Universidade Federal de Minas Gerais
Escola de Enfermagem
Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Saúde

Larissa Leal Brinati

AVALIAÇÃO DOS FATORES PREDITORES DA SÍNDROME METABÓLICA E ANÁLISE DOS POLIMORFISMOS DA APOE EM PACIENTES COM OBESIDADE EXTREMA SUBMETIDOS À DERIVAÇÃO GÁSTRICA EM Y-DE-ROUX: Um estudo retrospectivo

Belo Horizonte
2024

Larissa Leal Brinati

AVALIAÇÃO DOS FATORES PREDITORES DA SÍNDROME METABÓLICA E ANÁLISE DOS POLIMORFISMOS DA APOE EM PACIENTES COM OBESIDADE EXTREMA SUBMETIDOS À 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

Coorientadora: Profa. Dra. Jacqueline Isaura Alvarez Leite

Belo Horizonte

2024

FICHA CATOLOGRÁFICA

Brinati, Larissa Leal.
B858a Avaliação dos fatores preditores da Síndrome Metabólica e análise dos polimorfismos da APOE em pacientes com Obesidade extrema submetidos à Derivação Gástrica em Y-de-Roux [recursos eletrônicos]: Um estudo retrospectivo. / Larissa Leal Brinati. - - Belo Horizonte: 2024.
75f.: il.
Formato: PDF.
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Luciana Bastos Rodrigues.
Coorientador (a): Jacqueline Isaura Alvarez Leite.
Área de concentração: Nutrição.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Enfermagem.

1. Obesidade. 2. Cirurgia Bariátrica. 3. Polimorfismo Genético. 4. Apolipoproteína E2. 5. Apolipoproteína E3. 6. Apolipoproteína E4 7. Síndrome Metabólica. 8. Dissertação Acadêmica. I. Rodrigues, Luciana Bastos. II. Leite, Jacqueline Isaura Alvarez. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Enfermagem. IV. Título.

NLM: QU 248

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

FOLHA DE APROVAÇÃO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

ESCOLA DE ENFERMAGEM
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO E SAÚDE

ATA DE NÚMERO 105 (CENTO E CINCO) DA SESSÃO DE ARGUIÇÃO E DEFESA DA DISSERTAÇÃO APRESENTADA PELA CANDIDATA LARISSA LEAL BRINATI PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRE EM NUTRIÇÃO E SAÚDE.

Aos 15 (quinze) dias do mês de março de dois mil e vinte e quatro, às 13:00 horas, realizou-se no Anfiteatro Laís Netto da Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais, a sessão pública para apresentação e defesa da dissertação **"AVALIAÇÃO DOS COMPONENTES DA SÍNDROME METABÓLICA E ANÁLISE DO POLIMORFISMO DA APOE EM PACIENTES COM OBESIDADE EXTREMA SUBMETIDOS À DERIVAÇÃO GÁSTRICA EM Y-DEROUX: Um estudo retrospectivo"**, da aluna ***Larissa Leal Brinati***, candidata ao título de "Mestre em Nutrição e Saúde", linha de pesquisa "Nutrição Clínica e Experimental". A Comissão Examinadora foi constituída pela Profas. Dras. Luciana Bastos Rodrigues, Jacqueline Isaura Alvarez Leite, Simone de Vasconcelos Generoso, e Tatiani Uceli Maioli, 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:

(X) 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, Luciana Bastos Rodrigues, Presidente da Comissão Examinadora, lavrei a presente Ata, que depois de lida e aprovada será assinada por mim e pelos demais membros da Comissão Examinadora.

Belo Horizonte, 15 de março de 2024.

Profª. Drª Luciana Bastos Rodrigues

Orientadora (UFMG)

Profª. Drª. Jacqueline Isaura Alvarez Leite

Coorientadora (UFMG)

Profª. Drª Simone de Vasconcelos Generoso

Membro Titular (UFMG)

Profª. Drª Tatiani Uceli Maioli

Membro Titular (UFMG)

Documento assinado eletronicamente por **Luciana Bastos Rodrigues**, **Professora do Magistério Superior**, em 22/03/2024, às 13:28, 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 **Jacqueline Isaura Alvarez Leite**, **Professora do Magistério Superior**, em 22/03/2024, às 14:02, 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**, **Professora do Magistério Superior**, em 22/03/2024, às 14:32, 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 **Tatiani Uceli Maioli**, **Professora do Magistério Superior**, em 22/03/2024, às 14:36, 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 **3134018** e o código CRC **FC669CC6**.

Referência: Processo nº 23072.213095/2024-67 SEI nº 3134018

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por cuidar de cada detalhe da minha jornada e me fazer instrumento de suas vontades. As minhas santas de devoção, Nossa Senhora Aparecida e Santa Catarina, por me acompanharem em todas as seções de estudo e acalmarem meu coração nos momentos de angústia e incertezas.

Aos meus mestres de vida, pai e mãe, por não medirem esforços para me fornecerem as melhores possibilidades e terem me ensinado desde sempre a importância da educação. Pai, minhas mãos não o tocam mas espero que de onde esteja possa se sentir orgulhoso. Mãe, obrigada por me apoiar em todas as decisões e nunca duvidar da minha capacidade.

A minha irmã, por mesmo de longe ter se feito presente e me acolhido em todos os momentos, tenham sido eles bons ou ruins.

Ao meu companheiro de vida, obrigada por compreender minhas ausências e ter sido meu chão em todos os momentos que acreditava estar desmoronando.

A minhas parceiras de trajetória no laboratório Anna, Rayane, Bianca e Nayra, obrigada por todos os ensinamentos, sempre regados a muitas risadas.

A minhas companheiras de ambulatório, em especial Marcela e Sabrina, obrigada pela acolhida, respeito, carinho e principalmente, por me ensinarem sobre o atendimento humanizado ao paciente obeso.

A minha coorientadora Jacque, obrigada por reforçar a importância da ciência e a prática da minha profissão, um exemplo para mim na ciência e cuidado ao paciente.

A minha orientadora por me apresentar o vislumbrante mundo da genética e sempre se mostrar disposta e aberta a auxiliar, proporcionando aprendizados além da vida acadêmica.

A todos os professores do curso de pós-graduação em nutrição e saúde pela acolhida e imensas contribuições para minha formação.

RESUMO

Introdução: O aumento da obesidade ocorre em proporções pandêmicas, fato agravado por sua associação com as comorbidades, entre elas a síndrome metabólica (SM). A cirurgia bariátrica (CB) se mostra como o tratamento mais eficaz atuando tanto na perda de peso quanto na melhora do metabolismo, repercutindo em remissão de quadros de diabetes do tipo 2 (DM2), hipertensão arterial sistêmica (HAS) e dislipidemias. Sabe-se que tal resposta é influenciada por diversos agentes, entre eles hábitos de vida, aspectos psicossociais e os fatores genéticos/epigenéticos, onde inclui-se o polimorfismo na Apolipoproteína E (APOE). **Objetivos:** Avaliar os componentes na síndrome metabólica em pacientes com obesidade extrema submetidos a cirurgia bariátrica. **Metodologia:** Trata-se de um estudo longitudinal retrospectivo realizado com 109 pacientes submetidos a CB e que mantiveram acompanhamento. Dados do pré- e pós-operatório de 24 e 60 meses foram coletados em prontuários, incluindo dados clínicos, ingestão de energia e macronutrientes e prática de exercícios físicos. Os polimorfismos no gene *APOE* foram obtidos utilizando a metodologia TaqMan™ SNP *Genotyping assays* e PCR-RFLP. Modelos de regressão logística foram utilizados para verificar variáveis associadas ao diagnóstico de síndrome metabólica. O nível de significância adotado foi $p<0.05$. **Resultados:** A amostra foi composta prioritariamente por indivíduos do sexo feminino (82,6%). Após a CB houve redução da presença de SM (74% vs. 8,4% vs. 3,6%) sendo encontrado associação significativa entre HAS (*OR*=15,9) e DM2 (*OR*=10,6) no pré-operatório e DM2 (*OR*=20,3) e CT/HDL (*OR*=6,7) após 24 meses de cirurgia. Não encontrou associação entre a SM como os alelos do gene APOE e as demais variáveis analisadas. **Conclusão:** Antes da realização da cirurgia, HAS e DM2 mostraram-se como fatores fortemente associados à SM, e esses fatores sofreram alterações ao longo do tempo PO, destacando-se o diabetes e a razão CT/HDL aos 24 meses. No entanto, não encontramos associação entre o diagnóstico de SM e o polimorfismo do gene *APOE*, prática de atividade física, hábitos alimentares e parâmetros antropométricos.

Palavras-chave: obesidade; cirurgia bariátrica;derivação gástrica em y de roux; síndrome metabólica; apoe; polimorfismo apoe.

ABSTRACT

Introduction: The increase in obesity occurs at pandemic proportions, a fact aggravated by its association with comorbidities, including metabolic syndrome (MS). Bariatric surgery (BC) appears to be the most effective treatment, acting both on weight loss and on improving metabolism, resulting in remission of type 2 diabetes (DM2), systemic arterial hypertension (SAH) and dyslipidemia. It is known that this response is influenced by several agents, including lifestyle habits, psychosocial aspects and genetic/epigenetic factors, including the polymorphism in Apolipoprotein E (APOE). **Objectives:** To evaluate the components of metabolic syndrome in patients with extreme obesity undergoing bariatric surgery. **Methodology:** This is a prospective longitudinal study carried out with 109 patients who underwent BC and who maintained follow-up. Pre- and 24- and 60-month postoperative data were collected from medical records, including clinical data, energy and macronutrient intake, and physical exercise. Polymorphisms in the APOE gene were obtained using the TaqMan™ SNP Genotyping assays and PCR-RFLP methodology. Logistic regression models were used to verify variables associated with the diagnosis of metabolic syndrome. The significance level adopted was $p<0.05$. **Results:** The sample was composed primarily of female individuals (82.6%). After CB there was a reduction in the presence of MS (74% vs. 8.4% vs. 3.6%) and a significant association was found between SAH (OR=15.9) and DM2 (OR=10.6) in the pre- surgery and DM2 (OR=20.3) and TC/HDL (OR=6.7) after 24 months of surgery. No association was found between MS and APOE gene alleles and the other variables analyzed. **Conclusion:** Before surgery, HAS and DM2 were shown to be factors strongly associated with MS, and these factors underwent changes over time PO, highlighting diabetes and the TC/HDL ratio at 24 months. However, we found no association between the diagnosis of MS and the APOE gene polymorphism, physical activity, eating habits and anthropometric parameters.

Keywords: obesity; bariatric surgery; roux-en-y gastric by-pass; metabolic syndrome; apoe; apoe polymorphism.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Evolução dos diagnósticos de síndrome metabólica 20

Figura 2 - Procedimentos mais comumente realizados na CB 22

Figura 3 – Efeito das variantes do alelo *APOE* nas vias metabólicas 25

Figura 4 - Fluxograma da coleta de dados e variáveis analisadas nos períodos pré-operatório, 24 e 60 meses após realização da cirurgia bariátrica 29

Quadro 1 – Cálculo dos METs por categoria de atividade física 32

Figura 5 – Perfil eletroforético para identificação dos alelos do gene da *APOE* 37

Figura 6 – Exemplo de um resultado gráfico da discriminação alélica 38

Figura 7 – Evolução da frequência dos componentes diagnósticos da SM antes e após a realização da cirurgia bariátrica 44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classificação do IMC segundo Organização Mundial da Saúde 15

Tabela 2 – Critérios de classificação do nível de atividade física 32

Tabela 3 – Perfil de bandas no gel para identificação dos alelos do gene da *APOE* 36

Tabela 4 - Característica de amplificação por RT-PCR do gene APOE *rs7412* 38

Tabela 5 - Característica de amplificação por RT-PCR do gene APOE *rs429358* 38

Tabela 6 - Características pré-operatórias dos 109 pacientes submetidos a cirurgia bariátrica 40

Tabela 7 - Presença de síndrome metabólica em pacientes com obesidade extrema atendidos pelo Hospital das Clínicas – UFMG 41

Tabela 8 - Regressão logística dos fatores componentes da síndrome metabólica em pacientes com obesidade extrema 42

Tabela 9 – Frequência alélica do gene APOE em pacientes com obesidade extrema portadores de síndrome metabólica 42

Tabela 10 – Características dos pacientes após 24 e 60 meses de realização da cirurgia bariátrica 43

Tabela 11 – Frequência alélica do gene *APOE* em pacientes com obesidade extrema após 24 e 60 meses de realização da cirurgia bariátrica 45

Tabela 12 – Regressão logística multivariada dos fatores preditores independentes da síndrome metabólica em pacientes com obesidade extrema submetidos a cirurgia bariátrica 46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABESO	Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica
AF	Atividade Física
apoB	Apolipoproteína B
APOE	Apolipoproteína E
APOE	Gene da Apolipoproteína E
Arg	Arginina
ASMBS	Sociedade Americana de Cirurgia Metabólica e Bariátrica
CB	Cirurgia Bariátrica
CHO	Carboidratos
CT	Colesterol total
Cys	Cisteína
DCV	Doenças cardiovasculares
DM2	Diabetes do tipo 2
DNA	Ácido desoxirribonucleico
ETNNO	Ambulatório de Tratamento Nutricional e Nutrologico da Obesidade
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HC-UFMG	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
HDL	Lipoproteína de alta densidade
IDL	Lipoproteínas de densidade intermediária
IFSO	Federação Internacional para a Cirurgia de Obesidade e Distúrbios Metabólicos
IMC	Índice de Massa Corporal
IPAQ	Questionário Internacional de Atividade Física
Kcal	Calorias
Kg	Quilograma
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LIP	Lipídeos
m²	Metros ao quadrado
MET	Equivalente metabólico
MEV	Mudança de estilo de vida

mg/dL	Miligramas por decilitro
MHO	Obesidade metabolicamente saudável
mmHg	Milímetro de mercúrio
MOU	Obeso com anormalidades metabólicas
MUNW	Eutrófico metabolicamente não saudável
NAF	Nível de atividade física
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR-RFLP	Técnica de reação em cadeia de polimerase
PEP	Perda de excesso de peso
PO	Pós-Operatório
PPBS	Perda de peso bem-sucedida
PPT	Perda de peso total
PTN	Proteínas
RI	Resistência Insulínica
RYGB	Bypass gástrico em Y-de-Roux
SCRB1	Receptor eliminador B1
SM	Síndrome Metabólica
SO	Obesidade sarcopênica
SUS	Sistema Único de Saúde
TA	Tecido Adiposo
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF-α	Fator de necrose tumoral-α
TGL	Triglicerídeos
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VCT	Valor calórico Total
VLDL	Lipoproteínas de densidade muito baixa
VSG	Gastrectomia Vertical
ε2	Alelo 2
ε3	Alelo 3
ε4	Alelo 4

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 13
2. REFERÊNCIAL TEÓRICO 15
2.1 Obesidade 15
2.1.1 Definição e Epidemiologia 15
2.1.2 Comorbidades associadas 17
2.2 Síndrome Metabólica 19
2.3 Cirurgia Bariátrica 21
2.4 Polimorfismo da APOE 23
3. OBJETIVOS 27
3.1 Gerais 27
3.2 Específicos 27
4. METODOLOGIA 28
4.1 Aspectos Éticos 28
4.2 Delineamento do estudo e seleção da amostra 28
4.3 Coleta de dados 29
4.3.1 Antropometria 29
4.3.2 Consumo alimentar 31
4.3.3 Dados Clínicos 31
4.3.4 Atividade Física 31
4.3.5 Exames bioquímicos 33
4.3.6 Diagnóstico de Síndrome Metabólica 33
4.3.7 Genotipagem 34
4.3.7.1 Coleta de material genético 34
4.3.7.2 Extração de DNA 34
4.3.7.3 Amplificação do DNA e determinação do genótipo 35
4.3.7.4 Análise Estatística 39
5. RESULTADOS 40
5.1 Análise dos pacientes no pré-operatório 40
5.2 Análise dos pacientes no pós-operatório de 24 e 60 meses 43
6. DISCUSSÃO 47
7. CONCLUSÃO 51
8. REFERÊNCIAS 52
9. APÊNDICE 62
9.1 Aprovação dos projetos do comitê de ética 62
9.2 Aferição de circunferência da cintura em paciente com obesidade extrema 64
9.3 Artigo original 65

1. INTRODUÇÃO

A obesidade atingiu proporções pandêmicas em todo o mundo e se estabeleceu como risco independente para o surgimento de doenças cardiovasculares (DCV), estando entre elas, hipertensão arterial (HAS), resistência à insulina (RI), fibrilação arterial e insuficiência cardíaca(1). Além disso, a presença concomitante de excesso de gordura corporal e resistência à insulina, enquadra o indivíduo em um cenário caracterizado como o centro da síndrome metabólica (SM)(2).

A SM é clinicamente caracterizada por uma síndrome crônica resultante de uma combinação de fatores cardiovasculares(3) e que pode aumentar aproximadamente 5 vezes o risco de desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 (DM2)(2). Suas diversas causas ainda não foram completamente esclarecidas, no entanto, é reconhecido que questões relacionadas ao estilo de vida, como hábitos alimentares e prática de atividade física, juntamente com fatores genéticos, podem estar associadas ao seu surgimento(4,5).

Nesse contexto, as intervenções voltadas para o tratamento da obesidade podem abranger uma variedade de opções, que vão desde modificações no estilo de vida (MEV) e terapia medicamentosa até a realização de cirurgia bariátrica (CB), sendo esta última considerada um tratamento definitivo para a condição(2).

Dentre as técnicas cirúrgicas existentes, as duas mais comumente realizadas são o bypass gástrico em Y-de-Roux e a gastrectomia vertical, que podem levar a uma perda de excesso de peso entre 27-69%(6). Além disso, o tratamento cirúrgico pode resultar em remissão de quadros metabólicos previamente existentes, como hipertensão arterial, dislipidemia e DM2(7)

Contudo, é conhecido que a redução de peso abaixo da meta ideal, ou seja, inferior a 50% do excesso de peso, nos primeiros dois anos após a intervenção ocorre em aproximadamente 11 a 22% dos pacientes. Além disso, quando essa meta é alcançada, o reganho de peso ainda é significativo(7).

