

DANIELA CORRÊA FERREIRA

**ASSOCIAÇÃO DO POLIMORFISMO DA APOE E
SÍNDROME METABÓLICA EM PACIENTES
SUBMETIDOS A CIRURGIA BARIÁTRICA**

Faculdade de Farmácia da UFMG

Belo Horizonte, MG

2011

DANIELA CORRÊA FERREIRA

**ASSOCIAÇÃO DO POLIMORFISMO DA APOE E
SÍNDROME METABÓLICA EM PACIENTES
SUBMETIDOS A CIRURGIA BARIÁTRICA**

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência de Alimentos da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em Ciência de Alimentos.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Jacqueline Isaura Alvarez-Leite

Faculdade de Farmácia da UFMG

Belo Horizonte, MG

2011

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, por encaminhar as pessoas certas em momentos mais oportunos;

À minha família pelo apoio constante e compreensão, à minha mãe, por estar sempre ao meu lado e aos meus irmãos: Cristiano, Aldo e Rafa, pela torcida e total apoio, quando solicitados;

Ao meu pai (in memoriam), meu maior exemplo de vida e dignidade, essa é mais uma vitória que lhe dedico;

À minha orientadora, Prof.^a Dr.^a Jacqueline Alvarez-Leite, por todas oportunidades e desafios propostos durante esses oito anos;

À Equipe de Cirurgia Bariátrica do Hospital das Clínicas, em especial ao Dr. Marco Túlio Costa Diniz, à Dr.^a Maria de Fátima H. S. Diniz, ao Dr. Alexandre Lages Savassi Rocha, Dr.^a Alline Maria Rezende Beleigoli, à Emma Elisa Carneiro de Castro, à Rita Ferrari Godoy e à Adriana Buccini Lazzarotti Baêta pela receptividade, oportunidade e exemplo de atuação em equipe multidisciplinar;

À Equipe de Terapia Nutricional para Obesidade do Hospital das Clínicas (ETNO): à Dr.^a Maria Carmem, ao Luciano Alex Santos, à Rachel Horta Freire, à Solange Silveira Pereira;

À Prof.^a Dr.^a Maria Isabel Toulson Davisson Correia, pelos ensinamentos em Nutrição Clínica;

Às estagiárias de Nutrição: Sarah Fiorini, Thaís Ferraz Costa, Aline Resende S. Marques, Consuelo Mara de Freitas e Eloar Freitas;

À Equipe do Hospital Anexo Borges da Costa e do SAME, pelo apoio durante os atendimentos e consultas de prontuários, respectivamente;

À colaboradora, Prof.^a Dr.^a Karina Braga Borges Gomes, por todo apoio, receptividade, dedicação e paciência dispendidos nos ensinamentos do polimorfismo;

À Prof.^a Dr.^a Ana Paula Salles Moura Fernandes pela disponibilização do Laboratório de Biologia Molecular – FARFAR e toda sua equipe pelo suporte, em especial à Daniela Diniz, ao Jarbas e ao Adriano de Paula Sabino;

À Prof.^a Dr.^a Renata N. Freitas (UFOP), pela disponibilidade do laboratório e equipe, em especial: Geórgia das Graças Penna e Cristiane Vilas Boas;

À Equipe do Laboratório de Bioquímica Nutricional, em especial, à Sabrina Alves Ramos, pelo companheirismo;

À Faculdade Pitágoras, por conceder estrutura para a realização dos curso de receitas diet e light com pacientes e aos colegas de trabalho: Diretor Sandro Bonnás, Prof.ª Angélica Cotta Lobo, Prof.ª Larissa Loures Mendes, Prof.ª Milene Cristine Pessoa e Michelle Felix Vieira;

Ao Francisco da Silva Oliveira Junior pela dedicação e comprometimento durante as consultorias de estatística;

Aos meus amigos que souberam entender minha ausência em nossos encontros nestes últimos meses, em especial à Prof.ª Maria de Lourdes Mello Costa, pela paciência, dedicação e torcida;

E finalmente aos pacientes e ao ensino público por permitirem a realização deste por ter me proporcionado a construção deste trabalho e, acima de tudo, vivenciar a importância do atendimento humanizado e integrado.

Muito Obrigada!!!



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA – DEPARTAMENTO DE ALIMENTOS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DE ALIMENTOS

DANIELA CORRÊA FERREIRA

**Associação do polimorfismo da Apo E e síndrome metabólica
em pacientes submetidos a cirurgia bariátrica**

TESE APROVADA EM 30 DE MAIO DE 2011

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dr. ADRIANO DE PAULA SABINO

Prof. Dr. ADRIANO MARÇAL PIMENTA

Profa. Dra. FRANÇOISE VASCONCELOS BOTELHO

Profa. Dra. MARIA ISABEL TOULSON DAVISSON CORREIA

Profa. Dra. JACQUELINE ISAURA ALVAREZ-LEITE
Orientadora

SUMÁRIO

LISTA DE GRÁFICOS E TABELAS	8
LISTA DE FIGURAS.....	10
LISTA DE SIGLAS.....	11
RESUMO.....	13
ABSTRACT	15
1 - INTRODUÇÃO	16
2 – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	17
2.1 - Obesidade.....	18
2.1.1 – Classificação e epidemiologia.....	18
2.1.2 – Obesidade e comorbidades associadas	20
2.1.3 – Tecido adiposo: órgão endócrino.....	21
2.1.4 – Tratamento da obesidade	31
2.2 - Resistência à insulina	26
2.3 – Síndrome metabólica	26
2.5 – Cirurgia bariátrica.....	31
2.6 – Nutrição e cirurgia bariátrica.....	37
2.7 – Polimorfismo da Apo E.....	41
3 – MATERIAIS E MÉTODOS.....	48
3.1 – Avaliação antropométrica.....	49
3.2 – Pressão arterial	49
3.3 – Dados clínicos.....	50
3.4 – Diagnóstico da síndrome metabólica	50
3.5 - Obtenção de DNA por swab bucal e determinação do perfil genético individual – Apo E	51
3.5.1 - Extração do DNA	51
3.5.2 - Reação em cadeia da polimerase (PCR).....	51
3.5.3 - Digestão do produto da amplificação e visualização em gel.....	53

3.5.4 - Determinação dos genótipos.....	53
3.6 – Análise estatística	55
4 – RESULTADOS	57
4.1 – Pacientes no período pré-operatório (147 pacientes)	57
4.2 – Pacientes nos períodos: pré-operatório e pós-operatório	66
5 – DISCUSSÃO	79
6 – CONCLUSÃO.....	86
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	87
APÊNDICES.....	121
1 – Termo de Consentimento.....	121
2 – Técnica de aferição da circunferência abdominal	122
3 – Tabelas	123
ANEXOS.....	130
1 – Parecer do Comitê de Ética – UFMG.....	130
2 – Protocolos do laboratório de Biologia Molecular – FARFAR/UFMG.....	131

