, Bhutta HY, Heshmati K, Unes Kunju S, Sheu EG, Tavakkoli A. Pre-operative Predictors of Weight Loss and Weight Regain Following Roux- en-Y Gastric Bypass Surgery: a Prospective Human Study. *Obes Surg*. 2020;30(12):4852-9.
12. Bandstein M, Voisin S, Nilsson EK, Schultes B, Ernst B, Thurnheer M, et al. A Genetic Risk Score Is Associated with Weight Loss Following Roux-en Y Gastric Bypass Surgery. *Obes Surg*. 2016;26(9):2183-9.
13. de Toro-Martín J, Guénard F, Tchernof A, Pérusse L, Marceau S, Vohl MC. Polygenic risk score for predicting weight loss after bariatric surgery. *JCI Insight*. 2018;3(17).
14. Bandstein M, Mwinyi J, Ernst B, Thurnheer M, Schultes B, Schioth HB. A genetic variant in proximity to the gene LYPLAL1 is associated with lower hunger feelings and increased weight loss following Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51(9):1050-5.
15. Nicoletti CF, Cortes-Oliveira C, Pinhel MAS, Nonino CB. Bariatric Surgery and Precision Nutrition. *Nutrients*. 2017;9(9).
16. Pena E, Caixas A, Arenas C, Pareja R, Leon-Mengibar J, Rigla M, et al. Influence of the BDNF Val66Met polymorphism on weight loss after bariatric surgery: a 24-month follow-up. *Surg Obes Relat Dis*. 2021;17(1):185-92.
17. Matsudo S, Matsudo V, Araújo T, Andrade D, Andrade E, Oliveira L, et al. Nível de atividade física da população do Estado de São Paulo: análise de acordo com o gênero, idade, nível socioeconômico, distribuição geográfica e de conhecimento. *Revista Brasileira de Ciência e Movimento*. 2002;10(4):10.

18. Sillén L, Andersson E. Patient Factors Predicting Weight Loss after Roux-en-Y Gastric Bypass. *J Obes.* 2017;2017:3278751.
19. Ritz P, Caiazzo R, Becouarn G, Arnalsteen L, Andrieu S, Topart P, et al. Early prediction of failure to lose weight after obesity surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2013;9(1):118-21.
20. Abdeen G, le Roux CW. Mechanism Underlying the Weight Loss and Complications of Roux-en-Y Gastric Bypass. Review. *Obes Surg.* 2016;26(2):410-21.
21. Makaronidis JM, Neilson S, Cheung WH, Tymoszuk U, Pucci A, Finer N, et al. Reported appetite, taste and smell changes following Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: Effect of gender, type 2 diabetes and relationship to post-operative weight loss. *Appetite.* 2016;107:93-105.
22. Schoemacher LAHM, Boerboom AB, Thijsselink MMR, Aarts EO. The Relationship Between Energy Intake and Weight Loss in Bariatric Patients. *Obes Surg.* 2019;29(12):3874-81.
23. Molin Netto BD, Earthman CP, Farias G, Landi Masquio DC, Grotti Clemente AP, Peixoto P, et al. Eating patterns and food choice as determinant of weight loss and improvement of metabolic profile after RYGB. *Nutrition.* 2017;33:125-31.
24. Furtado MCMB, Vermeulen KM, Bellot PENR, Godoy CMA, Coelho D, Godoy EP, et al. Evaluation of factors that may influence in the insufficient weight loss in patients after two years of Roux-en-Y gastric bypass. *Nutr Hosp.* 2018;35(5):1100-6.
25. Fisberg RM, Marchioni DM, Colucci AC. [Assessment of food consumption and nutrient intake in clinical practice]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009;53(5):617-24.
26. Wehling H, Lusher J. People with a body mass index ≥ 30 under-report their dietary intake: A systematic review. *J Health Psychol.* 2019;24(14):2042-59.
27. Nuijten MAH, Tettero OM, Wolf RJ, Bakker EA, Eijsvogels TMH, Monpellier VM, et al. Changes in Physical Activity in Relation to Body Composition, Fitness and Quality of Life after Primary Bariatric Surgery: a Two-Year Follow-Up Study. *Obes Surg.* 2021;31(3):1120-8.
28. Amundsen T, Strommen M, Martins C. Suboptimal Weight Loss and Weight Regain after Gastric Bypass Surgery- Postoperative Status of Energy Intake, Eating Behavior, Physical Activity, and Psychometrics. *Obes Surg.* 2017;27(5):1316-23.
29. Notaras M, van den Buuse M. Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF): Novel Insights into Regulation and Genetic Variation. *Neuroscientist.* 2019;25(5):434-54.
30. Chen ZY, Patel PD, Sant G, Meng CX, Teng KK, Hempstead BL, et al. Variant brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (Met66) alters the intracellular trafficking and activity-dependent secretion of wild-type BDNF in neurosecretory cells and cortical neurons. *J Neurosci.* 2004;24(18):4401-11.