São diversos os fatores que podem diminuir a eficácia da intervenção, abrangendo desde considerações sobre a técnica cirúrgica utilizada até hábitos de cuidado no pós-operatório, como o volume gástrico presente, níveis de ansiedade, diâmetro da anastomose gastrojejunal, consumo de alimentos com elevada densidade calórica, tamanho das porções ingeridas e a relação emocional com a alimentação, incluindo episódios de compulsão alimentar(8).

A resposta a eficácia do tratamento também são influenciadas por fatores genéticos, destacando-se a relevância dos polimorfismos de nucleotídeo único. Dependendo de sua natureza, esses polimorfismos podem contribuir para quadros de maior compulsão alimentar, preferência por alimentos predominantemente ricos em gorduras e açúcar, intensificação do sistema de recompensa, entre outros aspectos que contribuem para o reganho de peso e consequentemente na piora do quadro metabólico(8,9).

Nesse contexto, torna-se necessário mais estudos acerca da influência genética, e, dos demais fatores associados ao sucesso a cirurgia bariátrica e redução das doenças associadas a obesidade, entre elas, a síndrome metabólica.

2. REFERÊNCIAL TEÓRICO

2.1 Obesidade

2.1.1 Definição e Epidemiologia

O crescimento expressivo da obesidade e seus agravos nas últimas décadas representa um importante desafio para as políticas públicas de saúde. A Federação Mundial de Obesidade estima que em 2030, cerca de 1 bilhão de pessoas irão conviver com a obesidade(1,10). No Brasil, segundo dados do último VIGITEL publicado em 2023, a frequência de adultos obesos variou de 17,7% a 30,4% nas capitais(11).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), uma das formas de classificação da obesidade se dá pelo acúmulo excessivo de tecido adiposo, mais especificamente através do cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC), obtido pela divisão do peso pelo quadrado da altura do indivíduo. Com base no resultado, é possível identificar o nível de obesidade (conforme indicado na Tabela 1), sendo assim considerada quando os valores ultrapassam 30 kg/m²(12).

Tabela 1 - Classificação do IMC segundo Organização Mundial da Saúde

Classificação	IMC (Kg/m²)
Baixo Peso	<18,5 Kg/m²
Eutrofia	18,5-24,9 Kg/m²
Sobrepeso	25-29,9 Kg/m²
Obesidade grau 1	30-34,9 Kg/m²
Obesidade grau 2	35-39,9 Kg/m²
Obesidade grau 3	>40 Kg/m²

Fonte: WHO, 2000(12)

No entanto, sabe-se que esta classificação por vezes se mostra limitada, já que entre indivíduos com sobrepeso e obesos ocorre significativa heterogeneidade de fenótipos o que configura distintos quadros de risco, e, que torna ainda mais evidente a necessidade de múltiplas ferramentas para o correto diagnóstico do quadro metabólico(13,14).

Contudo, o entendimento sobre o tecido adiposo (TA) progrediu significativamente nos últimos anos, deixando de ser simplesmente considerado como um local de armazenamento de energia para ser reconhecido como um tecido endócrin (15) o. No âmbito do TA, a célula responsável pelo armazenamento, hidrólise e síntese de triglicerídeos é o adipócito. No entanto, essas células também desempenham um papel na liberação de adipocinas, que englobam o sistema complemento, quimiocinas, hormônios, fatores de crescimento e citocinas(16,17).

Evidências sugerem que ao passo que o acúmulo de tecido adiposo progride ocorre aumento da infiltração de macrófagos, levando a maior ativação pró-inflamatória de M1 (Macrófagos tipo 1) em contraste ao fenótipo M2 (Macrófagos tipo 2) em indivíduos magros(17). Como resultado desta ativação, há aumento de citocinas pró-inflamatórias circulantes que além de repercutirem em um estado inflamatório crônico e de baixo grau característico da obesidade, também repercutem na sensibilidade à insulina, transporte e metabolismo da glicose, além de demais complicações como dislipidemia e HAS(15,17–19).

No entanto, nos seres humanos podemos encontrar 3 formas distintas deste tecido, o TA branco, bege e marrom(20). O primeiro é caracterizado por ser um tecido amarelo ou branco e pouco vascularizado, mas, é capaz de gerar grandes quantidade de adipocinas(21). Já o TA marrom, possui tal coloração devido sua elevada vascularização e presença de mitocôndrias, e diferentemente do TA branco que possui como principal função o armazenamento de energia, o TA marrom dissipa energia através da termogênese, sendo está de maneira mais eficiente que o TA branco e os músculos(21,22). Essa melhor termogênese evidente no TA marrom pode ser explicada tanto pela presença de mitocôndrias como pela elevada expressão da proteína desacopladora-1 (UCP1)(22).

Já o TA bege pode ser resultante da transdiferenciação do TA branco, fenômeno também conhecimento como escurecimento do TA, como ser oriundo de células progenitoras ainda presentes nos tecidos(23). Sua função também engloba a dissipação de calor e pode auxiliar, assim como o TA marrom, na homeostase metabólica(24). Porém, apesar de se configurar como uma possível estratégias para pacientes obesos e com disfunções metabólicas, o escurecimento do TA branco só ocorre mediante a estímulos, estando estre eles, a atividade física(22–24)

Contudo, a inatividade física, termo usado para se referir a incapacidade de se atingir os níveis mínimos de atividade física, é encontrada em 1 a cada 4 indivíduos, sendo também considerada atualmente como problema de saúde pública, visto que em 2008 cerca de 10% das mortes prematuras foram causadas pelo sedentarismo(25,26)

Apesar da crença de que a obesidade seja puramente resultado do excessivo consumo calórico, sabe-se que os fatores biopsicossociais também são importantes determinantes do ganho de peso, que pode ser agravado pela inatividade física, sono, uso de medicamentos, condições pré-natais, status socioeconômico, estresse, etnia e microbiota intestinal(27).

No que tange a microbiota, sabe-se que esta pode influenciar de múltiplas formas no aumento da adiposidade corporal, repercutindo no estado inflamatório, sistema imunológico e gasto energético(28). Já foi esclarecido que indivíduos obesos apresentam microbioma menos diverso quando comparados com indivíduos magros, e, sabe-se que dois filos bacterianos, firmicutes e bacteroidetes, estão fortemente associados ao quadro de obesidade(29,30).

Todavia, também são crescentes os estudos que reforçam a interação entre o componente genético e a adiposidade(9). Sabe-se que os polimorfismos do receptor de melanocortina (MC4R), receptor de leptina (LEPR) e as variantes de FTO são responsáveis por até 5% da obesidade extrema de início precoce(9,31,32).

Desta forma, fica claro a etiologia multifatorial e complexa desta condição fazendo necessário um manejo multiprofissional com intervenção individualizada e que inclua cuidado integral para mudanças nos hábitos de vida, estímulo a alimentação saudável, prática de atividade física, psicoterapia, além do uso de fármacos e da intervenção cirúrgica quando necessários(1,3,7).

2.1.2 Comorbidades Associadas

As comorbidades associadas a obesidade incluem as doenças cardiovasculares, DM2, HAS, alguns cânceres, doença hepática gordurosa não alcoólica, dislipidemia, apneia obstrutiva do sono e insuficiência cardíaca(33). Entre estas, sabe-se que as doenças cardiovasculares se configuram atualmente como a principal causa de morte, sendo racional presumir que indivíduos portadores de tal patologia, quando associada a obesidade, possuem piores prognósticos(33,34). Além

disso, a ocorrência de acidente vascular cerebral, doença coronariana e diabetes é 5 vezes maior em indivíduos com obesidade, ficando claro que tal condição não se limita ao excesso de adiposidade corporal, mas, repercute em maior chance de mortalidade(35).

Sabe-se que a inflamação crônica e de baixo grau presente na obesidade desempenha um papel central na conexão patogênica entre a adiposidade corporal, resistência à insulina e DM2. Neste tecido, a inflamação resulta em maior concentração plasmática de citocinas como IL-6 (interleucina 6) e TNF-α (fator de necrose tumoral α). Evidências apontam que o TNF- α além de inibir a atividade de enzimas relacionadas ao metabolismo de glicose e ácidos graxos, reduz a secreção de adipocinas, entre elas a adiponectina, e, atua na inativação dos resíduos de serina no IRS-1 (substrato do receptor de insulina 1), que uma vez alterado prejudica a translocação do GLUT-4 para membrana plasmática reduzindo o transporte de glicose(15,36,37). Adicionalmente, a elevação nos níveis de IL-6, além de também resultarem em prejuízo na fosforilação do IRS-1, estão envolvidos na inibição da cascata de sinalização da insulina(15).

A presença concomitante desse cenário de RI e dislipidemia em indivíduos com obesidade qualifica o quadro de dislipidemia aterogênica. Esta se caracteriza por elevados níveis de triglicerídeos (TGL), lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), Apo B e níveis de colesterol não-HDL, enquanto os níveis de HDL-C e apolipoproteína AI (Apo AI) são tipicamente baixos(19,38). Além disso, este padrão específico de dislipidemia é acompanhado por anormalidades qualitativas de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e partículas de HDL, que, devido a limitada disponibilidade de métodos para diagnóstico, sua avaliação clínica em indivíduos obesos e com SM é baseada em hipertrigliceridemia e/ou baixos níveis de HDL-C(39,40).

O aumento na liberação de ácidos graxos livres (AGL) ocorre em decorrência da RI, estes, atuam como substratos para a formação de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) no fígado, promovendo a lipogênese. Tanto o aumento na secreção de VLDL quanto a reduzida depuração dessas partículas no plasma resultam em hipertrigliceridemia(41). Ademais, é conhecido que indivíduos com obesidade apresentam uma depuração retardada dos quilomícrons e seus remanescentes pós-prandiais(42). Essas alterações contribuem para o enriquecimento de partículas de HDL e LDL em triglicerídeos pela ação da proteína transportadora de éster de

colesterol (CETP)(43). Por fim, a subsequente hidrólise realizada pela atividade da lipase hepática (HL) resulta em partículas pequenas e densas de LDL, ao mesmo tempo em que ocorre a redução nos níveis plasmáticos de HDL-C(18).

Já a hipertensão arterial sistêmica é uma condição multifatorial dependente de fatores sociais, ambientais e genéticos/epigenéticos. Se configura quando os valores de pressão arterial sistólica e diastólica se mantém em elevação persistente, acima de 140 e 90 mmHg respectivamente(44). Os níveis pressóricos são controlados por diversos mecanismos neuro-hormonais, mas sabe-se que entre seus determinantes, destacam-se fortemente o IMC e adiposidade visceral(45). Estima-se que entre 65-78% do risco de HAS pode ser atribuído à obesidade e os quadros persististes se tornam importantes fatores para demais agravos, como doença renal crônica e insuficiência cardíaca(46).

A RI também contribui para elevação dos níveis pressóricos em pacientes com obesidade, tanto pela perda do efeito vasodilatador da insulina, quanto pela vasoconstrição induzida por AGL oriunda da produção de espécies reativas de oxigênio e eliminação de óxido nítrico(47). Além disso, a RI leva a uma aumentada viscosidade sérica, criando um estado pró-trombótico e exacerbando a liberação de citocinas pró-inflamatórias no TA(48).

2.2 Síndrome Metabólica

A definição do diagnóstico da síndrome metabólica (SM), proposta em 1970, ainda se mantém desafiadora, fazendo com que diversas organizações de saúde determinem seus próprios parâmetros, como demonstrado na imagem abaixo(49). Atualmente, muitos trabalhos são realizados utilizando o critério harmonizado da SM descrito por Alberti et al(50) por se tratar do compilado das definições propostas por diversas instituições como a International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; e International Association for the Study of Obesity(50).

Tal conceito estabelece que a presença de 3 resultados anormais entre 5 marcadores já qualifica o indivíduo com SM. Tais marcadores incluem: obesidade abdominal (caracterizada pela circunferência da cintura > 102 cm em homens e >88 cm em mulheres), glicemia > 100mg/dL, triglicérides ≥ 150mg/dL, HDL-C < 40mg/dL

(homens) e < 50mg/dL (mulheres), pressão arterial ≥ 130 x 85mmHg(50). Entre estes, não se inclui níveis séricos de insulina tendo em vista seu custo e, consequentemente, baixa usabilidade na população, mas sabe-se que a circunferência da cintura aumentada correlaciona-se fortemente com a RI(51).

Figura 1 – Evolução dos diagnósticos de síndrome metabólica.

Clinical Measure	Criteria					Diagnosis
	Central Obesity	Blood Glc	High TG	Low HDL	High BP	
AHA/ NHLBI (2009) [4]	• WC >40″ (men) or >35″ (women)	• IFG or • on high blood Glc txt or • T2DM dx	• ≥150 mg/dL or • on TG txt	• <40 mg/dL (men) or <50 mg/dL (women) or • on HDL txt	• ≥130 mmHg systolic and/or • ≥85 mmHg diastolic or • on HTN txt	≥3 criteria
IDF (2005) [5,6]	• WC >37″ (men) or >32″ (women) or • BMI >30 kg/m^2					≥3 criteria one of which should be central obesity
ATPIII (2001) [7]	WC >40″ (men) or >35″ (women)		• ≥150 mg/dL	• <40 mg/dL (men) or <50 mg/dL (women)	• ≥130 mmHg systolic and ≥85 mmHg diastolic or • on HTN txt	≥3 criteria
EGIR (1999) [8]	• WC >37″ (men) or >32″ (women)	• IFG or • IGT		• <39 mg/dL (men and women)	• ≥140 mmHg systolic and ≥90 mmHg diastolic or • on HTN txt	≥3 criteria one of which should be IR *
WHO (1998) [1]	• Waist/hip ratio > 0.9 (men) or > 0.85 (women) or • BMI > 30 kg/m^2	• IFG orx • IIGT or • T2DM dx		• <35 mg/dL (men) or <39 mg/dL (women)	• ≥140 mmHg systolic and ≥90 mmHg diastolic	≥3 criteria one of which should be IR **

Legenda: AHA: American Heart Association, ATPIII: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III; dx: diagnóstico; EGIR: grupo europeu para estudo da resistência à insulina; Glc: glicose; HDL: lipoproteína de alta densidade; HA: hipertensão; RI: resistência à insulina; IDF: Federação Internacional de Diabetes; IGT: tolerância diminuída à glicose; IFG: glicemia de jejum alterada; NHLBI: Instituto Nacional do Coração, Pulmão e Sangue; TG: triglicerídeo; txt: tratamento; CC: circunferência da cintura; OMS: Organização Mundial da Saúde.
Fonte: Fahed et al. 2022(40)

A fisiopatologia que envolve a SM é complexa, sendo discutido a avalição individual das patologias que a compõem, ou, se elas se enquadram em um processo patogênico ampliado(40,50). Todavia, já é aceito que a RI se configura como o centro do desenvolvimento da SM(40,52). Esta, se encontra relacionada a dislipidemia aterogênica uma vez que resulta em maior concentração de AGL circulante, levando a hipertrigliceridemia, e, partículas pequenas e densas de LDL(18,41–43), além de

estar associada a níveis pressóricos aumentados por exacerbar fatores vasoconstritores e pró-trombóticos enquanto leva a redução da vasodilatação pela insulina(47,48).

Contudo, há evidências recentes que também abordam o papel da regulação neuro-hormonal no surgimento da SM. Destaca-se a leptina, que desempenha importante papel na regulação da saciedade, gasto energético, homeostase da glicose e resposta insulínica. No entanto, em indivíduos obesos se instala o quadro de "resistência a leptina" que impede sua ação regulatória e repercute em resposta inflamatória, justificando a associação entre níveis elevados de lepitina e maior risco cardiovascular(53).

No que tange seus agentes causadores, além dos fatores genéticos e epigenéticos, sabe-se que questões relacionadas a hábitos alimentares e inatividade física estão fortemente associados ao surgimento desta patologia, destacando o papel da excessiva ingestão calórica, que resultará em maior adiposidade visceral, considerada como gatilho em diversas vias relacionadas a sua gênese(5,40,49,50,52).

2.3 Cirurgia Bariátrica

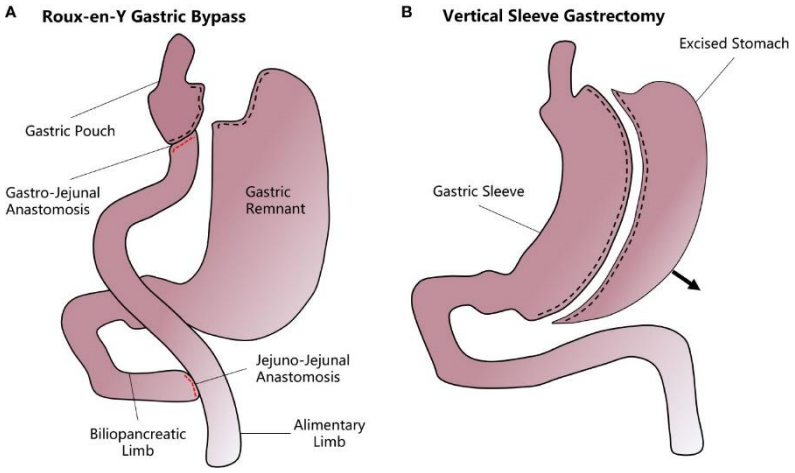
A realização de cirurgia bariátrica (CB) aumentou exponencialmente em todo o mundo, o que pode ser justificado não somente pelo aumento da obesidade, mas também por se configurar como a estratégia responsável pelos resultados mais eficazes e que extrapolam a perda de peso, repercutindo em remissão de diversas comorbidades associadas a obesidade(54,55)

Em 2022 a Sociedade Americana de Cirurgia Metabólica e Bariátrica (ASMBS) e Federação Internacional para a Cirurgia de Obesidade e Distúrbios Metabólicos (IFSO) publicaram as indicações atualizadas para a realização da cirurgia. Indivíduos com IMC ≥35 kg/m^2, independentemente da presença de comorbidades possuem indicação para realização de CB. Além destes, aqueles que possuem doenças metabólicas com IMC de 30-34,9 kg/m^2 também possuem indicação de CB como opção de tratamento(56).