LISTA DE GRÁFICOS E TABELAS

Gráfico 1	Frequência da síndrome metabólica no pré e pós-operatório (n=93).	67
Gráfico 2	Distribuição dos alelos e genótipos da Apo E (n=93).	68
Tabela 1	Classificação do estado nutricional de acordo com a Organização Mundial da Saúde.	17
Tabela 2	Critérios propostos para o diagnóstico clínico da síndrome metabólica.	29
Tabela 3	Principais técnicas cirúrgicas para tratamento da obesidade	32
Tabela 4	Possíveis complicações das cirurgias bariátricas e suas respectivas manifestações clínicas.	37
Tabela 5	Características dos níveis da pirâmide alimentar após cirurgia bariátrica.	39
Tabela 6	Métodos utilizados para a avaliação bioquímica.	50
Tabela 7	Protocolo da reação de PCR para amplificação de fragmento da Apo E.	52
Tabela 8	Concentração dos reagentes para reação de PCR para amplificação de fragmento do gene da Apo E.	52
Tabela 9	Protocolo da reação de digestão do fragmento de 263pb do gene da Apo E.	53
Tabela 10	Perfil das bandas no gel para identificação dos alelos do gene da Apo E	54
Tabela 11	Características clínicas dos indivíduos obesos atendidos no Hospital das Clínicas da UFMG no período pré-operatório, segundo o sexo (n = 147).	56
Tabela 12	Características clínicas dos indivíduos obesos atendidos no Hospital das Clínicas da UFMG em relação à presença ou não da SM.	58
Tabela 13	Prevalência de pacientes com níveis alterados dos componentes da SM	59
Tabela 14	Distribuição e frequência dos alelos e genótipos da Apo E em indivíduos sem SM e com SM.	60
Tabela 15	Frequência (%) de alterações das variáveis da síndrome metabólica por alelos na presença ou não da síndrome.	62
Tabela 16	Percentual de pacientes com fatores da síndrome metabólica distribuídos de acordo a quantidade de fatores de risco e os alelos.	62
Tabela 17	Regressão logística multivariada para a síndrome metabólica.	63
Tabela 18	Características em relação à presença de comorbidades e estilo de vida dos pacientes do ambulatório Borges da Costa (n=93).	64

Tabela 19	Dados antropométricos e bioquímicos dos pacientes pré e pós-operatório (n=93).	66
Tabela 20	Distribuição dos alelos de acordo com a presença e ausência da síndrome metabólica no pré e pós-operatório (n=93).	70
Tabela 21	Características dos pacientes divididos por alelo e a presença da síndrome metabólica no pré-operatório.	72
Tabela 22	Características dos pacientes divididos por alelo e a presença da síndrome metabólica no pós-operatório.	74
Tabela 23	Classificação alélica e genotípica daqueles que reverteram e os que não reverteram a SM.	76
Tabela 24	Situação da síndrome metabólica após a cirurgia bariátrica.	77
Tabela 25	Regressão logística multivariada para a síndrome metabólica no pré-operatório.	78
Tabela 26	Regressão logística multivariada para a síndrome metabólica no pós-operatório.	78
Tabela 27	Características dos pacientes divididos por alelo e a presença de síndrome metabólica no pré-operatório	123
Tabela 28	Características dos pacientes divididos por alelo e a presença de síndrome metabólica no pós-operatório	124
Tabela 29	Características dos pacientes pré e pós-operatório de acordo com a distribuição dos genótipos.	125
Tabela 30	Comparação das variáveis da síndrome metabólica e de dislipidemias por alelos no pré-operatório.	126
Tabela 31	Comparação das variáveis da síndrome metabólica e de dislipidemias por genótipos no pré-operatório.	127
Tabela 32	Comparação das variáveis da síndrome metabólica e de dislipidemias por alelos no pós-operatório.	128
Tabela 33	Comparação das variáveis da síndrome metabólica e de dislipidemias por genótipos no pós-operatório.	129

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Tipos de adiposidade: subcutânea e visceral.	21
Figura 2	Tecido adiposo: componentes moleculares e celulares sintetizados.	23
Figura 3	Cirurgia bariátrica bypass gástrico: divisão gástrica vertical com gastrojejunostomia interposta em Roux e anel de silicone.	33
Figura 4	Pirâmide de alimentos após a cirurgia bariátrica.	39
Figura 5	Alelos da apolipoproteína E.	40
Figura 6	Os efeitos das isoformas da Apo E2 e Apo E4.	42
Figura 7	Eletroforese em gel de poliacrilamida a 12% dos produtos de PCR – RFLP do fragmento 263pb do gene da APOE.	54

LISTA DE SIGLAS

AACE	American Association of Clinical Endocrinologist (Associação Clínica Americana de Endocrinologistas)
AHA	American Heart Association (Associação Americana do Coração)
APO E	Apolipoproteína E
AVE	Acidente vascular encefálico
BGA	Banda gástrica ajustável
BIG	Balão intragástrico
CT	Colesterol total
DAC	Doença arterial coronariana
DBP	Derivação biliopancreática com gastrectomia horizontal - Scopinaro
DBP- DS	Derivação biliopancreática com gastrectomia vertical com preservação do piloro - <i>Duodenal switch</i>
DGYR	Derivação gástrica em Y-de-Roux - Fobi-Capella
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
GIP	Gastric inhibitory peptide
GLP - 1	Glucagon-like peptide 1
GVB	Gastroplastia vertical com bandagem
HDL	High density lipoprotein (lipoproteína de alta densidade)
HDL-C	High density lipoprotein – cholesterol (lipoproteína de alta densidade – colesterol)
IMC	Índice de massa corporal
kg	Quilogramas
LDL	Low density lipoprotein (lipoproteína de baixa densidade)
LDL-C	Low density lipoprotein - cholesterol (lipoproteína de baixa densidade - colesterol)
m	Metro
mg/dL	Miligramas por decilitro
mL	Mililitro
mmHg	Milímetros de mercúrio
NCEP - ATP III	National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III
NIH	National Institute of Health (Instituto Nacional de Saúde)
NPY	Neuropeptídeo Y

OMS	Organização Mundial de Saúde
Pref - 1	<i>Preadipocyte Factor 1</i>
Pb	Pares de base
q.s.p.	Quantidade suficiente para
SM	Síndrome metabólica
TEMED	<i>Tetramethylethylenediamine</i>
TG	Triglicerídeos
TRL	Lipoproteínas ricas em triglicerídeos
VLDL	Very low density lipoprotein (lipoproteína de muito baixa densidade)
VLDL-C	Very low density lipoprotein-cholesterol (lipoproteína de muito baixa densidade - colesterol)

RESUMO

Na população geral, o alelo $\epsilon 4$ da apolipoproteína E (Apo E) relaciona-se com maior incidência de aterosclerose e diabetes mellitus tipo 2 (DM2), já o alelo $\epsilon 2$ relaciona-se à hipertrigliceridemia e pouco se sabe sobre a relação destes alelos com a obesidade grave. Este estudo avaliou a associação entre os alelos da Apo E e a presença de síndrome metabólica (SM) em obesos grau III submetidos ou não à cirurgia bariátrica. Foram avaliados 147 pacientes no pré-operatório e 93 no pré e no pós-operatório que foram acompanhados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, no período de agosto de 2006 a abril de 2010. Os dados coletados foram: peso, altura, pressão arterial, glicemia, perfil lipídico e triglicérides. A SM foi diagnosticada segundo o critério da AHA. Para a determinação genotípica da Apo E, obteve-se o DNA a partir de células de *swab* bucal e a genotipagem realizada por PCR-RFLP. A amostra era constituída predominantemente por mulheres (83%), com idade média de 41 anos (18 - 77 anos). A SM estava presente em 116/147 deles (78,9%) e 76/93 (81,7%) os quais apresentaram maiores concentrações de glicose, triglicérides e menores de HDL-C ou faziam uso de medicamentos. No período pós-operatório, ocorreu redução da SM para 23/93 (24,7%). A distribuição dos alelos foi $\epsilon 4 < \epsilon 2 < \epsilon 3$. Quando indivíduos com ou sem SM foram comparados, verificou-se que a frequência dos alelos $\epsilon 2$ e $\epsilon 3$ não diferiu entre eles, porém o alelo $\epsilon 4$ apresentou maior frequência nos indivíduos sem SM comparado aos pacientes com SM (13,8% e 6,5%, respectivamente). Não foi observada associação entre os parâmetros clínicos que compõem a SM (hipertensão arterial, glicemia, baixo HDL-C colesterol ou trigliceridemia). Foi observada uma associação positiva entre a SM e os níveis de triglicérides e glicose e negativa para os níveis de HDL-C colesterol. Houve uma associação entre o alelo $\epsilon 4$ e a ausência da SM. No entanto, esta associação não foi observada com os parâmetros clínicos da doença, sugerindo mecanismos diferentes relacionados com o surgimento dos fatores da SM.

Palavras-chave: obesidade, síndrome metabólica, polimorfismo da Apo E, cirurgia bariátrica.