Table 1. General characteristics and preoperative data

Variable	Value (n=63)
Age	47 (38 - 54)
Female sex	50 (79%)
BMI (kg/m ²)	53 (46 - 58)
Weight (kg)	137 (114-156)
Excess weight (kg)	72 (51 - 88)
Smoking	
Current	4 (6.3%)
Never	50 (79.4%)
Former	9 (14.3%)
Family history of obesity	46 (73%)
Diabetes mellitus	27 (43%)
Hypertension	53 (84%)
Dyslipidemia	38 (60%)
Apnea or dyspnea	24 (38%)
Dietary Intake	
Daily calories (kcal)	1543 (1125 - 2110)
Daily protein (g)	65 (41 - 81)
Daily protein (% total calories)	17.6 (13.8 - 19.3)
Daily carbohydrate (g)	237 (154 - 289)
Daily carbohydrate (% total calories)	58 (51 - 65)
Daily fat (g)	40 (29 - 67)
Daily fat (% total calories)	26 (20 - 32)

Values are expressed as median (IQR, Interquartile range) or number (%)

BMI, body mass index

Table 2. Demographic, clinical, anthropometric, dietary and lifestyle habits characteristics according to the weight response to bariatric surgery

	12-months follow-up			24-months follow-up		
	SWL (n=51)	IWL (n=12)	<i>P</i>	SWL (n=53)	IWL (n=10)	<i>P</i>
Age at time on surgery	46 (14)	50 (22)	0.687	46 (16)	52 (9)	0.145
Female sex	41 (80%)	9 (75%)	0.700	41 (77%)	9 (90%)	0.672
Family history of obesity	38 (74.5%)	8 (67%)	0.598	38 (72%)	8 (80%)	>0.999
Preoperative Comorbidities						
Diabetes	22 (43%)	5 (42%)	0.926	22 (42%)	5 (50%)	0.733
Hypertension	43 (84%)	10 (83%)	>0.999	45 (85%)	8 (80%)	0.653
Dyslipidemia	20 (39.2%)	5 (41.7%)	>0.999	21 (40%)	4 (40%)	>0.999
Apnea/dyspnea	21 (41%)	3 (25%)	0.345	31 (58%)	2 (20%)	0.294

(continue to the next)

Table 2. Continued

	12-months follow-up			24-months follow-up		
	SWL (n=51)	IWL (n=12)	<i>P</i>	SWL (n=53)	IWL (n=10)	<i>P</i>
Preoperative BMI (kg/m ²)	51 (11)	65 (13)	0.004	51 (10)	62 (25)	0.100
Preoperative weight (kg)	132 (32)	167 (58)	0.009	137 (36)	153 (56)	0.211
Preoperative EW (kg)	68 (30)	106 (47)	0.008	69 (31)	92 (65)	0.218
Weight loss parameters at follow-up time						
Weight (kg)	85 (13)	125 (36)	<0.001	81 (18)	111 (27)	<0.001
BMI (kg/m ²)	33 (7)	48 (8)	<0.001	32 (8)	46 (12)	<0.001
TWL (kg)	43 (9)	47 (19)	0.468	47 (26)	40 (32)	0.072
%EWL	66 (26)	41 (6)	<0.001	72 (26)	45 (5)	<0.001
WL success at 12-months				49 (92%)	2 (20%)	<0.001

(continue to the next)