Os dois procedimentos mais comumente realizados são a gastrectomia vertical (VGS) e Bypass gástrico em Y-de-Roux (BGYR), demostrados na Figura 2. O primeiro envolve a remoção de aproximadamente 80% do estômago ao longo da curvatura maior, enquanto o BGYR engloba a restrição do tamanho gástrico com a criação de

uma bolsa gástrica e redirecionamento do trato gastrointestinal (TGI), de forma que os nutrientes ingeridos sejam desviados diretamente para o jejuno. Outras técnicas cirúrgicas incluem a derivação biliopancreática e a banda gástrica ajustável, porém atualmente são menos realizadas por oferecerem menores resultados pertinentes a perda de peso e remissão de DM2, além de gerarem maiores prejuízos na absorção de macro e micronutrientes(57,58).

Figura 2 - Procedimentos mais comumente realizados na CB



Legenda: A) Bypass gástrico em Y-de-Roux (BGYR); B) Gastrectomia vertical (VGS)
Fonte: Liu et al. 2023(58)

A CB repercute em melhora dos parâmetros metabólicos independente da perda de peso, visto que a melhora na secreção e sensibilidade à insulina e na homeostase da glicose, ocorrem dias após a cirurgia, antes de se observar uma perda ponderal significativa(58). Tal fato ocorre pois na BGYR a exclusão do duodeno leva à entrega de uma grande quantidade de alimentos parcialmente digeridos para o intestino, induzindo a secreção incretinas, entre elas os hormônios hipoglicemiantes intestinais, principalmente peptídeo YY (PYY) e peptídeo semelhante ao glucagon (GLP-1)(57,58).

Além da liberação de incretinas, os efeitos da BGYR envolvem a restrição do volume alimentar ingerido, menor absorção intestinal, tanto de macro e micronutrientes e saciedade precoce, que também convergem em aumento da sensibilidade à insulina(58). Com isso, a ocorrência de remissão de DM2 é observada

em 80% dos casos, podendo se estender por até 5 anos após a intervenção cirúrgica(54,55).

No que se refere a perda de peso, em geral, há uma expectativa de perda ponderal superior a 60%(54,55). 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 obesidade extrema, presente em indivíduos com IMC superior a 40 kg/m²(59).

Entretanto, é conhecido que a eficácia do tratamento, bem como a redução das comorbidades relacionadas à obesidade, são influenciadas por uma combinação de fatores, incluindo aspectos psicossociais, a prática regular de atividade física, a adoção de hábitos alimentares saudáveis e elementos genéticos/epigenéticos. Destaca-se a importância dos polimorfismos de nucleotídeo único, com foco especial no gene *APOE*, cuja interação com a adiposidade corporal desempenha um papel central não só na origem da obesidade, mas também em seus agravos, como a SM(8,9,60).

Assim, destaca-se a importância não apenas da remissão das comorbidades associadas, mas principalmente da sustentação a longo prazo da melhora metabólica. Esse processo deve ser acompanhado por uma equipe multiprofissional, desempenhando um papel crucial ao estimular a incorporação de um estilo de vida saudável que vai além da perda de peso.

2.4 Polimorfismo da APOE

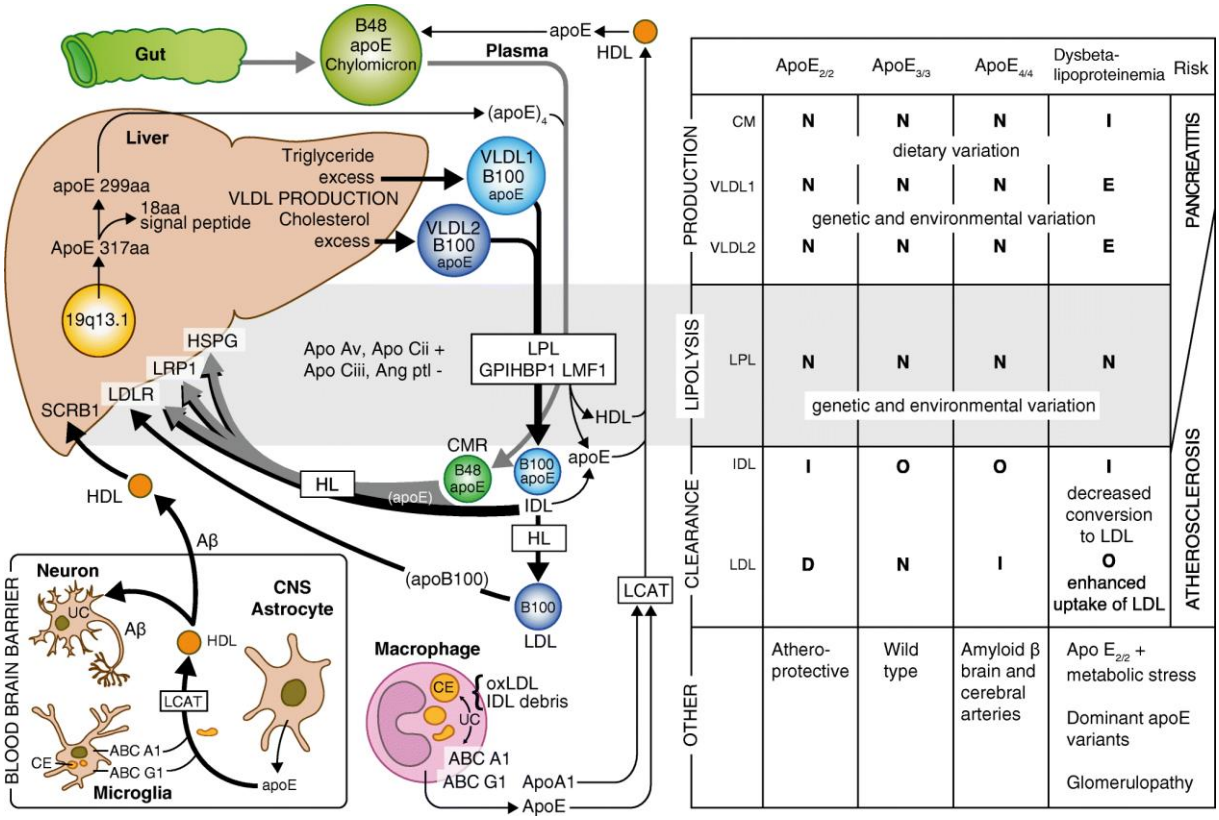
A apolipoproteína E (APOE) é uma glicoproteína polimórfica envolvida no transporte de lipídeos no plasma e encontra-se presente na lipoproteína (a) (Lp(a)), lipoproteínas de baixa densidade (LDL), lipoproteínas de alta densidade (HDL), lipoproteínas de densidade intermediária (IDL), lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) e quilomícrons. Encontra-se expressa em muitas células, principalmente no fígado, baço, rins, gônadas, supra-renais e cérebro(60–62). Tal expressão generalizada demonstra sua importância em diversas vias, como vitaminas lipossolúveis, metabolismo glicídico, transdução de sinal e angiogênese(60,62,63).

O gene *APOE* está localizado no cromossomo 19q13.1 e codifica um precursor da APOE de 317 aminoácidos. Após clivagem a APOE madura é secretada como uma

proteína de 299 aminoácidos com uma massa molecular relativa de 34.200 kDa. Mediante a existência de dois polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) (*rs429358 e rs7412),* o gene *APOE* é representado por 3 diferentes alelos, ε2 (cys 112, cys 158), ε3 (cys 112, arg 158) e ε4 (arg112, arg158), cuja frequência encontrada na população é 8%, 78% e 14%, respectivamente. Além disso, tais alelos podem se apresentar de maneira homozigota (E2/E2, E3/E3 e E4/E4) ou heterozigota (E2/E3, E2/E4, E3/E4), resultando em 6 diferentes genótipos(60–62,64).

Em relação ao metabolismo dessas lipoproteínas, a APOE produzida no fígado é secretada para circulação unindo quilomícrons ricos em triglicerídeos (composto por apoB48) e VLDL (composto por apoB100), sendo o VLDL1 rico em triglicerídeos e o VLDL 2 em colesterol. Tais lipoproteínas se encontram sujeitas à lipólise e produzem remanescentes que são eliminados pelo fígado através dos membros da família de receptores LDL e proteoglicanos de sulfato de heparano (HSPG). A fração dos remanescentes contendo apoB100 forma LDL e a LDL oxidada. Detritos celulares e IDL levam colesterol ao macrófago, transformando-o em uma célula espumosa e com armazenamento de colesterol. O colesterol não esterificado pode ser transferido pelos transportadores ABCA1 e ABCG1 dos macrófagos para apoAi e APOE iniciando a produção de HDL. O HDL formado além de reservatório de apoproteínas, também pode fornecer colesterol ao fígado via receptor eliminador de B1 (SCRB1). Por fim, o HDL contendo APOE também é a via por qual os esteróis e a proteína beta amilóide podem deixar o sistema nervoso (Figura 3)(61).

Figura 3 - Efeito das variantes do alelo *APOE* nas vias metabólicas



Legenda: APOE: Apolipoproteína E; LDL: Lipoproteína de baixa densidade; IDL: Lipoproteína de densidade intermediária; VLDL: Lipoproteína de muito baixa densidade; ABCA1: ATP-binding cassette transporter A1; ABCG1: ATP-binding cassette transporter G1; LCAT: Lecitina colesterol aciltransferase

Fonte: Marais 2021(61)

Na APOE 4, a substituição Cys130Arg resulta em uma estrutura mais compacta e com maior afinidade para VLDL, logo, tal isoforma está associada a elevados níveis de apoB, colesterol total, LDL e colesterol remanescente. Além disso, existe a hipótese de que o aumento de LDL em portadores de APOE ε4 seria também proveniente da regulação negativa da expressão do receptor LDL consequente à captação hepática acelerada de VLDL rico em APOE ε4(60,65,66). Em contrapartida, a APOE ε2 está relacionada a níveis mais baixos de apoB, colesterol total e LDL, em relação à APOE ε3. Possíveis justificativas para tal fato são provenientes da ruptura de uma ponte salina em decorrência da substituição Arg176Cys que resultaria em alteração de seus receptores e consequente inibição da lipólise de VLDL e aumento da regulação do receptor de LDL(60,65,66).

Nesse contexto, já foi documentado que a presença da APOE ε2 está associada a uma redução de aproximadamente 14 mg/dL nos níveis totais de colesterol, enquanto a APOE ε4 tem um efeito oposto, elevando-os em cerca de 8 mg/dL. Essa disparidade culmina na associação entre a presença da APOE ε4 e o aumento do risco de eventos cardiovasculares(60)

3. OBJETIVOS

3.1Gerais

Avaliar os fatores preditores da síndrome metabólica e analisar os polimorfismos da APOE (*rs*7412 e *rs*429358) em pacientes com obesidade extrema submetidos a derivação gástrica em y-de-roux antes e após 24 e 60 meses da realização da intervenção cirúrgica.

3.2 Específicos

Comparar os pacientes em relação à síndrome metabólica no período pré-operatório e após 24 e 60 meses de cirurgia, avaliando:

- Presença de comorbidades (HAS, Diabetes e Dislipidemia);
- Antropometria;
- Exames Bioquímicos;
- Ingestão calórica e de macronutrientes;
- Nível de atividade física;
- Presença de polimorfismos da APOE (*rs7412* e *rs429358)*

4. METODOLOGIA

4.1 Aspectos éticos

O presente estudo se configura como parte do trabalho intitulado “Características nutricionais, bioquímicas e genéticas de pacientes eutróficos e obesos que desenvolveram COVID-19”, o qual foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa humana da Universidade Federal de Minas Gerais, sob o número 44347121.1.0000.5149 do Certificado de Apresentação para Apreciação Ética – CAAE (Apêndice 9.1).

Além disso, parte do material genético utilizado havia sido previamente coletada na execução do projeto “Presença e evolução de síndrome metabólica em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica e sua correlação com as diferentes isoformas de Apo E” que também se encontra aprovado sob parecer número ETIC 092/06 (Apêndice 9.1).

Em ambos os trabalhos os participantes foram esclarecidos sobre todos as etapas da pesquisa e mediantes concordância, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

4.2 Delineamento do estudo e seleção da amostra

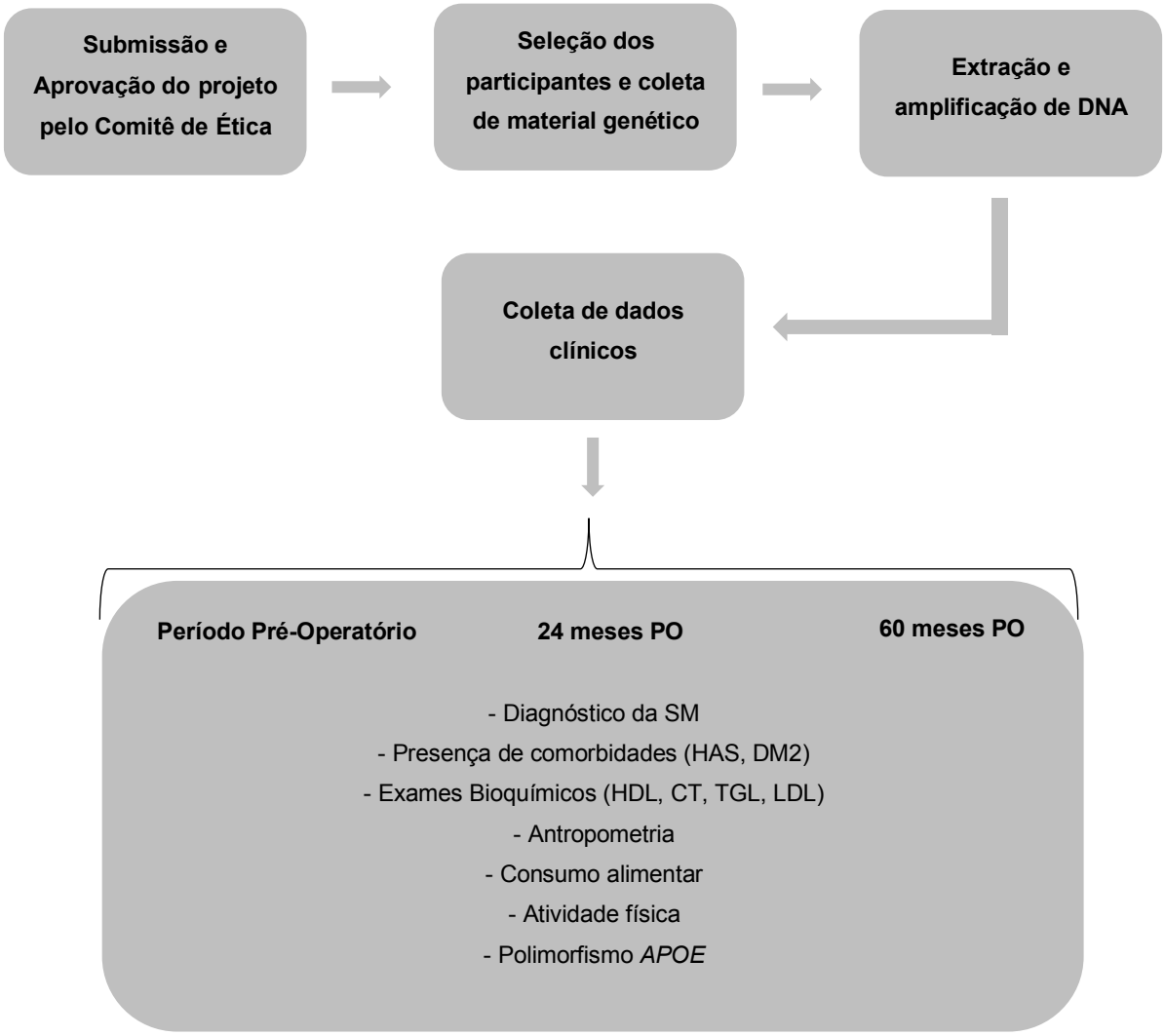
Trata-se de um estudo longitudinal retrospectivo realizado em pacientes com obesidade extrema submetidos a cirurgia bariátrica pelo método Bypass gástrico em Y-de-Roux. Tais participantes são acompanhados pelo Ambulatório de Tratamento Nutricional e Nutrologico da Obesidade (ETNNO), que fica localizado no 5º andar do Instituto Jenny de Andrade Faria que compõe o complexo hospitalar do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG).

O ambulatório é coordenado pela professora Drª. Jacqueline Isaura Alvarez-Leite e oferece atendimento à indivíduos portadores de obesidade grave com indicação de tratamento cirúrgico da obesidade que são referenciados através da atenção primária do Sistema Único de Saúde (SUS). Compõem a equipe médicos nutrólogos, nutricionistas, psicólogos e nutricionista, que oferecem acompanhamento multidisciplinar aos pacientes no pré e pós-operatório.

Para realização deste estudo foram incluídos pacientes acima de 18 anos, de ambos os sexos e acompanhados pelo serviço por no mínimo dois anos de pós-

operatório. Além disso, era necessário que os participantes possuíssem material genético armazenado no banco de amostra de DNA no laboratório de bioquímica e imunologia nutricional do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG, ou, autorizassem a coleta do mesmo para posterior extração no laboratório de medicina molecular da Faculdade de Medicina da UFMG. O fluxograma das atividades assim como das variáveis avaliadas se encontra descritos na Figura 4.

Figura 4 – Fluxograma da coleta de dados e variáveis analisadas nos períodos pré-operatório, 24 e 60 meses após realização da cirurgia bariátrica



Legenda: HAS: Hipertensão arterial sistêmica; DM2: Diabetes tipo 2; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: Lipoproteína de baixa densidade; CT: Colesterol total; TGL: Triglicerídeos; *APOE*: Gene da apolipoprotepina E

Fonte: Elaborado pelo autor (2024)

4.3 Coleta de dados

No desenvolvimento do presente estudo foram selecionados participantes submetidos à cirurgia bariátrica entre 2000 e 2017 e que mantiveram acompanhamento pelo período estipulado.

A genotipagem e a coleta de dados ocorreram no período de abril de 2022 a junho de 2023. As informações relacionadas ao histórico clínico, padrões alimentares, resultados de exames bioquímicos e hábitos de vida foram retrospectivamente obtidas dos prontuários eletrônicos e físicos utilizados pela equipe de cuidados do ambulatório. Os dados referentes ao momento pré-operatório foram coletados na última consulta que antecedeu o procedimento cirúrgico, enquanto as informações adicionais foram obtidas durante as consultas de acompanhamento aos 24 e 60 meses pós-operatório (PO).