ABSTRACT

In the general population, the $\epsilon 4$ allele of apolipoprotein E (Apo E) is related to higher incidence of atherosclerosis and type 2 diabetes mellitus (T2DM), since the $\epsilon 2$ allele is related to hypertriglyceridemia and little is known about the relationship of these alleles and severe obesity. This study evaluated the association between the alleles of Apo E and the presence of metabolic syndrome (MS) in morbidly obese patients either undergoing bariatric surgery or not. 147 patients were evaluated preoperatively and 93 preoperatively and postoperatively, who were followed up at the Hospital of the Federal University of Minas Gerais, during the period of August, 2006 to April, 2010. The data collected was: weight, height, blood pressure, blood glucose, lipid profile and triglycerides. MS was diagnosed according to the criteria of the AHA. For the determination of the Apo E genotype, DNA was obtained from cells of mouth swab and genotyping performed by PCR-RFLP. The sample consisted predominantly of women (83%) with a mean age of 41 years (18-77 years). The SM was present in 116/147 patients (78.9%) and 76/93 (81.7%) which showed either higher concentrations of glucose, triglycerides and lower HDL-C or used medication. In the postoperative period, there was a reduction of SM for 23/93 (24.7%). The allele distribution was $\epsilon 4 < \epsilon 2 < \epsilon 3$. When subjects with and without MS were compared, it was found that the frequency of the $\epsilon 2$ and $\epsilon 3$ alleles did not differ between them, but the $\epsilon 4$ allele was more frequent in individuals without MS compared to patients with MS (13.8% and 6.5%, respectively). There was no association between clinical parameters that make up the SM (high blood pressure, blood glucose, low HDL-C cholesterol or triglycerides). A positive association between MS and triglyceride levels and glucose and negative for HDL-C cholesterol was observed. There was an association between the $\epsilon 4$ allele and the absence of SM. However, this association was not observed in clinical disease, suggesting different mechanisms related to the onset of the factors of MS.

Keywords: obesity, metabolic syndrome, Apo E polymorphism, bariatric surgery.

1 - INTRODUÇÃO

A obesidade, uma doença universal de incidência crescente, vem aumentando de forma alarmante em todo o mundo, sendo considerada um dos principais problemas de saúde pública da sociedade moderna (FRIEDMAN, 2000; KOPELMAN, 2000; WALLS *et al.*, 2011). A obesidade acarreta um risco aumentado de inúmeras doenças crônicas, como: *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2), dislipidemia, hipertensão, doenças articulares degenerativas, neoplasias, esteatose hepática, apnéia do sono (TERENT *et al.*, 1994; SACARSELLA *et al.*, 2003; LARA *et al.*, 2005; MARINOU *et al.*, 2010).

Dentre as alterações que podem ser associadas à obesidade, está a síndrome metabólica (SM). Reconhecida como uma entidade complexa, que associa hipertensão arterial, hipertrigliceridemia, acúmulo de gordura e resistência à insulina, e merece destaque como um dos principais desafios da prática clínica, pois contribui com um aumento de 1,5 vezes na mortalidade geral e cerca de 2,5 vezes nas taxas referentes à mortalidade cardiovascular (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2005).

Em relação aos tratamentos da obesidade, a cirurgia bariátrica tem sido empregada para pacientes com obesidade grave (IMC > 40kg/m²) e é considerada o tratamento mais eficaz para esse tipo de anormalidade. Para o indivíduo se submeter a este processo cirúrgico é necessário observar alguns critérios, como o IMC e a falha de outras medidas terapêuticas, tais como intervenção dietética, atividade física e medicamentosa (FANDIÑO *et al.*, 2002; SHARMA *et al.*, 2005). Na prática do HC/UFMG, a cirurgia bariátrica, realizada pela técnica de Fobi-Capella, leva a uma perda de cerca de 50 a 70% do excesso de peso corporal no decorrer de um ano, e é capaz de reduzir as comorbidades relacionadas ao excesso de peso, e à melhora a qualidade de vida do paciente (AULLER *et al.*, 2003).

De forma geral, os fatores de risco para a presença de SM estão associados ao acúmulo de peso e, este, por sua vez, pode estar relacionado a uma predisposição genética do indivíduo à obesidade e, concomitantemente, às doenças cardiovasculares (DCV) (CERCATO *et al.*, 2004; HENSRUD, 2004).

Um fator genético já descrito relacionado com a DCV e que pode estar provavelmente relacionado com a SM é o polimorfismo da apo E. Há estimativas de que

60% das alterações lipídicas do colesterol ocorrem por variações genéticas, sendo o polimorfismo da Apo E responsável por 14% deste percentual (GARCIA, 2003). Também as dislipidemias, alterações do metabolismo lipídico, são consideradas fatores de risco independente para o desenvolvimento de DCV (ROCHE *et al.*, 2000).

A Apo E é secretada por diferentes tecidos como: fígado, cérebro, pele e é responsável pela retirada de remanescentes de quilomícrons pelo fígado e remanescentes de VLDL-C pelo fígado ou tecidos extra hepáticos (ALVAREZ-LEITE, 1995; MAHLEY, 1998). Além da interferência no perfil lipídico (MIRANDA *et al.*, 2005a; MARTINEZ, 2004; STRANDGHAGEN *et al.*, 2005) alguns estudos ainda não conclusivos sugerem a interferência do polimorfismo da Apo E na resistência à insulina, conferido pelo alelo $\epsilon 4$ (ELOUSA *et al.*, 2003; MORENO *et al.*, 2005).

A obesidade e a SM atingem proporções alarmantes em nível mundial. Assim, indivíduos portadores de obesidade grave, quando submetidos à intervenção da cirurgia bariátrica, perdem peso corpóreo e modificam suas condições metabólicas, como glicemia, perfil lipídico e pressão arterial.

Tendo em vista tais considerações, o presente trabalho teve como propósito avaliar a influência do polimorfismo da Apo E em obesos graves, assim como sua correlação com o perfil metabólico, presença de SM, e finalmente, avaliar se existem modificações quanto à capacidade de reversão da SM após a cirurgia bariátrica (Fobi-Capella).

Especificamente, foram avaliados os seguintes parâmetros dos pacientes:

- ✓ Presença da SM no pré-operatório e um a dois anos após a operação, com relevância para observação das características metabólicas dos indivíduos;
- ✓ Frequência de comorbidades associadas com a obesidade, e utilização de medicamentos;
- ✓ Estilo de vida: tabagismo, alcoolismo e atividade física;
- ✓ Frequência da SM e sua reversão após a operação;
- ✓ Investigar a relação dos alelos e genótipos da Apo E com a presença ou não de SM nos pacientes antes e após a operação;

Considerando que a cirurgia bariátrica é um tratamento eficaz para a redução de cerca de 50% do excesso de peso corporal, e este é um dos maiores contribuintes para a ocorrência das alterações metabólicas que caracterizam a SM (**SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2005**), detectou-se a necessidade de verificar a associação da presença da SM nos pacientes com polimorfismo da Apo E, no

prazo de um a dois anos após a operação. Caso haja alguma influência dos alelos de Apo E nas características e evolução da obesidade e SM, a genotipagem de Apo E, à semelhança do que ocorre para a Doença de Alzheimer poderia ajudar a identificar os possíveis pacientes e iniciar medidas preventivas precoces. Os resultados obtidos neste estudo irão contribuir para que novas estratégias de tratamento e prevenção sejam desenvolvidas, garantindo, assim, a promoção da qualidade de vida da população que é acometida por essa alteração metabólica emergente.

2 – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 - Obesidade

2.1.1 – Classificação e epidemiologia

A obesidade, definida pelo acúmulo de gordura corporal é atualmente considerada um problema de saúde pública, e está relacionada com aumento de DCV (KOPELMAN, 2000; GAAL *et al.*, 2006; MARINOU *et al.*, 2010; SORENSEN *et al.*, 2010). O diagnóstico é dado, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), com base no IMC. A classificação da obesidade é mostrada na **(TAB 1)** (WHO, 1997), onde o valor de IMC apresenta forte correlação com a quantidade de gordura total do corpo, o que indica que o grau de obesidade pode ser calculado pela simples relação do peso e estatura ao quadrado (SUNYER, 2002).