Table 2. Continued

	12-months follow-up			24-months follow-up		
	SWL (n=51)	IWL (n=12)	<i>P</i>	SWL (n=53)	IWL (n=10)	<i>P</i>
Dietary Intake						
Daily calories (kcal)	869 (409)	796 (249)	0.811	992	920	0.438
Daily PRO (g)	43 (25)	45 (24)	0.645	46 (15)	48 (58)	0.886
Daily PRO (% total calories)	18.1 (7.8)	22.9 (4.5)	0.151	18 (9)	19 (18)	0.931
Daily CHO (g)	109 (46)	111 (30)	0.883	121 (51)	118 (52)	0.585
Daily CHO (% total calories)	54 (10)	58 (17)	0.253	53 (17)	57 (15)	0.384
Daily fat (g)	26 (15)	20 (16)	0.217	34 (20)	26 (25)	0.297
Daily fat (% total calories)	27 (13)	20 (7)	0.065	30 (14)	25 (13)	0.160

(continue to the next)

Table 2. Continued

	12-months follow-up			24-months follow-up		
	SWL (n=51)	IWL (n=12)	<i>P</i>	SWL (n=53)	IWL (n=10)	<i>P</i>
Physical activity level			0.315			>0.999
High	0%	1 (8.3%)		1 (1.9%)	0%	
Moderate	15 (29%)	3 (25%)		17 (32.1%)	3 (30%)	
Low	36 (71%)	8 (66.7%)		35 (66%)	7 (70%)	

Values are expressed as median (IQR, Interquartile range) or number (%)

BMI, body mass index; CHO, carbohydrate; EWL, excess weight loss; IWL, Insufficient weight loss; PRO, protein; SWL, Successful weight loss; TWL, total weight loss;

Table 3. BDNF and LYPLAL-1 polymorphisms frequency according to the weight response to bariatric surgery at 12 and 24 months follow-up

	12-months follow-up			24-months follow-up		
	SWL (n=51)	IWL (n=12)	<i>P</i>	SWL (n=53)	IWL (n=10)	<i>P</i>
BDNF						
rs6265 (Val66Met)						
GG (Val/Val)	46 (90%)	11 (92%)	>0.999	48 (90.6%)	9 (90%)	>0.999
GA+AA (Val/Met + Met/Met)	5 (10%)	1 (8%)		5 (9.4%)	1 (10%)	
Lyplal-1						
Rs4846567						
GG	31 (61%)	8 (67%)	>0.999	34 (64%)	5 (50%)	0.485
GT+TT	20 (39%)	4 (33%)		19 (36%)	5 (50%)	

Values are expressed as number (%)

IWL, Insufficient weight loss; SWL, Successful weight loss

Table 4. LYPLAL-1 polymorphisms (rs4846567) frequency on women according to the weight response to bariatric surgery at 12 and 24 months follow-up

	12-months follow-up			24-months follow-up		
	SWL (n=41)	IWL (n=9)	<i>P</i>	SWL (n=53)	IWL (n=10)	<i>P</i>
GG	24 (59%)	5 (56%)	>0.999	25 (61%)	4 (44%)	0.464
GT+TT	17 (41%)	4 (44%)		16 (39%)	5 (56%)	

Values are expressed as number (%)

IWL, Insufficient weight loss; SWL, Successful weight loss

Table 5. Logistic regression analysis for successful weight loss after RYGB with 12-months follow-up.

	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	OR	CI 95%	<i>P</i>	OR	CI 95%	<i>P</i>
Preoperative BMI	0.89	0.83, 0.95	0.002	0.89	0.83, 0.95	0.002
Daily protein intake (% total calories)	0.92	0.80, 1.04	0.194			
Preoperative excess weight	0.96	0.94, 0.99	0.003			
Preoperative weight	0.97	0.95, 0.99	0.005			
Daily fat intake (% total calories)	1.08	1.00, 1.18	0.081			

BMI, body mass index; CI, confidence interval; OR, odds ratio

Table 6. Logistic regression analysis for successful weight loss after RYGB with 24-months follow-up.

	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	OR	CI 95%	<i>P</i>	OR	CI 95%	<i>P</i>
Preoperative BMI	0.93	0.86, 0.98	0.019	0.57	0.32, 0.76	0.005
Age	0.95	0.88, 1.02	0.159			
Preoperative excess weight	0.98	0.96, 1.00	0.066			
Preoperative weight	0.99	0.96, 1.01	0.146			
Total WL at 12-months	1.05	1.00, 1.12	0.076	1.62	1.25, 2.68	0.008
WL success at 12-months	49.0	9.03, 416	<0.001			

BMI, body mass index; CI, confidence interval; OR, odds ratio; WL, weight loss