4.3.1 Antropometria

A aferição do peso foi realizada pela equipe multiprofissional do ambulatório, sendo utilizada balança-plataforma digital da marca Welmy® com escala de 100g e capacidade para 300 kg. Afim de garantir a correta medição, os pacientes foram posicionados de pé, eretos, de costas para a escala de medidas da balança, descalços, com os pés juntos no centro da plataforma e com o mínimo possível de vestimentas e adornos. Para a estatura utilizou-se antropômetro vertical milimetrado, com escala de 1,0 cm, acoplado à balança, sendo necessário para tal medição que os pacientes estivessem descalços e sem adornos na cabeça, além disso, no momento da medida a cabeça se manteve ereta e olhos fixos, sendo a marcação realizada em inspiração profunda.

Com os dados alcançados foi possível calcular além do IMC (peso(kg)/ estatura^2(m)), a perda de peso total (PPT) e o percentual de perda de excesso de peso (%PEP) após 24 e 60 meses de cirurgia. A PPT foi obtida por meio da diferença entre o momento pós-operatório e o peso inicial. Já o %PEP foi calculado utilizando a fórmula proposta por Brethauer et al(67):

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

*peso ideal = 25,0kg/m^2 x (altura (m))^2

4.3.2 Consumo alimentar

Os dados referentes ao consumo alimentar foram coletados mediante recordatório alimentar de 24 horas realizado durante os atendimentos nutricionais da equipe. Tais informação foram referentes ao momento pré-operatório imediato assim como em 24 e 60 meses após a realização da cirurgia bariátrica.

Em recordatório, as informações se encontravam descritas em medidas caseiras, sendo então convertidas em mililitros e gramas para os cálculos. 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.

4.3.3 Dados Clínicos

Através do questionário de anamnese realizado durante o atendimento, obtivemos informações sobre a presença de morbidades relacionadas à obesidade, tais como hipertensão arterial e/ou uso de medicamentos para controle da pressão, diabetes e dislipidemia. Adicionalmente, avaliamos a prática de atividade física.

4.3.4 Atividade Física

As informações sobre a prática de atividade física foram coletadas em prontuário. Mediante as informações de tipo, duração e frequência, o nível de atividade física (NAF) foi calculado e classificado de forma adaptada, com base nos parâmetros estabelecidos pela versão curta do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ).

O IPAQ é uma ferramenta de detecção do NAF em adultos e que pode ser aplicado em todo o mundo. Para tal, é utilizado como base o compêndio de atividades físicas, elaborado com a finalidade de contribuir para a estratificação de atividade física (AF) com base em informações obtidas em registros e pesquisas, além de viabilizar a comparação do NAF. Para isto, é fornecido um esquema de codificação vinculado ao equivalente metabólico (MET), sendo este entendido como a razão entre a taxa metablócia de trabalho e uma taxa de repouso padrão de 1,0 (4,184 kJ)·kg $^{-}$ 1·h $^{-}$ 1(68–70)

Das versões do IPAQ, a forma que considera a frequência semanal usual de atividades físicas curta e autoaplicável foi validada no Brasil por Matsugo et al, 2001. Este classifica e elenca três tipos de atividades, sendo elas, caminhada, AF moderada e AF vigorosa, considerando como AFs de intensidade moderada e vigorosa as modalidades com METs entre 3 e 6 e METs > 6, respectivamente(68,69,71).

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=8,0 METs(70). O escore do gasto energético semanal total foi calculado em MET-min/semana, conforme Quadro 1.

Quadro 1 – Cálculo dos METs por categoria de atividade física

Nível de Atividade	Fórmula
Caminhada	3,3 x minutos de caminhada por dia x dias de caminhada por semana
AF moderada	4,0 x minutos de AF moderada por dia x dias de AF moderada por semana
AF vigorosa	8,0 x minutos de AF vigorosa por dia x dias de AF vigorosa por semana
AF total semanal	soma do MET-min/semana da caminhada, AF moderada e AF vigorosa

Legenda: AF: atividade física; MET: equivalente metabólico

Fonte: CRAIG et al, 2003(70)**.**

A partir dos resultados obtidos, o NAF foi classificado como baixo, moderado ou alto, conforme critérios estabelecidos pelo guia para processamento de dados e análise do IPAQ(72). As descrições do NAF podem ser observadas na Tabela 2.

Tabela 2 – Critérios de classificação do Nível de Atividade Física

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

	3 ou mais dias de atividade vigorosa com pelo menos 20 minutos de duração por dia OU
2 - Moderado	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. AF vigorosa por pelo menos 3 dias e acumulando pelo menos 1500 MET-min/semana OU
3 - Alto	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

Legenda: AF: atividade física; MET: equivalente metabólico
Fonte: Reserarch I, 2005(72)

4.3.5 Exames bioquímicos

Os exames bioquímicos analisados foram: glicemia, perfil lipídico e triglicerídeos, todos realizados no Laboratório de Análises Clínicas do HC-UFMG e disponibilizados pela plataforma eletrônica MatrixNet.

4.3.6 Diagnóstico de Síndrome Metabólica

Para o diagnóstico da SM, foi adotado o preceito do critério harmonizado da SM descrito por Alberti et al(50), onde a presença de 3 resultados anormais entre 5 marcadores já qualifica o indivíduo com SM. Tais marcadores incluem: obesidade abdominal (caracterizada pela circunferência da cintura > 102 cm em homens e >88 cm em mulheres), glicemia > 100mg/dL, triglicérides ≥ 150mg/dL, HDL-C < 40mg/dL (homens) e < 50mg/dL (mulheres), pressão arterial ≥ 130 x 85mmHg(50).

Perante a dificuldade de medição da circunferência da cintura (CC) em pacientes com obesidade grave (Apêndice 9.2) para a classificação de portador da SM ou não após a cirurgia, esta medida foi considerada aumentada para aqueles

indivíduos cujo IMC foi ≥ 30 kg/m2. A substituição da CC pelo IMC já foi utilizada por outros autores devido à concordância encontrada entre estes parâmetros antropométricos em estudos prévios para diagnóstico de SM(73,74)

4.3.7 Genotipagem

4.3.7.1 Coleta de material genético

Durante as consultas de acompanhamento ambulatorial os pacientes foram orientados a bochechar previamente 100mL de água. Após isso, foi feita a coleta, raspando a face interna das bochechas com pequenas escovas citológicas esterilizadas (swab), e fazendo movimentos circulares por 2 minutos. As escovas tiveram a porção externa das hastes cortadas e colocadas em microtubos tipo eppendorffs de 1,5mL contendo 1mL de etanol 70%. As amostras colhidas foram armazenadas em geladeira por período de 10 a 30 dias até a extração do DNA.

4.3.7.2 Extração de DNA

A partir do material coletado, parte das amostras utilizadas neste trabalho tiveram seu material genético extraído por meio da utilização do Kit SYBR Green Extract-N-Amp Tissue Kit (Sigma®). Os tubos contendo swab e etanol foram submetidos a centrifugação a 12000 rpm durante 10 segundo para precipitação de células. Após, o sobrenadante foi desprezado e os tubos foram mantidos invertidos sobre papel absorvente por 30 a 40 minutos, objetivando a total evaporação do etanol residual. Em seguida, foi adicionado 200µL de solução de extração e, em seguida, 25µL de solução de preparo tecidual. Os tubos foram homogeneizados no vórtex e permaneceram por 10 minutos em temperatura ambiente, e, após, incubados a 95ºC durante 3 minutos. Por fim, adicionou-se 200µL de solução de neutralização e as amostras foram armazenadas a 4ºC até serem utilizadas.

Outra parte das amostras tiveram seu material genético obtido pelo método de Aidar e Line(75) adaptado. Os tubos contendo o material coletado foram centrifugados por 3 minutos a 13200 rpm para se obter o precipitado de células, sendo então, descartado o líquido sobrenadante. Em seguida, acrescentou-se 200µL de solução tampão de lise, contendo Tris HCl, EDTA, SDS 10% e H_2O Milli-Q, juntamente com 16,36µL de proteinase K. Os tubos foram macerados com bastão azul autoclavado por aproximadamente 30 vezes e incubados em banho-maria por 1 hora a 60-65ºC.

Após incubação, foi novamente acrescentado 200µL de solução tampão e as tubos se mantiveram em temperatura ambiente por 15 minutos. Após, os microtubos foram centrifugados a 11000 rpm por 20 minutos, sendo coletado 400µL do sobrenadante obtido.

No eppendorff contendo o sobrenadante, foi adicionado o sobre do volume (aproximadamente 800µL) de etanol absoluto e 10% do volume colhido de NaAc. Em seguida, os tubos foram agitados suavemente até o surgimento da massa de DNA e centrifugados em velocidade máxima, 13200 rpm, por 15 minutos. Após, o sobrenadante foi descartado e adicionado 800µL de etanol 70%, sendo então, os tubos novamente centrifugados a 12000 rpm por 5 minutos. O sobrenadante foi descartado e os tubos foram coletados invertidos em papel absorvente para completa evaporação do etanol. Por fim, o DNA foi ressuspendido em solução de neutralização e acondicionado em banho-maria à a 55ºC até a máxima desfragmentação do pellet de DNA formado. As amostras foram armazenadas a 4ºC até o momento de serem utilizadas.

Após finalizados os processos de extrações, as amostras foram quantificadas em espectrofotômetro NanoDrop 2000 (Thermo Scientific). A pureza foi dada por meio das razões 260/280 e 260/230. A partir dessa etapa, as amostras foram diluídas para uma concentração de 20 ng/µL ou 50 ng/µL, a depender da técnica de amplificação empregada.

4.3.7.3 Amplificação do DNA e determinação do genótipo

Parte das amostras utilizadas neste estudo foram amplificadas pela técnica de reação em cadeia de polimerase (PCR-RFLP)(76) seguida pela análise dos fragmentos polimórficos (RFLP restriction fragment lenght polymorphism), de acordo com a metologia descrita por Hixon e Vernier modificada(77). Após a extração de DNA, uma região de 263 pares de bases (pB) no éxon 4 do gene da *APOE*, que contém os pontos de mutação dos aminoácidos 112 e 158 foi amplificada.

Após a detecção da amplificação do fragmento específico em gel de poliacrilamida a 6% uma alíquota de 5µL da reação de amplificação foi digerida com uma das seguintes endonucleases de restrição, HhaI ou CfoI. Essa mistura foi, então, incubada, em banho-maria a 37ºC, por 18 horas. As enzimas HhaI E CfoI são isoesquizômeros, significando que apresentam o mesmo padrão de restrição

específica. Ambas foram testadas no Laboratório de Biologia Molecular da Faculdade de Farmácia/UFMG e produziram resultados idênticos e igualmente satisfatórios.

O produto da digestão foi, posteriormente, visualizado em gel de acrilamida, e o perfil das bandas no gel forneceu a base para a identificação do perfil genético. Os genótipos da *APOE* foram determinados através da análise visual do perfil de bandas (Tabela 3) e ilustrado na (Figura 5) obtido no gel de poliacrilamida 12 %. O gel foi preparado com 10mL de solução de poliacrilamida, 86µL de perssulfato de amônio (APS) e 10µL de TEMED.

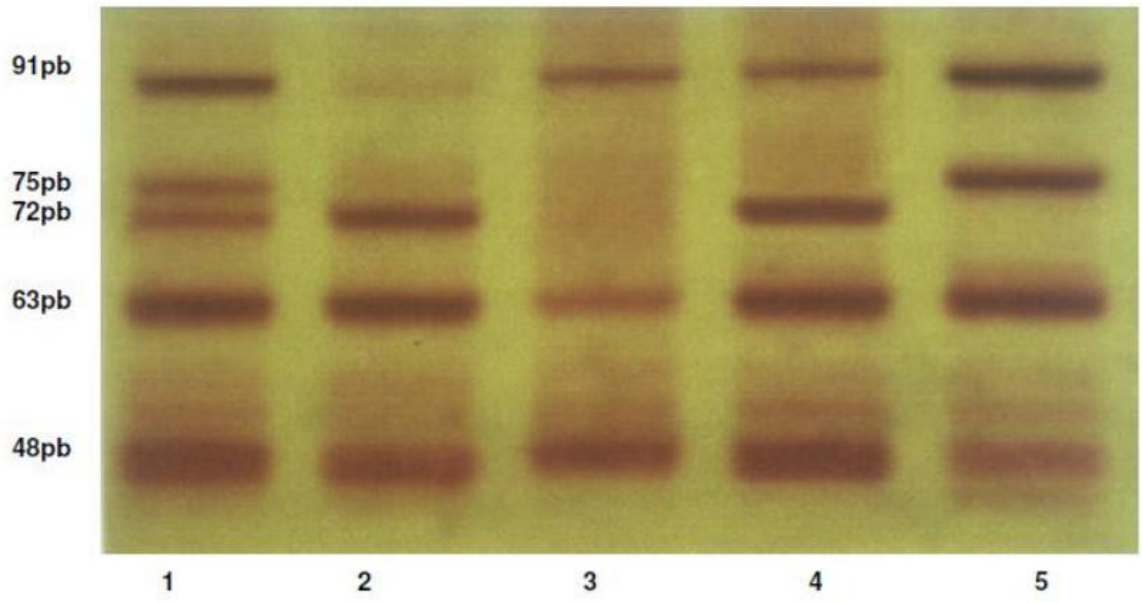
Após a eletroforese, os géis foram submetidos ao procedimento de coloração. Sendo, primeiramente, imersos em solução fixadora por 15 minutos, recebendo logo após, solução de nitrato de prata por 10 minutos. Finalmente os géis foram submetidos à solução reveladora, na qual permaneceram imersos para que os fragmentos corados pela prata fossem visualizados. Por fim, o gel foi novamente submerso na solução fixadora, e logo após, foi fixado em uma placa de vidro e fotografado.

Tabela 3 – Perfil de bandas no gel para identificação dos alelos do gene *APOE*

Genótipos da Apo E		**Fragmentos gerados (pb)**
Homozigotos	ε2ε2	91,63 e 75
	ε3ε3	91,63 e 48
	ε4ε4	72, 63, 48 e 27
Heterozigotos	ε2ε4	91, 75, 63, 48 e 27
	ε2ε3	91, 75, 63 e 48
	ε3ε4	91, 72, 63, 48 e 27

Fonte: Ferreira, 2011(78)**.**

Figura 5 - Perfil eletroforético para identificação dos alelos do gene *APOE*

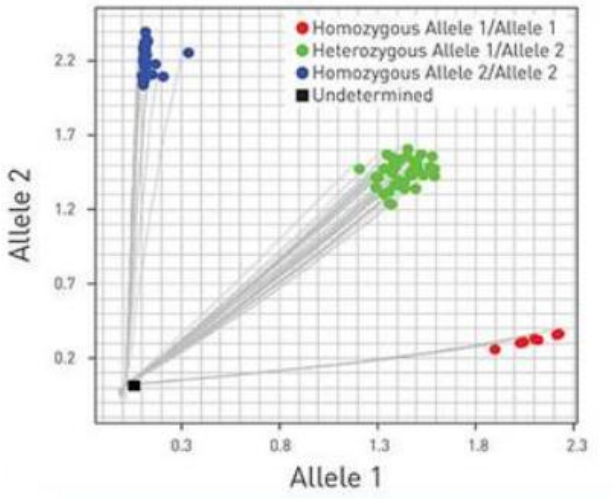


Legenda: Eletroforese em gel de poliacrilamida a 12% dos produtos de PCR – RFLP do fragmento 263pb do gene da APOE. Apresentação dos genótipos por canaleta: 1) ε2ε4; 2) ε4ε4; 3)ε3ε3; 4)ε3ε4; 5)ε2ε3.

Fonte: Ferreira, 2011(78)**.**

Já as demais amostras também utilizadas neste estudo tiveram seus genótipos determinados por meio da 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) conforme demonstrado na Figura 6. Para tal, utilizou-se aparelho da BIO-RAD CFX96 Real-Time System, no modo de discriminação alélica e plataforma ABI 7500 Fast Real Time PCR. A descrição dos processos empregados para RT-PCR se encontra descritos nas Tabela 4 e 5.

Figura 6 – Exemplo de um resultado gráfico da discriminação alélica



Legenda: Resultado da descriminação alélica visualizado em plataforma ABI

Fonte: Santos (2020)(79)

Tabela 4 – Característica de amplificação por RT-PCR do gene *APOE rs7412*

Reagente	Volume	Ciclagem no termociclador
Master Mix	5,0µL	Passo 1: 95ºC, por 10 minutos
Água	3,9µL	Passo2: 95ºC, por 15 segundos
Sonda	0,1µL	Passo 3: 60ºC, por 1:30 minuto
DNA	2,0µL	Passo 4: Retornar ao passo 2 por 59 vezes
		END

Fonte: Elaborado pelo autor (2024)

Tabela 5 – Característica de amplificação por RT-PCR do gene *APOE rs429358*

Reagente	Volume	Ciclagem no termociclador
Master Mix	5,0µL	Passo 1: 95ºC, por 10 minutos
Água	0,9µL	Passo2: 95ºC, por 15 segundos
Sonda	0,1µL	Passo 3: 60ºC, por 1:30 minuto
DNA	4µL	Passo 4: Retornar ao passo 2 por 59 vezes
		END

Fonte: Elaborado pelo autor (2024)

4.4 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 qualitativas em média e desvio padrão em função da simetria apresentada.

Para a comparação dos grupos e a determinação da associação das variáveis com o diagnóstico de síndrome metabólica, 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. Modelos de regressão logística foram utilizados para verificar variáveis independentes preditoras da síndrome metabólica, odds ratio (OR) e intervalo de confiança de 95%, sendo realizado o cálculo do poder amostral ao final das análises. O nível de significância adotado foi $p<0.05$ e todas as análises estatísticas foram computadas no programa Stata versão 14.