Tabela 1 – Classificação do estado nutricional de acordo com a Organização Mundial da Saúde.

CLASSIFICAÇÃO	IMC (kg/m ²)
Baixo peso	< 18,5
Eutrófico	18,5 – 24,9
Sobrepeso	25,0 – 29,9
Obesidade grau I	30,0 – 34,9
Obesidade grau II	35,0 – 39,9
Obesidade grau III	≥ 40,0

Fonte: World Health Organization (WHO), 1997.

A obesidade é uma doença multifatorial, pois o excesso de peso está relacionado com a predisposição genética e aos hábitos de vida (ALVAREZ-LEITE, 2004; SHARMA et al., 2005). A modernização da sociedade, juntamente com o crescimento da urbanização da população, favoreceu o aparecimento de um novo conceito de ambiente: o ambiente obesogênico. Nesse ambiente, os indivíduos são expostos à grande oferta de alimentos de alta densidade calórica e a menor gasto energético, o que resulta no ganho de peso (BOOTH *et al.*, 2005).

Também os hábitos alimentares ocidentais favorecem ao desenvolvimento da obesidade, pois são basicamente constituídos por alimentos industrializados, de alta densidade energética com elevado teor de lipídeos e carboidratos (NESS-ABROMOF *et al.*, 2006).

E além disso, pelo menos 60% da população mundial não realizam atividade física suficiente para benefício da saúde, pois os meios de transporte passivo, juntamente com o hábito de ver televisão, controles remotos, celulares, contribuem significativamente para a diminuição do gasto energético já que reduzem a locomoção (GORTMAKER *et al.*, 1996; KING *et al.*, 2000)

A epidemia mundial de sobrepeso e obesidade afeta aproximadamente 1,7 bilhões de pessoas em todo o mundo e, paralelamente, aumenta as doenças metabólicas associadas a estes estados de hipernutrição (FRIEDMAN *et al.*, 2000). Estima-se que 2% a 8% dos gastos em tratamento de saúde em vários países do mundo sejam destinados aos cuidados com a obesidade (KOPELMAN, 2000).

Nos Estados Unidos, dois terços da população têm sobrepeso e metade é obesa (KOPELMAN, 2000). Entre os anos de 2007 e 2008 a prevalência de obesidade neste país foi acima de 30% em indivíduos adultos, 32,2% em homens e 35,5% em mulheres (FLEGAL *et al.*, 2010).

No Brasil, dados recentes do VIGITEL (Sistema de Vigilância de Fatores de Risco para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico) obtidos em 2009 pela Universidade de São Paulo (USP) em parceria com o Ministério da Saúde, abrangeu 26 capitais e o Distrito Federal. Foram entrevistadas cerca de 2000 pessoas (com 18 anos ou acima) em cada cidade. Foi verificado que no conjunto da população adulta das 27 cidades, a frequência do excesso de peso ($IMC \geq 25\text{kg/m}^2$) foi de 46,6%, sendo maior entre homens (51,0%) do que entre mulheres (42,3%), adultos obesos ($IMC \geq 30\text{kg/m}^2$) foi de 13,9%. Este estudo não realizou estratificação da obesidade, portanto não há menção sobre a obesidade grave (BRASIL, 2010).

2.1.2 – Obesidade e comorbidades associadas

O excesso de peso está associado à redução da qualidade de vida e ao aumento da morbidade e mortalidade, que são conferidos por meio de problemas de saúde como: *diabetes mellitus* tipo 2, doença coronariana, hipertensão, dislipidemia, acidente vascular encefálico, apnéia do sono, refluxo gastroesofágico e alguns cânceres (SHARMA et al., 2005; NESS-ABROMOF 2006; APOVIAN, 2006; NGUYEN et al., 2010).

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma condição clínica multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial (PA). Associa-se frequentemente, a alterações funcionais e/ou estruturais dos órgãos (coração, cérebro, rins e vasos sanguíneos e a alterações metabólicas, com conseqüente aumento do risco de eventos cardiovasculares (DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO, 2010). Está presente em 25% a 55% dos obesos grau III. Neste grau de obesidade, o risco de hipertensão aumenta em até 16 vezes. Alguns mecanismos podem estar envolvidos no desenvolvimento de hipertensão nos obesos como: o aumento da reabsorção renal de sódio e água e, também, a ativação do sistema nervoso simpático conseqüentes ao quadro de hiperinsulinemia, quadro que é comum em obesos (TERENT et al., 1994; LANDSBERG, 2005; MIRANDA et al., 2005a,b).

A associação entre o excesso de peso e DM2 já está bem estabelecida. Cerca de 90% dos pacientes com DM2 são obesos ou têm sobrepeso. Esse quadro de diabetes caracteriza-se por três anormalidades: resistência insulínica, aumento da produção hepática de glicose e insuficiência na secreção de insulina (STERN et al., 2005). A obesidade, ainda, está associada à redução da fertilidade em homens e mulheres (LASH, 2009; MOLA, 2009).

A prevalência da dislipidemia em pacientes com obesidade grau III varia entre 15% e 25%, sendo mais freqüente a presença de elevação de triglicerídeos e diminuição de HDL-C. Na presença de obesidade, predominantemente visceral, poderá ocorrer também aumento de LDL-C. A resistência à insulina altera o processo de lipólise, que promove aumento de VLDL-C, contribuindo, assim, para a elevação dos níveis de triglicerídeos (RIEMENS et al., 2001; VERGES et al., 2001; PANAROTTO et al., 2002; JULIE et al., 2002; MARTINEZ, 2004).

As alterações metabólicas vistas em conjunto com a obesidade não estão associadas apenas à resistência insulínica e à hipertensão arterial, mas, também, há o envolvimento do metabolismo anormal dos lipídios, o que contribui para o agravamento do perfil aterogênico (DÂMASO, 2003).

Outra alteração em relação à obesidade grau III é a síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS) que é uma doença crônica e progressiva e, que acomete cerca de 50% dos indivíduos que apresentam essa classificação de obesidade (LARA *et al.*, 2005).

A obesidade tem sido associada a elevado risco para diferentes tipos de câncer, cujos possíveis mecanismos seriam as alterações nos padrões dos hormônios sexuais, da insulina e de fatores de crescimento (GARRIDO, 2003; LANDSBERG, 2005). Além disso, a obesidade está relacionada ao aumento de depósito de triglicédeos intra-hepático e pode promover anormalidades metabólicas, assim como o DM2 (VITOLA *et al.*, 2009; SHAH *et al.*, 2009).

A perda de peso pode ser alcançada por dieta e prática de exercícios e são recomendados como terapia para pacientes com alterações metabólicas. E, quando combinados, são capazes de reduzir a quantidade de triglicédeo intra-hepático em aproximadamente 50% e conferir uma melhora de 60% na sensibilidade à insulina em pacientes adultos obesos (KIRK *et al.*, 2009; VITOLA *et al.*, 2009; SHAH *et al.*, 2009). Isso sugere que exercícios físicos podem reduzir o acúmulo de conteúdo lipídico intra-hepático através da ativação do AMP-proteína quinase, resultando no estímulo à peroxidação lipídica e redução da lipogênese (LAVOIE *et al.*, 2006).

A obesidade está relacionada à depressão leve a moderada (LUPPINO *et al.*, 2010; THONNEY *et al.*, 2010). Em meta-análise que avaliaram indivíduos obesos, estes apresentaram aumento de 55% do risco para desenvolverem depressão, e aqueles com depressão tiveram risco de 58% para o desenvolvimento de obesidade (LUPPINO *et al.*, 2010). Cerca de 30% a 35% dos pacientes que são candidatos à cirurgia bariátrica apresentam sintomas de depressão. Ocorre reversão do bem estar psicológico dos indivíduos após um ano da operação, por meio da redução dos sintomas de ansiedade e depressão (THONNEY *et al.*, 2010).