5. RESULTADOS

Considerando que alguns pacientes interromperam o acompanhamento pós-operatório, tornou-se essencial realizar a avaliação dos resultados em duas etapas distintas. A primeira etapa compreende o período pré-operatório, enquanto a segunda envolve a análise conjunta dos resultados aos 24 e 60 meses após a cirurgia.

5.1 Análise dos pacientes no pré-operatório

As características clínicas, demográficas e antropométricas, assim como nível de atividade física e consumo alimentar dos pacientes no período pré-operatório encontram-se descritas na Tabela 6. Neste grupo, a média de idade foi de 58 anos com mínima de 34 e máxima de 81. Observou-se maior prevalência do sexo feminino (82,6%).

No que se refere as características antropométricas a média de IMC encontrada foi de 55 kg/m^2 (± 9). A média de peso corporal foi de 140 kg (± 28) e do excesso de peso de 76 kg (± 28).

Em relação ao consumo alimentar, observou-se um consumo calórico diário médio de 1380 kcal (± 717) sendo este composto por 12% (±12) de proteínas, 52% (±12) de carboidratos e 17% (±16) de lipídeos. Dos pacientes avaliados em relação a prática de atividade física no momento pré-operatório, 18% relataram praticar atividade física moderada e 82% mencionaram baixos níveis de atividade física.

Tabela 6 – Características pré-operatórias dos 109 pacientes submetidos a cirurgia bariátrica.

Variável	Total (N=109)
Idade	58 (±11)
Sexo feminino	90 (82,6%)
Sexo Masculino	19 (17,4%)
Antropometria	
IMC (kg/m^2)	55 (±9)
Peso (kg)	140 (±28)
Excesso de peso (kg)	76 (±26)
Ingestão dietética	
Energia total (kcal/dia)	1380 (±717)
Proteína total (g/dia)	65 (±31)
% Proteína do VCT	12 (±12)
Carboidrato total (g/dia)	180 (±108)
% Carboidratos do VCT	52 (±12)
Lipídio total (g/dia)	45 (±30)
% Lipídios do VCT	17 (±16)

Atividade Física	(n=74)
Baixo ou nenhuma	61 (82%)
Moderada	13 (18%)
Alto	0
Componentes da SM	
Triglicerídeos >159mg/dL	35 (32%)
Glicose > 200mg/dL	36 (33%)
HDL-C baixo (mg/dL)	69 (63%)
HAS	88 (81%)

Legenda: Valores expressos como frequência (%), média e desvio padrão.
IMC= Índice de Massa Corporal; HDL – C= lipoproteína de alta densidade baixo = 40 e 50mg/dL para homens e mulheres respectivamente; VCT= Valor calórico total; SM= Síndrome Metabólica; HAS= Hipertensão arterial sistêmica
Fonte: Elaborado pelo autor (2024)

Dos critérios que compõem a SM, além da CC aumentada (100%), a hipertensão arterial foi a mais prevalente (81%), seguida de baixos níveis de HDL-C (63%), hiperglicemia (33%) e hipertrigliceridemia (32%), estando os últimos presentes em menos de 40% da amostra.

Dos pacientes examinados antes da cirurgia, 74% (n=81) foram diagnosticados com síndrome metabólica (SM). Dentro desse grupo, 44% apresentaram apenas 3 critérios, 24% apresentaram 4 e 8% tinham todos os 5 marcadores diagnósticos da patologia (Tabela 7). As análises de regressão logística revelam que, durante o período analisado, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) emergiram como os principais componentes da síndrome metabólica (Tabela 8).

Tabela 7 – Presença de síndrome metabólica em pacientes com obesidade extrema atendidos pelo Hospital das Clínicas - UFMG

	Total (N=109)
Síndrome metabólica	
Com SM	81 (74%)
Sem SM	28 (26%)
Número decomponentes de SM	
3	48 (44%)
4	24 (22%)
5	9 (8%)

Legenda: Valores expressos como número de indivíduos e frequência (%).
SM=Síndrome metabólica
Fonte: Elaborado pelo autor (2024)

Tabela 8 – Regressão logística dos fatores componentes da síndrome metabólica em pacientes com obesidade extrema

		OR	*P*[1]	IC 95%	
Pré-Operatório	HAS	15.95	0.012	1.83388	138.8726
	Diabetes	10.56	0.000	3.864143	28.87309

Legenda: HAS=Hipertensão arterial sistêmica; IC = Intervalo de Confiança
[1] Regressão Logística Multivariada;
Fonte: Elaborado pelo autor (2024)

Ao considerar a frequência alélica dos genes APOE notou-se que o alelo ε3 foi o mais presente na população estudada (80,7%), seguido dos alelos ε4 e ε2 que se fizeram presentes em igual proporção (Tabela 9). Em relação aos genótipos, o mais prevalente foi ε3 ε3 (67%), seguido do ε2 ε3 (15,6%), ε3 ε4 (11,9%), ε2 ε4 (3,7%) e ε4 ε4 (1,8%). Quando avaliados em relação a presença de SM, não houve diferença significativa do alelo ε2 (p=0,621), ε3 (p=0,193) e ε4 (p=0,320) entre os grupos.

Tabela 9 – Frequência alélica do gene *APOE* em pacientes com obesidade extrema portadores de síndrome metabólica

	Todos os pacientes	Com SM	Sem SM	*P*[1]
Alelos				
ε2	9,6% (21)	7,6% (5)	10,5% (16)	0,621
ε3	80,7% (176)	86,4% (57)	78,3% (119)	0,193
ε4	9,6% (21)	6% (4)	11,2% (17)	0,320
Total	218	66	152	
Genótipo				
ε2 ε3	15,6% (17)	16% (13)	14,3% (4)	0,999
ε2 ε4	3,7% (4)	3,7% (3)	3,6% (1)	0,999
ε3 ε3	67% (73)	67,9% (55)	64,3% (18)	0,999
ε3 ε4	11,9% (13)	11,1% (9)	14,3% (4)	0,999
ε4 ε4	1,8% (2)	1,2% (1)	3,6% (1)	0,999
Total	109	81	28	

Legenda: Valores expressos como frequência (%).
[1] Teste Exato de Fisher
Fonte: Elaborado pelo autor (2024)

Nos demais parâmetros avaliados nos pacientes com obesidade grave antes da realização da cirurgia bariátrica com diagnóstico de SM, não se encontrou diferença significativa em marcadores como LDL-C (p=0,4371), consumo calórico (p=0,5541),

ingestão de carboidratos (p=0,7919), consumo proteico (p=0,5915), ingestão de lipídeos (p=0,3934) e atividade física (p=0,288).

5.2 Análise dos pacientes no pós-operatório de 24 e 60 meses

Após 24 meses de realização da cirurgia bariátrica 95 pacientes foram avaliados, sendo entre eles 80% mulheres. A média de idade encontrada foi de 55 anos (±15). Após 5 anos, foram avaliados 84 pacientes, com média de idade de 57 anos (±14) e permanência da predominância do sexo feminino, sendo a frequência de mulheres de 86%.

Em relação aos dados antropométricos, como esperado, nota-se redução do IMC após a cirurgia, no entanto, essa redução foi maior no período de 24 meses, evidenciando um significativo aumento após 60 meses (p=0,039). Também houve diferença significativa entre o %PEP (p=0,024) e a perda de peso total (p=0,035), estando ambas reduzidas no período de 60 meses PO (Tabela 10).

Tabela 10 – Características dos pacientes após 24 e 60 meses de realização da cirurgia bariátrica

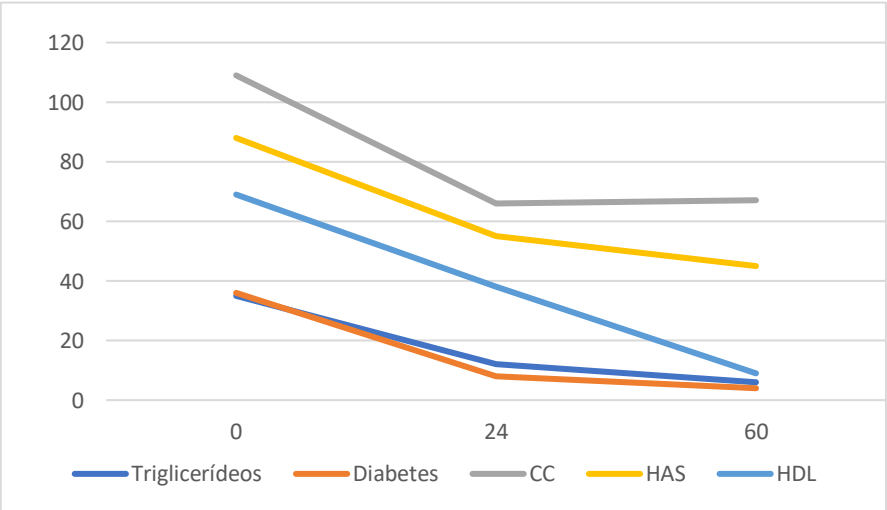
Variável	PO 24 meses (n=95)	PO 60 meses (n=84)	*P*[1]
Idade	55 (±15)	57 (±14)	
Sexo feminino	76 (80%)	70 (83%)	
Sexo Masculino	19 (20%)	14 (17%)	
Antropometria			
IMC (kg/m^2)	34 (±8)	36,4 (±9)	**0,039**
Peso (kg)	87 (±28)	92 (±23)	0,065
PPT (Kg)	51 (±21)	46 (±21)	**0,035**
%PEP	69 (±21)	63 (±23)	**0,024**
PPBS	79 (83%)	62 (74%)	0,999
Alterações Bioquímicas			
Triglicerídeos >159mg/dL	12 (13%)	6 (7%)	0,999
Glicose > 200mg/dL	8 (8%)	4 (5%)	0,999
HDL-C baixo (mg/dL)	38 (40%)	9 (11%)	**0,008**

Ingestão dietética	(n=73)	(n=81)	
Energia total (kcal/dia)	1035 (±483)	1026 (±418)	0,449
Proteína total (g/dia)	44 (±21)	48 (±23)	0,449
% Proteína do VCT	19 (±8)	18 (±7)	0,999
Carboidrato total (g/dia)	135 (±84)	141 (±67)	0,330
% Carboidratos do VCT	52 (±13)	54 (±13)	0,415
Lipídio total (g/dia)	35 (±20)	33 (±20)	0,249
% Lipídios do VCT	31 (±11)	28 (±9)	0,074
Atividade Física	(n=77)	(n=83)	
Baixo ou nenhuma	56 (77%)	65 (78%)	
Moderada	21 (23%)	18 (22%)	
Alto	0	0	

Legenda: Valores expressos como média e desvio padrão ou frequência (%)
[1] Teste de Wilcoxon; Teste Exato de Fisher; Teste Qui-quadrado
%PEP= Porcentagem de perda do excesso de peso; IMC = Índice de Massa Corporal; PPBS= Perda de peso bem-sucedida; PPT= Perda de peso total; VCT= Valor calórico total; HDL-C = lipoproteína de alta densidade baixo = 40 e 50mg/dL para homens e mulheres respectivamente
Fonte: Elaborado pelo autor (2024)

Quando avaliados em relação a permanência de SM após a realização da cirurgia, apenas 8 (8,4%) entre os 95 pacientes avaliados permaneceram com o diagnóstico após 24 meses. Já após 60 meses de PO, entre a amostra avaliada (n=84), apenas 3 (3,6%) pacientes mantiveram o diagnóstico de SM. A presença dos componentes se encontra descritos na Figura 7.

Figura 7 – Evolução da frequência dos componentes diagnósticos da SM antes e após a realização da cirurgia bariátrica.



Legenda: HAS: Hipertensão arterial sistêmica; HDL: lipoproteína de alta densidade baixo = 40 e 50mg/dL para homens e mulheres respectivamente; CC: Circunferência da cintura elevada
Fonte: Elaborado pelo autor (2024)

No tocante à distribuição dos alelos do gene *APOE,* nota-se que não houve diferença significativa entre os grupos, mantendo o alelo ε3 como mais frequente na população estudada, conforme descrito na Tabela 11.

Os demais parâmetros avaliados em relação a presença de SM aos 24 e 60 meses não apresentaram associação significativa como consumo calórico (p=0,8716; p=0.3416), IMC (p >0,999; p>0,999), ingestão proteica (p=0,9846; p=0,2300), consumo de carboidratos (p=0,9851; p=0,0658), ingestão lipídica (p=0,8076; p=0,7018), LDL-C (p >0,999; p=0,9667) e atividade física (p>0,999; >0,999).

Tabela 11 – Frequência alélica do gene *APOE* em pacientes com obesidade extrema após 24 e 60 meses de realização da cirurgia bariátrica

	24 meses PO (n=95)			60 meses PO (n=84)		
	Com SM	**Sem SM**	***P¹***	**Com SM**	**Sem SM**	***P¹***
Alelos						
ε2	1	20	>0.999	0	21	0,999
ε3	15	161	0,319	6	170	0,599
ε4	0	21	0,375	0	21	0,999
Total	16	202		6	212	

Legenda: Valores expressos em números absolutos.
[1] Teste de Wilcoxon;
Fonte: Elaborado pelo autor (2024)

Os resultados das associações das análises de regressão se encontram descritos na Tabela 12. No momento pré-operatório, as variáveis que apresentaram efeito sobre o diagnóstico de SM foram a presença de HAS e Diabetes, no entanto, após 24 meses de realização da CB, Diabetes se manteve como um fator importante configurando OR=20,3, mas estando agora associado a relação CT/HDL. Já no período de 60 meses após a realização da cirurgia, não foi possível identificar associações significativas entre o diagnóstico de SM e as variáveis analisadas.

De acordo com os resultados dos testes estatísticos realizados encontramos um poder amostral acima de 90% considerando os fatores significativos.

Tabela 12 – Regressão logística multivariada dos fatores associados a síndrome metabólica em pacientes com obesidade extrema submetidos a cirurgia bariátrica

		OR	*P*[1]	IC 95%	
PO 24 meses	CT/HDL	6.759652	0,001	2.247206	20.3332
	Diabetes	20.29609	0,018	1.673904	246.0901

Legenda: PO=Pós-operatório; HAS=Hipertensão arterial sistêmica; CT/HDL= Razão Colesterol total/lipoproteína de alta densidade; IC = Intervalo de Confiança
[1] Regressão Logística Multivariada;
Fonte: Elaborado pelo autor (2024)

6. DISCUSSÃO

A pandemia de obesidade e suas doenças associadas se configuram como um desafio para a saúde pública. A cirurgia bariátrica é considerada como o tratamento mais eficaz de tais comorbidades, no entanto, a remissão de doenças como diabetes, hipertensão, síndrome metabólica, assim como manutenção do peso perdido a longo prazo ainda são desafiadoras(1,80,81).

Entre os pacientes avaliados em nosso estudo, sua maior constituição era por pacientes do sexo feminino. Carvalho et al(82) realizaram um levantamento do perfil de internações para realização de cirurgia bariátrica pelo SUS na região metropolitana de Porto Alegre – Rio Grande do Sul no período de 2010 a 2016 onde identificaram que 85% do público era composto por mulheres. Tal fato pode ser justificado, pois, devido a questões sociais, ambientes e hormonais, como gestação e menopausa, as mulheres são mais susceptíveis ao acúmulo de gordura corporal(83–85). Além disso, sabe-se que há maior ocorrência de compulsão alimentar em mulheres com obesidade grave, outro fato que contribui para característica do grupo avaliado(86).

Ao analisar o IMC após 24 e 60 meses da realização da CB, observou-se aumento desse parâmetro antropométrico e redução da PPT e %PEP, evidenciando a ocorrência do reganho de peso. Este achado vai ao encontro às revisões recentes que demonstram que as taxas de recuperação do peso podem variar entre 6 a 87% em pacientes acompanhados por períodos de 2 a 6 anos, considerando aqueles submetidos a gastrectomia vertical e bypass gástrico em Y de Roux(87). Tal ocorrência pode se dar por fatores relacionados a hábitos de vida como inatividade física e ingestão alimentar, mas também a aspectos psicossociais que dificultam a adesão as condutas propostas e mecanismos cirúrgicos, entre eles a dilatação da bolsa gástrica e surgimento de fístulas(88).

A elevada prevalência de SM em paciente com obesidade extrema já foi amplamente identificada, assim como sua redução após a realização da cirurgia bariátrica. Este fato está atrelado, entre outros fatores, as alterações metabólicas geradas pelo procedimento que podem incluir redução da pressão arterial sistólica e diastólica, prevenção da progressão da tolerância diminuída à glicose para diabetes mellitus tipo 2, redução da resistência à insulina, resolução da hiperuricemia e afins(89,90).

As análises de regressão logística no presente estudo revelaram diferentes associações entre as variáveis e a SM, dependendo do momento de avaliação. No período pré-operatório, foi identificada uma associação significativa entre diabetes e HAS. Contudo, após 24 meses da intervenção, a associação significativa passou a ser entre diabetes e a razão CT/HDL. A persistência de diabetes como fator de risco até dois anos após a cirurgia vai de encontro com o centro do diagnóstico da SM, a RI, destacando a importância do controle glicêmico e da melhora no metabolismo da glicose em pacientes submetidos à cirurgia(40,52).

Da mesma forma, a elevada razão CT/HDL como um fator de risco para a SM após dois anos da cirurgia destaca a importância do perfil lipídico nesse grupo. Isso é especialmente significativo devido à estreita relação dessa condição com a dislipidemia aterogênica, que, por sua vez, está interligada aos componentes do metabolismo lipídico, incluindo a APOE(19,38).

Ao avaliar a ingestão alimentar dos pacientes antes da realização da cirurgia, observa-se que a média de consumo calórico foi de 1380 kcal/dia, sendo esta composta por 52% de carboidratos, 17% de lipídeos e 12% de proteínas, achado divergente da literatura atual onde se encontra descrito que o consumo calórico em pacientes com obesidade extrema é superior a 2880 kcal/dia(91).

Um fator que contribui para a divergência dos nossos achados é a utilização do recordatório de 24 horas para coleta de informações acerca dos hábitos alimentares dos pacientes estudados, pois, apesar de se mostrar como um método de fácil aplicação, de baixo custo e de utilidade em diversas faixas etárias, ainda se mostra à mercê do avaliador e pode apresentar viés de memória por parte do indivíduo que está sendo questionando, levando assim a relatos atípicos e não condizentes com a fiel realidade do paciente(92). Além disso, já foi identificado a presença de subrelatos de ingestão alimentar em pacientes com obesidade e/ou insatisfeitos com o peso(93)

Sabe-se que a prática de atividade física possui um benefício cardiovascular bem descrito e já se mostrou importante na melhora dos biomarcadores da SM, tanto pelo seu efeito na perda de peso, mas também por levar a redução da circunferência da cintura, pressão arterial, melhora dos níveis de glicose e perfil lipídico circulantes e, também resultar em melhora da aptidão muscular e cardiorrespiratória(88,94,95).

Ao submeter indivíduos com DM2 a um programa de 12 semanas de treinamento físico composto por exercícios aeróbicos e resistidos, Meex et al(96)

observaram significativa melhora da sensibilidade a insulina assim como flexibilidade metabólica, quando comparado ao grupo controle submetido a mesma intervenção.

Em nosso estudo, não foram identificadas diferenças significativas em relação à prática de atividade física entre os grupos avaliados, com os pacientes sendo classificados como praticantes de atividade física leve ou moderada. Este achado assemelha-se ao estudo de Alvarez et al(97), que utilizou o Godin Leisure-Time Exercise Questionnaire(98), um questionário simples para avaliação da atividade física no lazer, e não encontrou diferenças significativas em sua pontuação após 2 anos de realização da gastrectomia vertical.

Na amostra avaliada a prevalência dos alelos *APOE* encontrada foi: ε2ε3: 17 (15,6%), ε2ε4: 4 (3,7%), ε3ε3: 73 (67%), ε3ε4: 13 (11,9%) e ε4ε4: 2 (1,8%) e não foi observada nenhuma associação significativa com os alelos, seja ela relacionada ao diagnóstico de síndrome metabólica, perda de peso, ingestão alimentar, atividade física ou sucesso da CB, identificada na ocorrência de perda de excesso de peso superior a 50%.

Os efeitos do gene *APOE* em pacientes submetidos a cirurgia bariátrica foi analisado por Farup et al(99) em 140 indivíduos que inicialmente participaram de um programa conservador para perda de peso por 6 meses, e, se apresentaram para consultas de acompanhamento após 12 meses de realização do procedimento cirúrgico. A prevalência encontrada dos alelos *APOE* foi: ε2ε2: 1 (0,7%), ε2ε3: 13 (9,3%), ε2ε4: 4 (2,9%), ε3ε3: 71 (50,7%), ε3ε4: 47 (33,6%) e ε4ε4: 4 (2,9%) e ao avaliar por múltiplos testes a associação entre os alelos com a perda de peso e hormônios como adiponectina e cortisol, não encontrou valores significativos.

Em análise prévia, Ferreira et al(100) identificaram a associação do alelo ε4 com melhor estado metabólico em pacientes submetidos CB e que também realizaram acompanhamento pelo ambulatório ETNNO no HC-UFMG. No entanto, tal achado de encontro aos apresentados em nosso estudo podem ser justificados pelo maior número de pacientes avaliados, assim como, a diferença destes.

É válido ressaltar que em nossa amostra não se identificou indivíduos com alelo ε2ε2, fato que pode ser explicado pela característica ancestral da população brasileira, pois sabe-se que a prevalência do alelo ε2 é reduzida na população caucasiana e a ascendência europeia é a mais prevalente em todas as regiões do Brasil(101,102).

Destaca-se as limitações encontradas ao longo da realização do presente trabalho, pois, por ser um estudo retrospectivo não foi possível aplicar técnicas mais apropriadas para coleta de informações. Além disso, por se tratar de um acompanhamento de 5 anos, muitos pacientes não se apresentam para continuidade do cuidado multiprofissional a longo prazo, o que impossibilitou uma avaliação longitudinal dos indivíduos. Ademais, por ser desenvolvido em um centro de atendimentos, a coleta se deu por meio de prontuários preenchidos por diferentes profissionais, o que pode resultar em divergentes registros acerca dos pacientes.

No entanto, apesar dos entraves foi possível avaliar a associação do gene *APOE* com o diagnóstico de SM assim como os demais biomarcadores de tal patologia, e dessa forma, contribuir para o embasamento de pesquisas futuras e com o cuidado ao paciente com obesidade extrema que é submetido a CB.

7. CONCLUSÃO

Nossos dados mostraram que na obesidade extrema HAS e Diabetes são importantes fatores associados a presença de SM. Porém, após 24 meses da intervenção por Bypass gástrico em Y-de-Roux, diabetes e razão CT/HDL se destacaram como os fatores associados a tal condição. Não identificamos correlação entre o diagnóstico de SM e o polimorfismo do gene *APOE*, prática de atividade física, hábitos alimentares e parâmetros antropométricos.

Contudo, destaca-se a etiologia multifatorial desta patologia, reforçando a importância de mais estudos que avaliem seus biomarcadores e fatores associados, a fim de promover diagnósticos assertivos e consequentemente, efetivas intervenções na população com obesidade extrema e com diagnóstico de SM.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tutor AW, Lavie CJ, Kachur S, Milani R V., Ventura HO. Updates on obesity and the obesity paradox in cardiovascular diseases. Prog Cardiovasc Dis. 2023 May;78:2–10.
2. Jia W. Obesity, metabolic syndrome and bariatric surgery: A narrative review. J Diabetes Investig. 2020 Mar 17;11(2):294–6.
3. Silveira Rossi JL, Barbalho SM, Reverete de Araujo R, Bechara MD, Sloan KP, Sloan LA. Metabolic syndrome and cardiovascular diseases: Going beyond traditional risk factors. Diabetes Metab Res Rev. 2022 Mar 15;38(3).
4. Seral-Cortes M, Larruy-García A, De Miguel-Etayo P, Labayen I, Moreno LA. Mediterranean Diet and Genetic Determinants of Obesity and Metabolic Syndrome in European Children and Adolescents. Genes (Basel). 2022 Feb 25;13(3):420.
5. Bovolini A, Garcia J, Andrade MA, Duarte JA. Metabolic Syndrome Pathophysiology and Predisposing Factors. Int J Sports Med. 2021 Mar 19;42(03):199–214.
6. Fink J, Seifert G, Blüher M, Fichtner-Feigl S, Marjanovic G. Obesity surgery—weight loss, metabolic changes, oncological effects, and follow-up. Dtsch Arztebl Int. 2022 Feb 4;
7. Noria SF, Shelby RD, Atkins KD, Nguyen NT, Gadde KM. Weight Regain After Bariatric Surgery: Scope of the Problem, Causes, Prevention, and Treatment. Curr Diab Rep. 2023 Mar 8;23(3):31–42.
8. Athanasiadis DI, Martin A, Kapsampelis P, Monfared S, Stefanidis D. Factors associated with weight regain post-bariatric surgery: a systematic review. Surg Endosc. 2021 Aug 1;35(8):4069–84.
9. Nonino CB, Barato M, Ferreira FC, Delfino HBP, Noronha NY, Nicoletti CF, et al. DRD2 and BDNF polymorphisms are associated with binge eating disorder in patients with weight regain after bariatric surgery. Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity. 2022 May 3;27(4):1505–12.
10. Kirichenko T V., Markina Y V., Bogatyreva AI, Tolstik T V., Varaeva YR, Starodubova A V. The Role of Adipokines in Inflammatory Mechanisms of Obesity. Int J Mol Sci. 2022 Nov 29;23(23):14982.
11. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE E AMBIENTE | MS. Vigitel Brasil 2023: 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 2023 . 2023.

12. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ. 2000;894(i–xii):1–253.
13. Preda A, Carbone F, Tirandi A, Montecucco F, Liberale L. Obesity phenotypes and cardiovascular risk: From pathophysiology to clinical management. Rev Endocr Metab Disord. 2023 Oct 26;24(5):901–19.
14. Mayoral LC, Andrade G, Mayoral EC, Huerta T, Canseco S, Rodal Canales F, et al. Obesity subtypes, related biomarkers & heterogeneity. Indian Journal of Medical Research. 2020;151(1):11.
15. Kojta I, Chacińska M, Błachnio-Zabielska A. Obesity, Bioactive Lipids, and Adipose Tissue Inflammation in Insulin Resistance. Nutrients. 2020 May 3;12(5):1305.
16. Kawai T, Autieri M V., Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. American Journal of Physiology-Cell Physiology. 2021 Mar 1;320(3):C375–91.
17. Ren Y, Zhao H, Yin C, Lan X, Wu L, Du X, et al. Adipokines, Hepatokines and Myokines: Focus on Their Role and Molecular Mechanisms in Adipose Tissue Inflammation. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Jul 14;13.
18. Stadler JT, Marsche G. Obesity-Related Changes in High-Density Lipoprotein Metabolism and Function. Int J Mol Sci. 2020 Nov 26;21(23):8985.
19. Yousri NA, Suhre K, Yassin E, Al-Shakaki A, Robay A, Elshafei M, et al. Metabolic and Metabo-Clinical Signatures of Type 2 Diabetes, Obesity, Retinopathy, and Dyslipidemia. Diabetes. 2022 Feb 1;71(2):184–205.
20. Navarro-Perez J, Vidal-Puig A, Carobbio S. Recent developments in adipose tissue-secreted factors and their target organs. Curr Opin Genet Dev. 2023 Jun;80:102046.
21. Frigolet ME, Gutiérrez-Aguilar R. The colors of adipose tissue. Gac Med Mex. 2023 Mar 31;156(2).
22. Hachemi I, U-Din M. Brown Adipose Tissue: Activation and Metabolism in Humans. Endocrinology and Metabolism. 2023 Apr 30;38(2):214–22.

23. Cheng L, Wang J, Dai H, Duan Y, An Y, Shi L, et al. Brown and beige adipose tissue: a novel therapeutic strategy for obesity and type 2 diabetes mellitus. Adipocyte. 2021 Jan 1;10(1):48–65.
24. Mu WJ, Zhu JY, Chen M, Guo L. Exercise-Mediated Browning of White Adipose Tissue: Its Significance, Mechanism and Effectiveness. Int J Mol Sci. 2021 Oct 26;22(21):11512.
25. Katzmarzyk PT, Friedenreich C, Shiroma EJ, Lee IM. Physical inactivity and non-communicable disease burden in low-income, middle-income and high-income countries. Br J Sports Med. 2022 Jan;56(2):101–6.
26. Haileamlak A. Physical Inactivity: The Major Risk Factor for Non-Communicable Diseases. Ethiop J Health Sci. 2019 Jan;29(1):810.
27. Masood B, Moorthy M. Causes of obesity: a review. Clinical Medicine. 2023 Jul 31;23(4):284–91.
28. Puljiz Z, Kumric M, Vrdoljak J, Martinovic D, Ticinovic Kurir T, Krnic MO, et al. Obesity, Gut Microbiota, and Metabolome: From Pathophysiology to Nutritional Interventions. Nutrients. 2023 May 9;15(10):2236.
29. Liu BN, Liu XT, Liang ZH, Wang JH. Gut microbiota in obesity. World J Gastroenterol. 2021 Jul 7;27(25):3837–50.
30. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2005 Aug 2;102(31):11070–5.
31. González-Muniesa P, Mártinez-González MA, Hu FB, Després JP, Matsuzawa Y, Loos RJF, et al. Obesity. Nat Rev Dis Primers. 2017 Jun 15;3(1):17034.
32. Fairbrother U, Kidd E, Malagamuwa T, Walley A. Genetics of Severe Obesity. Curr Diab Rep. 2018 Oct 18;18(10):85.
33. Kloock S, Ziegler CG, Dischinger U. Obesity and its comorbidities, current treatment options and future perspectives: Challenging bariatric surgery? Pharmacol Ther. 2023 Nov;251:108549.
34. Afshin A, Reitsma MB, Murray CJL. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries. New England Journal of Medicine. 2017 Oct 12;377(15):1493–5.

35. Valenzuela PL, Carrera-Bastos P, Castillo-García A, Lieberman DE, Santos-Lozano A, Lucia A. Obesity and the risk of cardiometabolic diseases. Nat Rev Cardiol. 2023 Jul 16;20(7):475–94.

36. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha- and obesity-induced insulin resistance. Science. 1996 Feb 2;271(5249):665–8.

37. Garvey WT, Maianu L, Zhu JH, Brechtel-Hook G, Wallace P, Baron AD. Evidence for defects in the trafficking and translocation of GLUT4 glucose transporters in skeletal muscle as a cause of human insulin resistance. Journal of Clinical Investigation. 1998 Jun 1;101(11):2377–86.

38. Nussbaumerova B, Rosolova H. Obesity and Dyslipidemia. Curr Atheroscler Rep. 2023 Dec 18;25(12):947–55.

39. Vekic J, Stefanovic A, Zeljkovic A. Obesity and Dyslipidemia: A Review of Current Evidence. Curr Obes Rep. 2023 Jul 6;12(3):207–22.

40. Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, Allam S, Bou Zerdan M, Bouferraa Y, et al. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. Int J Mol Sci. 2022 Jan 12;23(2):786.

41. Packard CJ, Boren J, Taskinen MR. Causes and Consequences of Hypertriglyceridemia. Front Endocrinol (Lausanne). 2020 May 14;11.

42. Wilson SM, Maes AP, Yeoman CJ, Walk ST, Miles MP. Determinants of the postprandial triglyceride response to a high-fat meal in healthy overweight and obese adults. Lipids Health Dis. 2021 Sep 20;20(1):107.

43. Zeljkovic A, Vekic J, Mihajlovic M, Gojkovic T, Vladimirov S, Zeljkovic D, et al. Revealing the Role of High-Density Lipoprotein in Colorectal Cancer. Int J Mol Sci. 2021 Mar 25;22(7):3352.

44. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa AD de M, et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. Arq Bras Cardiol. 2021 Mar 3;116(3):516–658.

45. Litwin M, Kułaga Z. Obesity, metabolic syndrome, and primary hypertension. Pediatric Nephrology. 2021 Apr 9;36(4):825–37.

46. Mouton AJ, Li X, Hall ME, Hall JE. Obesity, Hypertension, and Cardiac Dysfunction: Novel Roles of Immunometabolism in Macrophage Activation and Inflammation. Circ Res. 2020 Mar 13;126(6):789–806.

47. Tripathy D, Mohanty P, Dhindsa S, Syed T, Ghanim H, Aljada A, et al. Elevation of Free Fatty Acids Induces Inflammation and Impairs Vascular Reactivity in Healthy Subjects. Diabetes. 2003 Dec 1;52(12):2882–7.

48. Juhan-Vague I, Alessi MC, Mavri A, Morange PE. Plasminogen activator inhibitor-1, inflammation, obesity, insulin resistance and vascular risk. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2003 Jul;1(7):1575–9.

49. Dabke K, Hendrick G, Devkota S. The gut microbiome and metabolic syndrome. Journal of Clinical Investigation. 2019 Oct 1;129(10):4050–7.

50. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome. Circulation. 2009 Oct 20;120(16):1640–5.

51. Ross R, Neeland IJ, Yamashita S, Shai I, Seidell J, Magni P, et al. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. Nat Rev Endocrinol. 2020 Mar 4;16(3):177–89.

52. Gargiulo P, Marsico F, Renga F, Dell'Aversana S, Esposito I, Marciano C, et al. The metabolic syndrome in heart failure: insights to specific mechanisms. Heart Fail Rev. 2020 Jan 14;25(1):1–7.

53. Patel SB, Reams GP, Spear RM, Freeman RH, Villarreal D. Leptin: Linking obesity, the metabolic syndrome, and cardiovascular disease. Curr Hypertens Rep. 2008 Apr 27;10(2):131–7.

54. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes — 5-Year Outcomes. New England Journal of Medicine. 2017 Feb 16;376(7):641–51.

55. Peterli R, Wölnerhanssen B, Peters T, Devaux N, Kern B, Christoffel-Courtin C, et al. Improvement in Glucose Metabolism After Bariatric Surgery: Comparison of Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass and Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. Ann Surg. 2009 Aug;250(2):234–41.

56. Eisenberg D, Shikora SA, Aarts E, Aminian A, Angrisani L, Cohen R V., et al. 2022 American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) and International

Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO): Indications for Metabolic and Bariatric Surgery. Surgery for Obesity and Related Diseases. 2022 Dec;18(12):1345–56.

57. Sandoval DA, Patti ME. Glucose metabolism after bariatric surgery: implications for T2DM remission and hypoglycaemia. Nat Rev Endocrinol. 2023 Mar 26;19(3):164–76.
58. Liu T, Zou X, Ruze R, Xu Q. Bariatric Surgery: Targeting pancreatic β cells to treat type II diabetes. Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Feb 15;14.
59. ABESO, Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Diretrizes brasileiras de obesidade. 4th ed. São Paulo; 2016.
60. Khalil YA, Rabès JP, Boileau C, Varret M. APOE gene variants in primary dyslipidemia. Atherosclerosis. 2021 Jul;328:11–22.
61. Marais AD. Apolipoprotein E and Atherosclerosis. Curr Atheroscler Rep. 2021 Jul 10;23(7):34.
62. Marais AD. Apolipoprotein E in lipoprotein metabolism, health and cardiovascular disease. Pathology. 2019 Feb;51(2):165–76.
63. Farup PG, Jansen A, Hestad K, Aaseth JO, Rootwelt H. APOE Polymorphism and Endocrine Functions in Subjects with Morbid Obesity Undergoing Bariatric Surgery. Genes (Basel). 2022 Jan 25;13(2):222.
64. Gan C, Zhang Y, Zhang X, Huang Q, Guo X. Association of Apolipoprotein E Gene Polymorphism with Type 2 Diabetic Nephropathy in the Southern Chinese Population. Int J Gen Med. 2023 Nov;Volume 16:5549–58.
65. Mahley RW, Weisgraber KH, Huang Y. Apolipoprotein E: structure determines function, from atherosclerosis to Alzheimer's disease to AIDS. J Lipid Res. 2009 Apr;50:S183–8.
66. Rasmussen KL, Tybjærg-Hansen A, Nordestgaard BG, Frikke-Schmidt R. Data on plasma levels of apolipoprotein E, correlations with lipids and lipoproteins stratified by APOE genotype, and risk of ischemic heart disease. Data Brief. 2016 Mar;6:923–32.
67. Brethauer SA, Kim J, el Chaar M, Papasavas P, Eisenberg D, Rogers A, et al. Standardized outcomes reporting in metabolic and bariatric surgery. Surgery for Obesity and Related Diseases. 2015 May;11(3):489–506.