2.1.3 – Tecido adiposo: órgão endócrino

O tecido adiposo deixou de ser um simples reservatório de energia para se transformar num complexo órgão com múltiplas funções. O quadro de obesidade, principalmente com aumento da gordura visceral (GV), está associado ao aumento da mortalidade por várias complicações. Dentre elas estão incluídas: a hipertensão, a cardiomiopatia hipertrófica, a hiperlipidemia, o diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), a apnéia

do sono, a hipoventilação, as artrites degenerativas etc. (National Institute of Health, 1991, DÂMASO, 2003).

O excesso de gordura pode estar mais concentrado na região intra-abdominal, denominado depósito ectópico de gordura, também conhecido como tecido adiposo visceral (**FIG. 1**). A GV apresenta características metabólicas diferentes da gordura subcutânea, as quais favorecem a instalação do quadro de resistência à insulina (HIRSCHLER *et al.*, 2010; TRAYHURN, 2007). A GV apresenta maior sensibilidade à lipólise, via catecolaminas e β adrenorreceptores. Além disso, a GV está associada: à maior resistência à insulina e liberação de ácidos graxos livres diretamente na veia porta (KOPELMAN, 2000; ODA, 2008). A adiposidade pode ocorrer de duas formas: subcutânea, considerado tecido adiposo saudável e visceral inadequado (**FIG. 1**) (DESPRÉS *et al.*, 2006).

Assim, o tecido adiposo visceral tem sido relacionado com algumas comorbidades, dentre elas a dislipidemias, hipertensão e DM2, quadro que caracteriza a SM (KUK *et al.*, 2006) e, ainda, o câncer (HAA *et al.*, 2010).

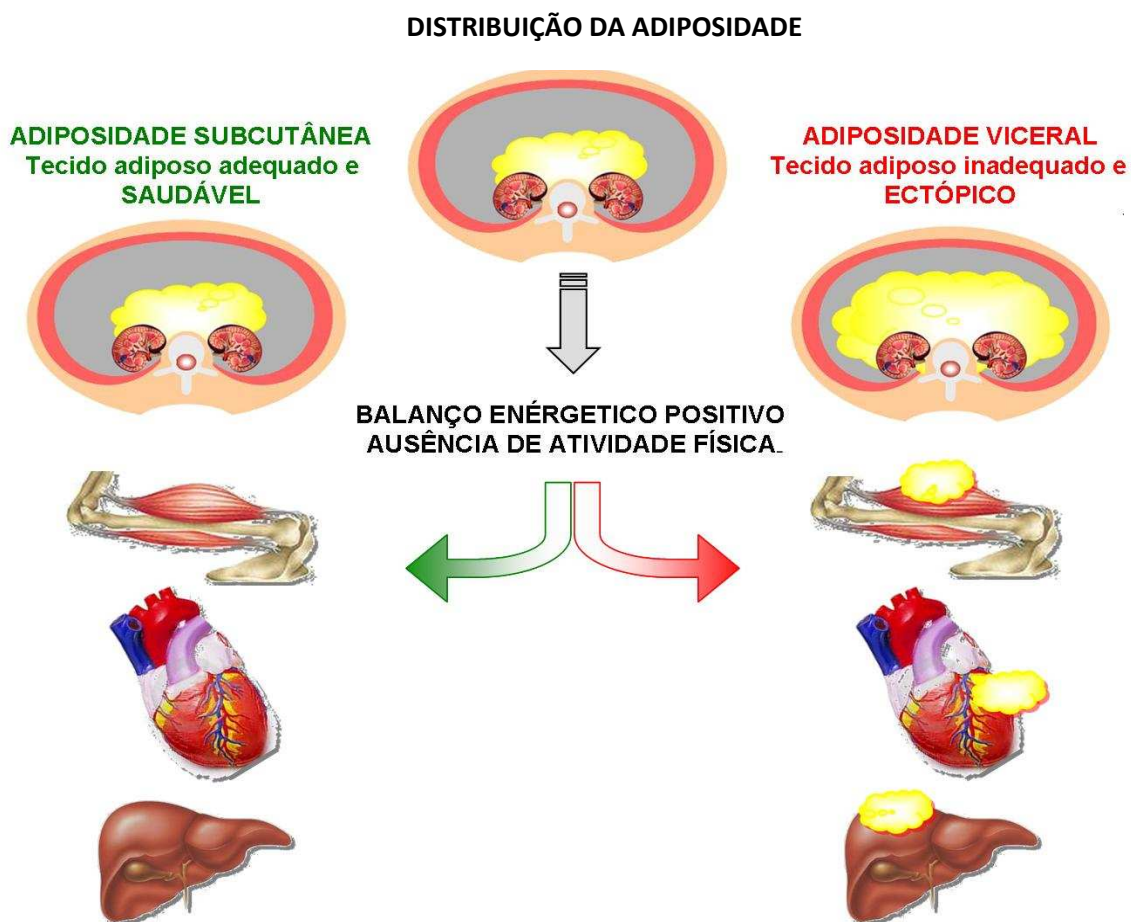


Figura 1 – Tipos de adiposidade: subcutânea e visceral.
Fonte: adaptado (DESPRÉS *et al.*, 2006).

A distribuição da gordura corporal é clinicamente relevante e, especificamente, a GV parece ser o elo entre o tecido adiposo e a resistência à insulina. A GV poder ser subdividida em: omental e mesentérico, os autores defendem, ainda, que o tamanho do adipócito do tecido omental dos pacientes obesos graves é mais importante que a quantidade de gordura depositada nele, isso porque aqueles que têm adipócitos menores não tinham evidência de fibrose hepática como consequência da esteatose. Os obesos considerados metabolicamente saudáveis apresentavam adipócitos menores que aqueles que possuíam alterações metabólicas. O tamanho do adipócito do tecido omental teve correlação positiva com a resistência à insulina, bem como outros parâmetros bioquímicos, dentre eles níveis de triglicérides e hemoglobina glicada (O'CONNELL *et al.*, 2010; HARDY *et al.*, 2011). O tecido adiposo de indivíduos obesos e metabolicamente saudáveis tem menores níveis de Pref-1, conhecido como inibidor de diferenciação de preadipócitos e é mais favorável ao perfil inflamatório. Talvez essa seja uma outra provável explicação para o perfil metabólico inalterado que alguns obesos apresentam (O'CONNELL *et al.*, 2011). A obesidade está associada com a ativação das vias pro-inflamatórias e infiltração de macrófagos no tecido adiposo, que comprometem a capacidade de armazenamento de energia e interferem na função endócrina deste tecido. A expressão de citocinas e a infiltração de macrófagos estão relacionadas com a resistência à insulina independente do grau de obesidade, mas sim com o grau de inflamação presente no tecido adiposo omental (HARDY *et al.*, 2011).

Diante da relevância da gordura visceral no contexto de alterações metabólicas, diversos métodos vêm sendo propostos para avaliação da gordura corporal e quantificação da adiposidade intra-abdominal. A tomografia computadorizada do abdômen é considerada um método “padrão-ouro” para determinação desse tipo de gordura, porém, o seu alto custo inviabiliza sua utilização na prática clínica e em estudos epidemiológicos. A dual energy x-ray absorptiometry (DEXA) que é utilizada para avaliar a densimetria óssea também é capaz de mensurar a adiposidade corporal total. Aplica-se para medir a gordura de localização abdominal (componentes subcutâneo e visceral), entretanto a exposição à irradiação e a demanda de pessoas e aparelho especializado limitam sua utilização na prática clínica (TRAYHURN, 2007). Entretanto, na inexistência desses métodos para realizar a avaliação, os parâmetros: IMC e circunferência da cintura (CC) são considerados válidos e apresentam relação de proporcionalidade. Embora, a aferição da CC apresente algumas limitações em indivíduos portadores de obesidade grau III como o abdômen em avental (LEVANTESI *et al.*, 2005; AIZAWA *et al.*, 2006; INGELSSON *et al.*, 2006; BATSIS *et al.*, 2008).