68. AINSWORTH BE, HASKELL WL, HERRMANN SD, MECKES N, BASSETT DR, TUDOR-LOCKE C, et al. 2011 Compendium of Physical Activities. Med Sci Sports Exerc. 2011 Aug;43(8):1575–81.

69. 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 Sep;32(Supplement):S498–516.

70. CRAIG CL, MARSHALL AL, SJ??STR??M M, BAUMAN AE, BOOTH ML, AINSWORTH BE, et al. International Physical Activity Questionnaire: 12-Country Reliability and Validity. Med Sci Sports Exerc. 2003 Aug;35(8):1381–95.

71. Matsudo S, Araújo T, Matsudo V, Andrade D, Andrade E, Oliveira luis C, et al. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. Revista Atividade Física & Saúde. 2001 Feb;6(2):5–18.

72. Research I Committee. https://sites.google.com/view/ipaq/score. 2005. Guidelines for Data Processing and Analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ).

73. Arrifano GP, Alvarez-Leite JI, Macchi BM, Campos NFSS, Augusto-Oliveira M, Santos-Sacramento L, et al. Living in the Southern Hemisphere: Metabolic Syndrome and Its Components in Amazonian Riverine Populations. J Clin Med. 2021 Aug 17;10(16):3630.

74. Subramani SK, Mahajan S, Chauhan P, Yadav D, Mishra M, Pakkirisamy U, et al. Prevalence of metabolic syndrome in Gwalior region of Central India: A comparative study using NCEP ATP III, IDF and Harmonized criteria. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. 2019 Jan;13(1):816–21.

75. Aidar M, Line SRP. A simple and cost-effective protocol for DNA isolation from buccal epithelial cells. Braz Dent J. 2007;18(2):148–52.

76. SANGUINETTI CJ; DNE; SAJ. Rapid silver staining and recovery of PCR products separated on polyacrylamide gels. Biotechniques. 1994;17:914–21.

77. HIXSON JE; ., VERNIER DT. Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with HhaI. J Lipid Res. 1990;31:545–458.

78. Ferreira DC, Leite JIA. Associação do polimorfismo da ApoE e síndrome metabólica em pacientes submetidos a cirurgia bariátrica. [Belo Horizonte - Minas Gerais]: Universidade Federal de Minas Gerais ; 2011.

79. Santos CF, Lara VS, Campanelli AP, Oliveira DT, Trombone APF. Universidade de São Paulo. 2024. Applied Biosystems – reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real.

80. Ayoub JAS, Alonso PA, Guimarães LMV. Efeitos da cirurgia bariátrica sobre a síndrome metabólica. ABCD Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo). 2011 Jun;24(2):140–3.

81. Hanipah ZN, Schauer PR. Bariatric Surgery as a Long-Term Treatment for Type 2 Diabetes/Metabolic Syndrome. Annu Rev Med. 2020 Jan 27;71(1):1–15.

82. Carvalho A da S, Rosa R dos S. Cirurgias bariátricas realizadas pelo Sistema Único de Saúde em residentes da Região Metropolitana de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, 2010-2016*. Epidemiologia e Serviços de Saúde. 2018 May;27(2).

83. Garcia M, Mulvagh SL, Bairey Merz CN, Buring JE, Manson JE. Cardiovascular Disease in Women. Circ Res. 2016 Apr 15;118(8):1273–93.

84. Kautzky-Willer A, Leutner M, Harreiter J. Sex differences in type 2 diabetes. Diabetologia. 2023 Jun 10;66(6):986–1002.

85. Lemamsha H, Randhawa G, Papadopoulos C. Prevalence of Overweight and Obesity among Libyan Men and Women. Biomed Res Int. 2019 Jul 15;2019:1–16.

86. Paula A, Rodrigues S, Silveira EA. Fatores associados à superobesidade em mulheres. RBONE - Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento. 2018;12:643–54.

87. Torrego-Ellacuría M, Barabash A, Larrad-Sainz A, Hernández-Nuñez GM, Matía-Martín P, Pérez-Ferre N, et al. Weight Regain Outcomes After Bariatric Surgery in the Long-term Follow-up: Role of Preoperative Factors. Obes Surg. 2021 Sep 19;31(9):3947–55.

88. 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 Apr 8;31(4):1755–66.

89. Arterburn DE, Telem DA, Kushner RF, Courcoulas AP. Benefits and Risks of Bariatric Surgery in Adults. JAMA. 2020 Sep 1;324(9):879.

90. Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Cardiovascular benefits of bariatric surgery in morbidly obese patients. Obesity Reviews. 2011 Jul 23;12(7):515–24.

91. Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, Diabetes, and Cardiovascular Risk Factors 10 Years after Bariatric Surgery. New England Journal of Medicine. 2004 Dec 23;351(26):2683–93.

92. Fisberg RM, Marchioni DML, Colucci ACA. Avaliação do consumo alimentar e da ingestão de nutrientes na prática clínica. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia. 2009 Jul;53(5):617–24.

93. Avelino GF, Previdelli ÁN, Castro MA de, Marchioni DML, Fisberg RM. Sub-relato da ingestão energética e fatores associados em estudo de base populacional. Cad Saude Publica. 2014 Mar;30(3):663–8.

94. Bellicha A, Ciangura C, Roda C, Torcivia A, Aron-Wisnewsky J, Poitou C, et al. Effect of exercise training after bariatric surgery: A 5-year follow-up study of a randomized controlled trial. PLoS One. 2022 Jul 15;17(7):e0271561.

95. Lemos G de O, Torrinhas RS, Waitzberg DL. Nutrients, Physical Activity, and Mitochondrial Dysfunction in the Setting of Metabolic Syndrome. Nutrients. 2023 Feb 28;15(5):1217.

96. Meex RCR, Schrauwen-Hinderling VB, Moonen-Kornips E, Schaart G, Mensink M, Phielix E, et al. Restoration of Muscle Mitochondrial Function and Metabolic Flexibility in Type 2 Diabetes by Exercise Training Is Paralleled by Increased Myocellular Fat Storage and Improved Insulin Sensitivity. Diabetes. 2010 Mar 1;59(3):572–9.

97. Alvarez V, Carrasco F, Cuevas A, Valenzuela B, Muñoz G, Ghiardo D, et al. Mechanisms of long-term weight regain in patients undergoing sleeve gastrectomy. Nutrition. 2016 Mar;32(3):303–8.

98. Godin G, R. J. Shephard. A simple method to assess exercise behavior in the community. Can J Appl Sport Sci . 1985;10(3):141–6.

99. Farup PG, Jansen A, Hestad K, Aaseth JO, Rootwelt H. APOE Polymorphism and Endocrine Functions in Subjects with Morbid Obesity Undergoing Bariatric Surgery. Genes (Basel). 2022 Jan 25;13(2):222.

100. Ferreira DC, Costa TF, Aguiar SLF, Marques ARS, Ramos SA, Gomes KB, et al. Association of Apoliprotein E polymorphisms and metabolic syndrome in subjects with extreme obesity. Clinica Chimica Acta. 2011 Aug;412(17–18):1559–62.

101. Ojopi EPB, Bertoncini AB, Dias Neto E. Apolipoproteína E e a doença de Alzheimer. Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo). 2004;31(1):26–33.
102. Pena SDJ, Santos FR, Tarazona-Santos E. Genetic admixture in Brazil. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2020 Dec 18;184(4):928–38.
103. Vieira RAL, Rabelo Filho LV, Burgos MGP de A. Consumo alimentar e sua associação com estado nutricional, atividade física e fatores sociodemográficos de candidatos à cirurgia bariátrica. Rev Col Bras Cir. 2019;46(6).
104. Mohapatra S, Gangadharan K, Pitchumoni CS. Malnutrition in obesity before and after bariatric surgery. Disease-a-Month. 2020 Feb;66(2):100866.

9. APÊNDICE

9.1 Aprovação Comitê de Ética

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Plataforma Brasil

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: CARACTERÍSTICAS NUTRICIONAIS, BIOQUIMICAS E GENÉTICAS DE PACIENTES EUTRÓFICOS E OBESOS QUE DESENVOLVERAM COVID-19

Pesquisador: JACQUELINE ISAURA ALVAREZ LEITE

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 44347121.1.0000.5149

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.498.897

UFMG | **Universidade Federal de Minas Gerais**
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP

Parecer nº. ETIC 092/06

Interessada: Profa. Jacqueline Isaura Alvarez Leite
Depto. Bioquímica e Imunologia
Instituto de Ciências Biológicas -UFMG

DECISÃO

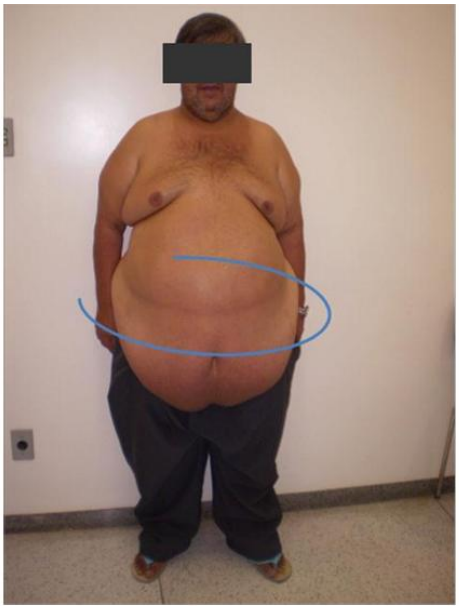
O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou,no dia 30 de agosto de 2006, o projeto de pesquisa intitulado **"Presença e evolução de síndrome metabólica em pacientes submetidas à cirurgia bariátrica e sua correlação com as diferentes isoformas da Apo E"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

Profa. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia
Presidente do COEP/UFMG

Av. Antonio Carlos, 6627 – Unidade Administrativa II - 2° andar - Sala 2005 - 31270-901 – BH - MG
(31) 3499-4592 - FAX: (31) 3499-4516 - coep@prpq.ufmg.br

9.2 Aferição de circunferência da cintura em paciente com obesidade extrema



International Journal of *Molecular Sciences*

MDPI

Article

EVALUATION OF PREDICTOR FACTORS OF METABOLIC SYNDROME AND ANALYSIS OF APOE POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH GRAU III OBESITY UNDERGOING ROUX-EN-Y GASTRIC BYPASS: A retrospective study

Larissa Leal Brinati [1], Jacqueline Isaura Alvarez Leite [2] and Luciana Bastos Rodrigues[3]

[1] Molecular Medicine Technology Center, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil; laribrinati@gmail.com
[2] Department of Biochemistry and Immunology, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil.
; jalvarezleite@gmail.com
3 Molecular Medicine Technology Center, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil: lu.bastosr@gmail.com

The increase in obesity occurs in pandemic proportions, a fact aggravated by its association with comorbidities, including metabolic syndrome (MS). Bariatric surgery (BC) emerges as the most effective treatment for weight loss and metabolic improvement. However, several factors are related to its evolution, including genetic aspects. In our study, we evaluated the components of MS and analyzed the polymorphism of Apolipoprotein E (APOE) in 109 patients undergoing BC. Preoperative and postoperative data from 24 and 60 months were collected from medical records, including clinical data, biochemical tests, energy and macronutrient intake, and physical exercise. The polymorphisms in the APOE gene were obtained using the TaqMan™ SNP Genotyping assays and PCR-RFLP methodology. After BC, there was a reduction in MS prevalence (74% vs. 8.4% vs. 3.6%), and a significant association was found between high blood pressure (OR=15.9) and DM2 (OR=10.6) in the preoperative period and DM2 (OR=20.3) and Total cholesterol/HDL ratio (OR=6.7) after 24 months of surgery with diagnosis of MS. No association was seen between MS and APOE alleles. These findings reinforce this pathology's multifactorial etiology and the importance of further studies covering its biomarkers and other related factors.

Keywords: Obesity. Bariatric surgery. Roux-en-Y gastric bypass. Metabolic syndrome. APOE. APOE polymorphism.

Quote: To be added by the editorial team during production.

Academic Editor: Last Name

Received: date
Revised: date
Acceptance Date: Date
Published: date

Copyright: © 2024 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

1. Introduction

Obesity has reached pandemic proportions worldwide and has established itself as an independent emergency risk for cardiovascular diseases (CVD), systemic arterial hypertension (SAH), insulin resistance (IR), arterial fibrillation, and heart failure. In addition, the concomitant presence of excess body fat and insulin resistance places the individual in a scenario characterized as the center of metabolic syndrome (MS).(1)(2)

MS is a chronic syndrome resulting from a combination of cardiovascular factors that can increase the risk of developing type 2 diabetes mellitus (T2DM) by approximately 5 times(3)(2). Its causes have not yet been completely clarified. However, it is recognized that lifestyle-related issues, such as eating habits, physical activity, and genetic factors, may be associated with its emergence.(4,5)

In this context, interventions aimed at treating obesity can encompass a variety of options, ranging from lifestyle modifications and drug therapy to bariatric surgery (BC), the latter being considered a definitive treatment for this disease(2).

Among the existing surgical techniques, the two most commonly performed are Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy, which lead to a excess weight loss between 27-69% of the pre-surgical weight. In addition, surgical treatment may result in remission of previously existing metabolic conditions, such as hypertension, dyslipidemia, and DM2(6)(7)

However, several factors can decrease the effectiveness of the intervention, ranging from considerations about the surgical technique used to postoperative care habits, such as the residual gastric volume, anxiety, diameter of the gastrojejunal anastomosis, consumption of sweets, size of the portions ingested, and the emotional relationship with eating, including episodes of binge eating.(8)

Genetic factors also influence treatment effectivity, highlighting the relevance of single nucleotide polymorphisms (SNPs). Depending on their nature, some SNPs can contribute to binge eating development, preference for high-fat and high-sugar foods, and intensification of the reward neurologic system, among other aspects that contribute to weight regain.(8,9)

In this context, further studies are needed to understand the genetic influence and other factors associated with the success of bariatric surgery and the reduction of obesity-related diseases, including metabolic syndrome. Therefore, the objective of the present study was to evaluate the predictive factors of MS and analyze whether APOE polymorphisms impact its emergence and treatment in patients with extreme obesity who underwent CB

2. Results

2.1 Preoperative analysis of patients

The clinical, demographic, and anthropometric characteristics, as well as the level of physical activity and food consumption of the patients in the preoperative period, are described in Table 1. In this group, the mean age was 58, with a minimum of 34 and a maximum of 81. There was a higher prevalence of females (82.6%).

Regarding anthropometric characteristics, the body weight was 140 (± 28) kg, and the BMI mean was 55 (± 9) kg/m^2. The mean of overweight weight was 76 (± 28) kg.

Regarding food intake, the daily caloric intake of 1380 (± 717) kcal, which was composed by 12 (±12) % of proteins, 52 (±12) % of carbohydrates and 17 (±16) % of lipids. Regarding the practice of physical activity in the preoperative period, 18% reported practicing moderate physical activity while 82% mentioned low levels of physical activity.

Table 1 – Preoperative characteristics of the 109 patients who underwent bariatric surgery

Variable	Total (N=109)
Age[1]	58 (±11)
Female[1]	90 (82,6%)
Male[1]	19 (17,4%)

Anthropometry[1]	
BMI (kg/m2)	55 (±9)
Weight (kg)	140 (±28)
Overweight (kg)	76 (±26)
Dietary intake [2]	
Total energy (kcal/day)	1380 (±717)
	65 (±31)
Total protein (g/day)	12 (±12)
	180 (±108)
% VCT protein	52 (±12)
Total carbohydrates (g/day)	45 (±30)
	17 (±16)
Carbohydrates (% of TCV)	
Total lipid (g/day)	
Lipids (% of TCV)	
Physical Activity[1]	(n=74)
Low or none	61 (82%)
Moderate	13 (18%)
Intense	0
SM Components[1]	
Triglyceride >159mg/dL	35 (32%)
	36 (33%)
Glycemia > 100mg/dL	69 (63%)
	88 (81%)
Low HDL-cholesterol	
SAH	

Legend: [1] Value expressed as number of individuals and frequency (%), [2] mean, and (standard deviation).BMI = Body Mass Index; low HDL -c = cholesterol in low-density lipoprotein < 40 and <50mg/dL for men and women, respectively; TCV= Total caloric value; MS= Metabolic Syndrome; SAH= Systemic arterial hypertension **Source:** Prepared by the author (2024)

Analyzing the MS criteria, in addition to increased WC present in all individuals (100%), arterial hypertension was the most prevalent (81%), followed by low levels of HDL-C (63%), hyperglycemia (33%) and hypertriglyceridemia (32%), the latter being present in less than 40% of the sample.

Among the patients examined before surgery, 74% (n=81) were diagnosed with metabolic syndrome (MS). Within this group, 44% had only 3 criteria, 24% had 4, and 8% had all 5 diagnostic markers. Logistic regression analyses reveal that, during the period analyzed, systemic arterial hypertension (OR=15,9) and type 2 diabetes mellitus (OR=10,3) emerged as the main components of MS.

When considering the allele frequency of APOE genes, as expected, the ε3 allele was the most present (80.7%), followed by the ε4 and ε2 alleles, which were present in equal proportion. Regarding genotypes, the most prevalent was ε3 ε3 (67%), followed by ε2 ε3 (15.6%), ε3 ε4 (11.9%), ε2 ε4 (3.7%) and ε4 ε4 (1.8%). When evaluated concerning the presence of MS, there was no significant difference in the ε2 (p=0.621), ε3 (p=0.193) and ε4 (p=0.320) alleles between the groups.

We found no statistical differences between alleles and other analyzed parameters in the patients without or with MS before bariatric surgery. No significant difference was found comparing both groups in markers such as LDL-C (p=0.4371), caloric intake (p=0.5541), carbohydrate intake (p=0.7919), protein intake (p=0.5915), lipid intake (p=0.3934) and physical activity (p=0.288).

2.2 Analysis of patients in the postoperative period of 24 and 60 months

After 24 months of bariatric surgery, 95 patients were evaluated, 80% of whom were women. The mean age was 55 (±15) years. After 60 months, 84 patients were evaluated, with a mean age of 57 (±14) years and a predominance of females, with a frequency of women of 86%.

Regarding anthropometric data, a reduction in BMI was observed after surgery. However, this reduction was greater in the 24 months, showing a significant increase after 60 months (p=0.039). There was also a significant difference between %PEP (p=0.024) and total weight loss (p=0.035), both of which were reduced in the 60-month PO period.

When evaluated concerning the permanence of MS after surgery, only 8 (8.4%) of the 95 patients evaluated remained diagnosed after 24 months. After 60 months, among the sample evaluated (n=84), only 3 (3.6%) patients maintained the diagnosis of MS.

Regarding the distribution of the alleles of the APOE gene, there was no significant difference between the groups, maintaining the ε3 allele as the most frequent in the population studied, as described in Table 2. The other parameters evaluated in relation to the presence of MS at 24 and 60 months did not show a significant association with caloric intake (p=0.8716; p=0.3416), BMI (p >0.999; p>0.999), protein intake (p=0.9846; p=0.2300), carbohydrate intake (p=0.9851; p=0.0658), lipid intake (p=0.8076; p=0.7018), LDL-C (p >0.999; p=0.9667) and physical activity (p>0.999; >0.999).

	24 months PO (n=95)			60 months PO (n=84)		
	With SM	**As SM**	***P*[1]**	**With SM**	**As SM**	***P*[1]**
Alleles						
ε2	1	20	>0,999	0	21	0,999
ε3	15	161	0,319	6	170	0,599
ε4	0	21	0,375	0	21	0,999
Total	16	181		6	212	

Table 2 – Allele frequency of the *APOE* gene in patients with extreme obesity after 24 and 60 months of bariatric surgery

Legend: Values expressed in absolute numbers.[1] Teste de Wilcoxon;

Source: Prepared by the author (2024)

The results of the associations of the regression analyses show that in the preoperative moment, the variables that affected the diagnosis of MS were the presence of SAH (OR=15.9) and Diabetes (OR=10.6). However, after 24 months of BC, Diabetes remained an important factor (OR=20.3) but is now associated with the TC/HDL ratio (OR=6.8). On the other hand, 60 months after surgery, it was not possible to identify significant associations between the diagnosis of MS and the variables analyzed.

According to the results of the statistical tests performed, we found a sample power above 90%, considering the significant factors.

3. Discussion

Among the patients evaluated in our study, the largest number were female, which has already been evidenced in previous studies. This result can be justified because, due to social, environmental, and hormonal issues, such as pregnancy and menopause, women are more susceptible to the accumulation of body fat(83–85)

Aulinger et al.[13] evaluated 256 severely obese individuals who presented for bariatric surgery and identified that the prevalence of metabolic syndrome was 78.2%, which is similar to what we found, where 74% of the patients in our sample had MS before the surgical intervention. When analyzing the diagnosis of MS before and after 24 and 60 months after surgery, a decrease in this condition was also observed (74% vs. 8.4% vs. 3.6%). This fact is linked, among other factors, to the metabolic changes generated by the bariatric procedure, which may include reduction of systolic and diastolic blood pressure, prevention of progression of decreased glucose tolerance for type 2 diabetes mellitus, reduction of insulin resistance, resolution of hyperuricemia and the like.(89,90)

Logistic regression analyses in the present study revealed different associations between the variables and MS, depending on the evaluation time. In the preoperative period, a significant association between diabetes and SAH was identified. However, 24 months after the intervention, a significant association was found between diabetes and the TC/HDL ratio. The persistence of DM2 as a risk factor and the TC/HDL ratio go against the core of MS, which is based on IR and atherogenic dyslipidemia(19,38,40,52)

When BMI was analyzed after 24 and 60 months of BC, an increase in this anthropometric parameter and a reduction in PPT and %PEP were observed, evidencing the occurrence of weight regain. This finding aligns with recent reviews demonstrating that weight regain rates can range from 6 to 87% in patients followed for 2 to 6 years, considering those undergoing sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass(87)

When evaluating the dietary intake of the patients before the surgery, it was observed that the mean caloric intake was 1380 kcal/day, composed of 52% carbohydrates, 17% lipids and 12% proteins, a finding that differs from the current literature. Sjöström et al., when evaluating the food intake of patients with extreme obesity employing a self-administered dietary questionnaire, observed a caloric intake of 2882 kcal/day. One factor that contributes to the divergence of our findings is the use of the 24-hour recall to collect information about the eating habits of the patients studied because, although it is an easy-to-apply, low-cost, and helpful method in several age groups, it is still at the mercy of the evaluator and may present memory bias on the part of the individual being questioned, leading to atypical reports that are not consistent with the patient's faithful reality(91)(92)

As with Vieira et al., no significant difference was found between the caloric intake between the groups after BC, which was 1035 kcal/day at 24 months and 1026 kcal/day after 60 months of surgical intervention. This condition is expected both due to the restriction of gastric capacity resulting from the surgical procedure and also due to the fear of weight regain, which sometimes has repercussions on intense dietary changes(103)(104)

In our study, no significant differences were identified concerning the practice of physical activity between the groups evaluated, with the patients being classified as practicing light or moderate physical activity. This finding is similar to the study by Alvarez et al., who used the Godin Leisure-Time Exercise Questionnaire, a simple questionnaire to assess leisure-time physical activity, and found no significant differences in their scores 2 years after sleeve gastrectomy(97)(98)

The prevalence of the APOE alleles found was: ε2ε3: 17 (15.6%), ε2ε4: 4 (3.7%), ε3ε3: 73 (67%), ε3ε4: 13 (11.9%) and ε4ε4: 2 (1.8%) and no significant association was observed

with the alleles, whether related to the diagnosis of metabolic syndrome, weight loss, food intake, physical activity or success of BC, identified in the occurrence of excess weight loss greater than 50%.

The effects of the APOE gene in patients undergoing bariatric surgery were analyzed by Farup et al. in 140 individuals, and after multiple tests of the association between the alleles with weight loss and hormones, no significant values were found. In a previous analysis, Ferreira et al. identified the association of the ε4 allele with better metabolic status in patients undergoing CB who were also followed up by the ETNNO outpatient clinic at HC-UFMG. However, in contrast to those presented in our study, this finding may be justified by the more significant number of patients evaluated and their differences(63)(100)

It is worth highlighting the limitations found throughout the present study; because it was a retrospective study, it was not possible to apply more appropriate techniques for data collection. In addition, because this is a 5-year follow-up, many patients do not present for long-term continuity of multidisciplinary care, which made it impossible to carry out a longitudinal evaluation of the individuals. In addition, because it was developed in a care center, the collection took place through medical records filled out by different professionals, which can result in divergent records about the patients. However, despite the obstacles, it was possible to evaluate the association of the APOE gene with the diagnosis of MS, as well as the other biomarkers of this pathology, and thus contribute to the basis of future research and care for patients with extreme obesity who undergo BC.

4. Materials and Methods

4.1 Ethical Aspects

The Human Research Ethics Committee of the Federal University of Minas Gerais approved the present study under number 44347121.1.0000.5149. The genetic material previously collected during the execution of the project "Presence and evolution of metabolic syndrome in patients undergoing bariatric surgery and its correlation with the different Apo E isoforms" is also approved under opinion number ETIC 092/06.

4.2 Study design and sample selection

It is a retrospective longitudinal study conducted on patients with extreme obesity who underwent bariatric surgery using the Roux-en-Y gastric bypass method. These participants are monitored by the Nutritional and Nutritional Treatment of Obesity Outpatient Clinic (ETNNO), which is located on the 5th floor of the Jenny de Andrade Faria Institute, which is part of the hospital complex of the Hospital das Clínicas of the Federal University of Minas Gerais (HC-UFMG).

4.3 Data collection

In the development of the present study, participants who underwent bariatric surgery between 2000 and 2017 and were followed up for the stipulated period were selected.

Genotyping and data collection took place from April 2022 to June 2023. Information related to clinical history, dietary patterns, biochemical test results, and lifestyle habits were retrospectively obtained from the outpatient care team's electronic and physical medical records. Data regarding the preoperative moment were collected at the last visit before the surgical procedure, while additional information was obtained during follow-up visits at 24 and 60 months postoperatively (PO).

4.4 Anthropometry

Weight was measured by the multidisciplinary team of the outpatient clinic and Welmy® brand digital platform scale with a 100g scale and capacity for 300 kg. For height, a Vertical millimeter anthropometer, with a scale of 1.0 cm, attached to the scale.

4.5 Food consumption

Data on food consumption were collected through a 24-hour food recall performed during the team's nutritional consultations. This information was related to the immediate preoperative moment and at 24 and 60 months after bariatric surgery. Subsequently, macro and micronutrient intake were calculated using the Avanutri® software, version 4.1.

4.8 Diagnosis of Metabolic Syndrome

For the diagnosis of MS, the precept of the harmonized criterion of MS described by Alberti et al. was adopted, where the presence of 3 abnormal results among 5 markers already qualifies the individual with MS. Given the difficulty in measuring waist circumference (WC) in patients with severe obesity for the classification of having MS or not after surgery, this measurement was considered increased for those individuals whose BMI was ≥ 30 kg/m2.(50)

4.9 APOE polymorphism

Genetic material was collected employing an oral swab. Subsequently, part of the DNA was extracted using the SYBR Green Extract-N-Amp Tissue Kit (Sigma®) and another portion of the samples had DNA extracted through the described method, Aidar and Line, adapted. (75)

Part of the samples used in this study were amplified by the polymerase chain reaction technique (PCR-RFLP) followed by the analysis of the polymorphic fragments (RFLP restriction fragment length polymorphism), according to the modified methodology described by Hixon and Vernier. After DNA extraction, a region of 263 base pairs (pB) in exon 4 of the (76)(77)*APOE* gene, which contains the mutation points of amino acids 112 and 158, was amplified and visualized by polyacrylamide gel staining. The other samples also used in this study had their genotypes determined using the TaqMan™ SNP Genotyping assays methodology, with two probes labeled with differential fluorescence that allow the detection of both alleles in a single reaction (Applied Biosystems Inc. (ABI), Foster City, CA, USA)

4.10 Statistical analysis

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 being presented as frequency and qualitative variables as mean and standard deviation as a function of symmetry presented.

To compare the groups and determine the association of the variables with the diagnosis of metabolic syndrome, the Wilcoxon test was used to analyze quantitative variables, and Fisher's exact test or Chi-square test for categorical variables. The allele

frequency of the genes analyzed was calculated by counting alleles. Logistic regression models were used to verify independent variables predictors of metabolic syndrome, odds ratio (OR) and 95% confidence interval, and the sample power was calculated at the end of the analyses. The significance level was set at $p<0.05$ and all statistical analyses were computed using Stata version 14.

5. Conclusions

It is concluded that, before bariatric surgery, hypertension and diabetes are important factors associated with the presence of MS. However, 24 months after the surgical intervention, diabetes and CT/HDL ratio emerge as the main factors associated with this condition. We did not identify a correlation between the diagnosis of MS and the polymorphism of the *APOE* gene, physical activity, eating habits, and anthropometric parameters.

Authors' contributions: Conception and design of the study: LLB, data collection: LLB, analysis and interpretation of data: LLB, writing of the manuscript: LLB, critical review of the manuscript: LBR and JIAL, and supervision of the study: LBR and JIAL.

Funding: This work was funded by the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq)

Institutional Review Board Statement: The present study is part of the work entitled "Nutritional, biochemical and genetic characteristics of eutrophic and obese patients who developed COVID-19", which was approved by the Human Research Ethics Committee of the Federal University of Minas Gerais, under number 44347121.1.0000.5149 of the Certificate of Presentation for Ethical Appreciation – CAAE. In addition, part of the genetic material used had been previously collected in the execution of the project "Presence and evolution of metabolic syndrome in patients undergoing bariatric surgery and its correlation with the different isoforms of Apo E", which is also approved under opinion number ETIC 092/06.

Informed Consent Statement: Consent to participate in the study was obtained from all individuals included.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available upon request to the corresponding author

Conflicts of interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Tutor AW, Lavie CJ, Kachur S, Milani R V., Ventura HO. Updates on obesity and the paradox of obesity in cardiovascular disease. Prog Cardiovasc Dis. 2023 May; 78:2–10.

2. Jia W. Obesity, metabolic syndrome, and bariatric surgery: a narrative review. J Diabetes Investig. March 17, 2020; 11(2):294–6.

3. Silveira Rossi JL, Barbalho SM, Reverete de Araujo R, Bechara MD, Sloan KP, Sloan LA. Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease: Going Beyond Traditional Risk Factors. Diabetes Metab Res Rev. 2022 March 15; 38(3).

4. Seral-Cortes M, Larruy-García A, De Miguel-Etayo P, Labayen I, Moreno LA. Mediterranean Diet and Genetic Determinants of Obesity and Metabolic Syndrome in European Children and Adolescents. Genes (Basel). 25 Feb 2022; 13(3):420.

5. Bovolini A, Garcia J, Andrade MA, Duarte JA. Pathophysiology of Metabolic Syndrome and Predisposing Factors. Int J Sports Med 2021 March 19; 42(03):199–214.

6. Fink J, Seifert G, Blüher M, Fichtner-Feigl S, Marjanovic G. Obesity surgery – weight loss, metabolic changes, oncological effects and follow-up. Dtsch Arztebl Int. 2022 February 4;

7. Noria SF, Shelby RD, Atkins KD, Nguyen NT, Gadde KM. Weight Regain After Bariatric Surgery: Scope of the Problem, Causes, Prevention, and Treatment. Curr Diab Rep. 2023 8 de março; 23(3):31–42.

8. Athanasiadis DI, Martin A, Kapsampelis P, Monfared S, Stefanidis D. Factors associated with weight regain after bariatric surgery: a systematic review. Surg Endosc. August 1, 2021; 35(8):4069–84.

9. The DRD2 and BDNF polymorphisms are associated with binge eating disorder in patients with weight regain after bariatric surgery. Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity. May 3, 2022; 27(4):1505–12.

10. Garcia M, Mulvagh SL, Bairey Merz CN, Buring JE, Manson JE. Cardiovascular Disease in Women. Circ Res. 2016 Apr 15; 118(8):1273–93.

11. Kautzky-Willer A, Leutner M, Harreiter J. Sex differences in type 2 diabetes. Diabetology. June 10, 2023; 66(6):986–1002.

12. Lemamsha H, Randhawa G, Papadopoulos C. Prevalence of overweight and obesity among Libyan men and women. Biomed Res Int. 2019 July 15; 2019:1–16.

13. Torrego-Ellacuría M, Barabash A, Larrad-Sainz A, Hernández-Nuñez GM, Matía-Martín P, Pérez-Ferre N, et al. Weight Regain Outcomes After Bariatric Surgery in the Long-term Follow-up: Role of Preoperative Factors. Obes Surg. 2021 19 set; 31(9):3947–55.

14. Arterburn DE, Telem DA, Kushner RF, Courcoulas AP. Benefits and Risks of Bariatric Surgery in Adults. JAMA. 1º de setembro de 2020; 324(9):879.

15. Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Cardiovascular benefits of bariatric surgery in morbidly obese patients. Obesity Reviews. July 23, 2011; 12(7):515–24.

16. Gargiulo P, Marsico F, Renga F, Dell'Aversana S, Esposito I, Marciano C, et al. Metabolic syndrome in heart failure: considerations on specific mechanisms. Heart Fail Rev. 2020 Jan 14; 25(1):1–7.

17. Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, Allam S, Bou Zerdan M, Bouferraa Y, et al. Int J Mol Sci. 2022 12 de Janeiro; 23(2):786.

18. Nussbaumerova B, Rosolova H. Obesity and Dyslipidemia. Curr Atheroscler Rep. 2023 Dec 18; 25(12):947–55.

19. Yousri NA, Suhre K, Yassin E, Al-Shakaki A, Robay A, Elshafei M, et al. Metabolic and metabolic-clinical signatures of type 2 diabetes, obesity, retinopathy and dyslipidemia. Diabetes. 1st Feb 2022; 71(2):184–205.

20. Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, Diabetes, and Cardiovascular Risk Factors 10 Years after Bariatric Surgery. Jornal de Medicina da Nova Inglaterra. 2004 Dez 23; 351(26):2683–93.

21. Fisberg RM, Marchioni DML, Colucci ACA. Assessment of food intake and nutrient intake in clinical practice. Brazilian Archives of Endocrinology & Metabolism. 2009 Jul; 53(5):617–24.

22. Vieira RAL, Rabelo Filho LV, Burgos MGP de A. Food consumption and its association with nutritional status, physical activity and sociodemographic factors of candidates for bariatric surgery. Rev Col Bras Cir. 2019; 46(6).

23. Mohapatra S, Gangadharan K, Pichamoni CS. Don-A-MS. Fev 2020; 66(2):100866.

24. Alvarez V, Carrasco F, Cuevas A, Valenzuela B, Muñoz G, Ghiardo D, et al. Mechanisms of long-term weight regain in patients undergoing sleeve gastrectomy. Nutrition. March 2016; 32(3):303–8.

25. Godin G, R. J. Shephard. A simple method for assessing exercise behavior in the community. Can J Appl Sport Sci. 1985; 10(3):141–6.

26. Farup PG, Jansen A, Hestad K, Aaseth JO, Rootwelt H. APOE Polymorphism and Endocrine Functions in Morbidly Obese Subjects Undergoing Bariatric Surgery. Genes (Basel). January 25, 2022; 13(2):222.

27. Ferreira DC, Costa TF, Aguiar SLF, Marques ARS, Ramos SA, Gomes KB, et al. Association of Apolipoprotein E polymorphisms and metabolic syndrome in individuals with extreme obesity. Acta Chemical Clinic. August 2011; 412(17–18):1559–62.

28. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing Metabolic Syndrome. Circulation. October 20, 2009; 120(16):1640–5.

29. Aidar M, SRP Line. A simple and cost-effective protocol for DNA isolation from buccal epithelial cells. Braz, Dent, J., 2007; 18(2):148–52.

30. HIXSON JE; ., VERNIER DT. Isotyping of human apolipoprotein E restriction by gene amplification and cleavage with HhaI. J Lipid Res. 1990; 31:545–458.