Atualmente, o tecido adiposo é reconhecido como um órgão multifuncional, capaz de produzir e secretar inúmeros peptídeos e proteínas bioativas, denominadas adipocitocinas (MARINO *et al.*, 2010). Estas atuam como hormônios e podem influenciar a homeostase energética e regulam a função neuroendócrina. As principais adipocinas relacionadas com a obesidade e resistência à insulina são: a adiponectina (antiinflamatória), leptina, resistina (pró-inflamatórias) e visfatina. Além destas, outras proteínas atuam na resposta inflamatória crônica: fator de necrose tumoral (TNF- α), a interleucina-6 (IL-6), a IL-1, o inibidor do ativador do plasminogênio -1 (PAI-1), a proteína C reativa (PCR), a proteína quimiotática de monócito 1 (MCP-1) também são associadas à obesidade (TRAYHURN, 2007; MATHIEU *et al.*, 2008; ODA, 2008; YIANNIKOURIS *et al.*, 2010). Estas adipocitocinas estão relacionadas direta ou indiretamente a processos que contribuem para a aterosclerose, a hipertensão arterial, a resistência insulínica e o DM2, as dislipidemias, ou seja, representam o elo entre adiposidade, SM e DCV (TILG *et al.*, 2006; TRAYHURN, 2007; MATHIEU *et al.*, 2008). Considerando, ainda, que o tecido adiposo de indivíduos obesos possui um número maior de macrófagos ativos, sugere-se que haja um ciclo vicioso de recrutamento de macrófagos e produção de citocinas pró-inflamatórias (**FIG. 2**) (TILG *et al.*, 2006).

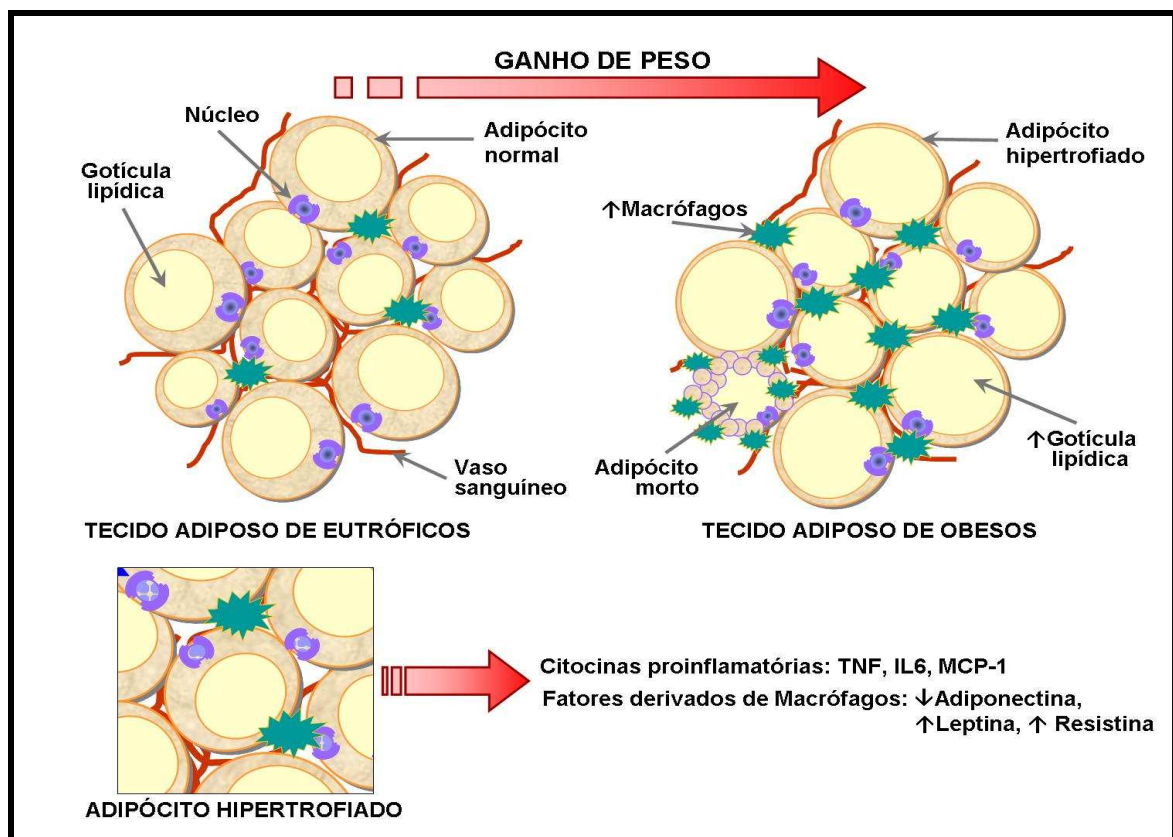


Figura 2 - Tecido adiposo: componentes celulares e moleculares sintetizados.

Fonte: adaptado (TILG *et al.*, 2006).

O TNF- α é uma citocina pró-inflamatória produzida pelo tecido muscular, adiposo e linfóide. Esta citocina diminui a resposta à insulina devido à redução da expressão à superfície celular dos transportadores de glicose (GLUT-4), fosforilação do substrato I dos receptores de insulina (IRS-1) e fosforilação específica do receptor da insulina. É, também, proposta uma ação reguladora da massa de tecido adiposo, pela diminuição da diferenciação dos pré-adipócitos e induz apoptose e lipólise (FANTUZZI, 2005).

A adiponectina é uma adipocitocina anti-inflamatória, insulino sensível e uma proteína antiaterogênica, produzida exclusivamente pelos adipócitos, porém seus níveis no plasma sanguíneo estão inversamente relacionados com o percentual de gordura corporal em adulto, ou seja, no obeso ela se encontra reduzida (FANTUZZI, 2005; MARTOS-MORENO *et al.*, 2006; YIANNIKOURIS *et al.*, 2010).

A leptina é um hormônio produzido exclusivamente pelos adipócitos lançado na corrente sanguínea proporcionalmente à massa do tecido adiposo. Pela sua ação nos receptores hipotalâmicos ela é capaz de reduzir a ingestão de alimentos e aumentar o gasto de energia (YIANNIKOURIS *et al.*, 2010). Isso porque a leptina interage com diferentes sistemas neuroendócrinos centrais, que estão envolvidos no controle da ingestão de alimentos, como o neuropeptídeo Y (NPY), considerado um potente estimulador da ingestão de alimentos (VEDRELL *et al.*, 2004).

As principais comorbidades associadas à obesidade como: diabetes, hipertensão arterial, apnéia do sono e doenças cardiovasculares já são bem documentadas (HASLAM *et al.*, 2005; SOWEMIMO *et al.*, 2007). Vários estudos epidemiológicos têm demonstrado que a obesidade é um fator de risco para o desenvolvimento de câncer, incluindo o renal, do endométrio, na vesícula biliar, na mama, no cólon, no pâncreas e esôfago. A obesidade aumenta a taxa de mortalidade em pacientes obesos e o IMC alto também está relacionado com o aumento da mortalidade. Estima-se que 90.000 mortes por ano por câncer, poderiam ser evitadas se as pessoas mantivessem o IMC 25 kg/m² durante toda a vida (GAGNÉ *et al.*, 2009). Assim, os custos da obesidade para a sociedade são enormes, com efeitos sobre a longevidade e qualidade de vida e ainda com aumento das despesas médicas (BOARDLEY *et al.*, 2009).

2.2 - Resistência à insulina

A resistência à insulina é uma complicação comum da obesidade e um importante fator de risco para o desenvolvimento do diabetes. A gordura visceral parece ser o principal mecanismo responsável por esse efeito deletério da obesidade (ODA, 2008), uma vez que é responsável pela produção de adipocinas, dentre elas IL-6 e TNF α que levam à resistência à insulina, pois são capazes de alterarem a etapa de fosforilação do receptor (WEINBERGER *et al.*, 1999; OKA *et al.*, 2010). O TNF- α é uma citocina pró-inflamatória produzida pelo tecido muscular, adiposo e linfóide. Esta citocina diminui a resposta à insulina devido à redução da expressão à superfície celular dos transportadores de glicose (GLUT-4), fosforilação do substrato I dos receptores de insulina (IRS-1) e fosforilação específica do receptor da insulina (FANTUZZI, 2005).

A hiperinsulinemia relacionada à obesidade é responsável pelo aumento do tônus simpático, que pode provocar vasoconstrição periférica e contribuir com o desenvolvimento da hipertensão arterial sistêmica (GARRIDO, 2003). A resistência à insulina reduz; também, a produção de óxido nítrico, um importante vasodilatador, favorecendo a elevação dos níveis pressóricos (ROSENBAUM *et al.*, 2003). O quadro de hiperinsulinemia promove maior absorção de sódio e água nos túbulos renais o que promove aumento dos níveis da pressão arterial (WEINGERGER, 1999).

Pacientes com obesidade grave geralmente apresentam resistência à insulina, o que contribui para o aumento da prevalência da SM (SORVERINI *et al.*, 2010). Felizmente, uma perda de peso, de aproximadamente de 8% aumenta a sensibilidade à insulina (VITOLA, 2009). Um dos tratamentos da obesidade grau III é a cirurgia bariátrica, considerada eficaz na reversão da SM (MECHANICK *et al.*, 2008).

2.3 – Síndrome Metabólica

A obesidade grave é considerada um estado de insulino-resistência por excelência, e está freqüentemente associada à SM, condição que aumenta a mortalidade geral em cerca de 1,5 vezes e a cardiovascular em aproximadamente 2,5 vezes. A prevalência de SM em obesos graves, na maioria dos estudos, encontra-se acima de 50% (FERRANINI *et al.*, 1997; LAKKA *et al.*, 2002; TONG *et al.*, 2005; VELÁSQUEZ-MELÉDEZ *et al.*, 2007) e 77,1% JUNIOR *et al.*, (2009), ela está associada ao aumento de aproximadamente 75% do risco de ocorrer doença cerebrovascular,

embora não tenha sido encontrada correlação com doença arterial periférica (WILD *et al.*, 2009).

A SM, considerada um conjunto de fatores de risco para a doença cardiovascular, tem sua prevalência aumentando nas últimas décadas, devido ao aumento da obesidade (ECKEL *et al.*, 2005; ALBERTI, 2005; CAGLAYAN *et al.*, 2005; JEPPESEN *et al.*, 2006; GALASSI *et al.*, 2006; INGELSSON *et al.*, 2006; MURDOCH *et al.*, 2007; NAKAZONE *et al.*, 2007; LIEN *et al.*, 2008; STRAZZULLO *et al.*, 2008; HIRSCHIER *et al.*, 2010; HAA *et al.*, 2010).

Os pacientes obesos possuem maiores concentrações de ácidos graxos livres circulantes, resultantes da lipólise dos triglicérides, provenientes do tecido adiposo. Em condições de necessidade de energia, há uma preferência pela utilização de ácidos graxos livres em detrimento de glicose (TILG *et al.*, 2006). Essa condição leva a: 1) piora na sensibilidade à insulina na célula muscular; 2) diminuição na extração hepática de glicose e insulina; 3) aumento da gliconeogênese e da produção de lipídeos no fígado (VLDL-C-triglicérides); 4) prejuízo na secreção pancreática de insulina. Além disso, haverá aumento das frações de LDL-C pequenas e densas, potencialmente mais aterogênicas (BJORNTORP, 1998; FLOREZ *et al.*, 2005).

A SM é caracterizada por uma diminuição da sensibilidade à insulina, principalmente no músculo, no fígado e no tecido adiposo. Isso determina uma elevação dos níveis glicêmicos e leva a uma hiperinsulinemia compensatória que predispõe ao desenvolvimento de doença vascular aterosclerótica, síndrome do ovário policístico, esteato-hepatite não alcoólica e, possivelmente diversas formas de câncer (HU *et al.*, 2004; GIRMAN *et al.*, 2004; BIANCHI *et al.*, 2011). Este mecanismo pode explicar a relação entre o acúmulo de gordura visceral e a intolerância à glicose, característica da SM (BORGES *et al.*, 2007).

Outro aspecto que também tem recebido atenção no cenário internacional é a abordagem clínica dos pacientes portadores da síndrome. Apesar de algumas organizações terem desenvolvido propostas de critérios de diagnóstico de SM para introduzi-la na prática clínica, não existe um critério único e bem definido para tal. A primeira proposta surgiu a partir de um grupo da OMS em 1998. Este grupo enfatizou a resistência à insulina como o principal fator de risco. Em 1999, o *European Group for Study of Insulin Resistance* (EGIR) propôs uma modificação para a definição da OMS. A resistência à insulina continuaria sendo requisito para o diagnóstico, porém, a obesidade abdominal teria um enfoque maior (MORRICONE *et al.*, 1999; JORGENSEN *et al.*, 2004; GRUNDY *et al.*, 2005).

A falta de praticidade para obter todos os dados exigidos pelos protocolos acima levou, em 2001, a *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (ATP III) a criar um critério alternativo para a definição de SM. Sua proposta seria identificar uma população com alto risco de desenvolver, em longo prazo, DCV e que deveriam receber intervenção a fim de reduzir o risco. O critério ATP III para o diagnóstico de SM requer a presença de três ou mais entre cinco fatores de risco (**TAB. 2**). Em 2003, a *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) modificou os critérios da ATP III para focar novamente a resistência à insulina como a causa primária dos fatores de riscos metabólicos (GRUNDY, 2005; LIEN *et al.*, 2008).

Já em 2005, o *International Diabetes Foundation* (IDF) publicou um novo critério para modificar também a definição da ATP III, sugerindo a presença da obesidade abdominal como necessária para o diagnóstico. A *American Heart Association/ National Heart, Lung and Blood Institute* (AHA/NHLBI), baseado no fato de que os critérios da ATP III são de simples aplicação clínica, recomendam estes critérios com algumas alterações (GRUNDY *et al.*, 2005), dentre elas o nível da glicemia menor que 99mg/dL e o uso de medicamentos para as variáveis contempladas. Assim, o estudo da SM e sua aplicação na prática clínica são dificultados pela ausência de definição do diagnóstico e variedade de pontos de corte.

Tabela 2 – Critérios propostos para o diagnóstico clínico da SM.

Parâmetro clínico	WHO (1998)	EGIR (1999)	ATP III (2001)	AACE (2003)	IDF (2005)	AHA (2005)
Resistência à insulina	IGT, IFG, DM II, sensibilidade diminuída à insulina Adicionada de mais 2 critérios abaixo	Insulina plasmática < P 75 Adicionada de mais 2 critérios abaixo	3 ou mais dos 5 fatores	IGT ou IFG Adicionado de qualquer dos critérios com julgamento clínico	–	3 ou mais parâmetros constitui diagnóstico
Peso corporal	IMC > 30 kg/m ²	CC ≥ 94 cm (H) CC ≥ 80 cm (M)	CC ≥ 102 cm (H) CC ≥ 88 cm (M)	IMC ≥ 25 kg/m ²	CC aumentada (de acordo com a nacionalidade da população) Adicionado de mais 2 critérios	CC ≥ 102 cm (H) ≥ 88 cm (M)
Lípides						
-Triglicérides (mg/dL)	≥ 150 e/ou	≥ 150 e/ou	≥ 150 e/ou	≥ 150 e/ou	≥ 150 e/ou	≥ 150 (ou tratamento medicamentoso) e/ou ≤ 40 (H) e ≤ 50 (M)
-HDL-C (mg/dL)	< 35 (H) e < 39 (M)	< 39 (M ou H)	< 40 (H) e < 50 (M)	< 40 (H) e < 50 (M)	< 40 (H) e < 50 (M)	(ou tratamento medicamentoso)
Pressão	≥ 140/90	≥ 140/90 ou HAS	≥ 130/85	≥ 130/85	≥ 130/85 ou HAS	

sanguínea		Rx		Rx		≥ 130/85 (ou tratamento medicamentoso)
(mm Hg)						
Glicose (mg/dL)	IGT, IFG ou DM II	IGT, IFG (não DM)	> 110 mg/dL (inclui DM)	IGT, IFG (não DM)	> 100 mg/dL (inclui DM)	≥ 100 (ou tratamento medicamentoso)
Outros	Microalbuminúria			Outros fatores de resistência à insulina		

DM= Diabetes *Mellitus*; IGT= impaired glucose intolerance; IFG= impaired fasting glucose; H= Homem; M= mulher; IMC= Índice de Massa Corporal. Fonte: Adaptado de GRUNDY, 2005.

2.4 – Tratamento da obesidade

O tratamento da obesidade consiste em mudança no estilo de vida por meio da prática de atividade física e hábitos alimentares saudáveis, que podem ser complementados com acompanhamento psicológico, bem como uso de medicamentos. A obesidade está relacionada ao aumento de gordura intra-hepática e anormalidades metabólicas, assim como o DM tipo 2. A perda de peso promovida pela mudança no estilo de vida leva à redução de gordura intrahepática o que é capaz de melhorar a sensibilidade à insulina, aproximadamente em 60%. Os autores demonstraram que dieta ou dieta e atividade física foram capazes de reduzir em 50% a quantidade de gordura intra-hepática e uma melhora de 60% na sensibilidade à insulina (SHAH *et al.*, 2009). Entretanto, os pacientes que apresentam obesidade grave dificilmente respondem a essas estratégias denominadas convencionais e, quando isso ocorre, deve-se recorrer à intervenção cirúrgica. E esta não é uma solução imediata; a mesma requer uma dedicação e participação contínua de todas as etapas que envolvem esse tratamento (NESS-ABRAMOF *et al.*, 2006; CLIFTON, 2008; SHEWMAKE *et al.*, 2009; KHWAJA *et al.*, 2010).

2.5 – Cirurgia bariátrica

O tratamento da obesidade inclui dieta, atividade física, medicamentos (NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH, 1991; PADAWAL *et al.*, 2007; SMITH *et al.*, 2008) psicoterapia e em casos mais graves, cirurgia. O último é utilizado quando os pacientes não obtêm resultados satisfatórios com os métodos convencionais (FANDIÑO *et al.*, 2004). O tratamento da obesidade com terapias comportamentais (dieta e exercícios) e com medicamentos apresenta resultados relativamente ineficazes na manutenção do peso perdido. Na obesidade grave, esses resultados são ainda mais desapontadores (PORTO *et al.*, 2002; ZILBERSTEIN *et al.*, 2002; O'BRIEN *et al.*, 2005; BATSIS *et al.*, 2008).

Como citado anteriormente, a obesidade tem aumentado significativamente nas últimas décadas, sendo importante causa de complicações de saúde e mortes prematuras (AULER *et al.*, 2003). Em decorrência de todas as modalidades de tratamento clínico serem, via de regra, ineficazes para o subgrupo de obesos grau III, o tratamento cirúrgico deve ser cogitado. Apesar de sua natureza invasiva, a cirurgia bariátrica tem alta taxa de sucesso (definida como redução de 50% do excesso de peso) tanto na redução quanto na manutenção da perda de peso corporal em longo prazo (AULER *et al.*, 2003, OLIVEIRA *et al.*, 2004; LARA *et al.*, 2005).

A cirurgia bariátrica é o único tratamento para a obesidade grave que confere perda de peso definitiva a longo prazo de seguimento. Além de redução de peso, há uma forte possibilidade de melhora ou mesmo a cura de várias comorbidades associadas à obesidade, como DM2, apnéia obstrutiva do sono, hipertensão, asma, osteoartrite e doença do refluxo gastro-esofágico (INGE *et al.*, 2009; KHWAJA *et al.*, 2010).

Assim, a cirurgia bariátrica tem sido reconhecida como tratamento eficaz para obesidade grave. A partir de 1991, várias sociedades médicas internacionais estabeleceram como critério de recomendação da cirurgia bariátrica o insucesso do tratamento clínico convencional em pacientes com IMC > 40kg/m². E ainda, IMC entre 35kg/m² e 40kg/m² nos casos de comorbidades graves associadas como: hipertensão arterial, dislipidemia, DM2, apnéia do sono, esteatose não alcoólica (National Institute of Health, 1991; KRAL, 2001; FANDIÑO *et al.*, 2004; LARA *et al.*, 2005 O'BRIEN *et al.*, 2005; BATSIS *et al.*, 2008; FREIRE, 2009; JAUNOO *et al.*, 2010).

O mecanismo das técnicas de cirurgia bariátrica consiste em reduzir a capacidade de ingestão alimentar e, ainda, a absorção; com isso as operações utilizadas para o tratamento da obesidade grau III podem ser divididas pelos seus princípios de funcionamento (**TAB. 3**) (GARRIDO, 2003).

Sowemino e colaboradores (2007) avaliaram 908 pacientes e verificaram que no grupo que foi submetido à operação houve redução de 50 - 80% do risco de mortalidade e o grupo que não operou, 14,3%.

Tabela 3 – Principais técnicas cirúrgicas para tratamento da obesidade.

Tipos	Técnicas
<i>Restritiva</i>	Balão Intragástrico (BIG) Banda gástrica ajustável (BGA) Gastroplastia vertical com bandagem (GVB)
<i>Restritivas- Disabsortivas</i>	Derivação gástrica em Y-de-Roux (DGYR) – Fobi-Capella Derivação biliopancreática com gastrectomia horizontal (DBP) – Scopinaro Derivação biliopancreática com gastrectomia vertical e preservação do piloro (DBP- DS) – <i>Duodenal switch</i>

Fonte: (MECHANICK *et al.*, 2008; HAKEAM *et al.*, 2009)

2.5.1- Técnicas restritivas

Banda Gástrica ajustável: neste processo um anel de silicone é colocado por via laparoscópica envolvendo o estômago, criando, acima, uma bolsa gástrica com capacidade de 30mL a 50mL. O anel tem reservatório inflável, que pode ser ajustado por dispositivo colocado profundamente na parede abdominal (BRANDÃO *et al.*, 2004).

Gastroplastia vertical com banda: nesta técnica é realizada sutura mecânica do estômago, criando bolsa gástrica com capacidade máxima de 30 mL e que se esvazia no estômago remanescente por meio de orifício com diâmetro entre 8 mm e 15 mm, reforçado por banda de material sintético (BRANDÃO *et al.*, 2004).

A banda gástrica ajustável (BGA) é indicada para indivíduos que tenham um IMC acima de 30 kg/m². Já o bypass gástrico ou derivação biliopancreática deve ser considerada em pessoas com IMC > 35 kg/m² (O'BRIEN, 2010).

2.5.2 - Técnicas restritivas-disabsortivas

A derivação bileopancreática (*Switch* duodenal ou *Scopinaro*), consiste na gastrectomia subtotal, deixando um coto gástrico com capacidade de 200 mL a 500 mL, cuja reconstrução gastrintestinal é feita pela técnica de Y de Roux. O segmento utilizado para manter o trânsito alimentar corresponde aos últimos 2,5 m do intestino delgado, e o conteúdo biliopancreático que drena o coto duodenal encontra o bolo alimentar através anastomose feita nos últimos 50 cm do íleo terminal (BRANDÃO *et al.*, 2004).

O desvio gástrico com Y de Roux, com ou sem anel de estreitamento (Fobi, Capella ou bypass gástrico) e segmento intestinal variável. Nesta técnica, é realizada a secção do estômago proximal de forma a construir pequena câmara vertical (10 - 20 mL de volume) junto à cárdia. Esta câmara gástrica é anastomosada a segmento proximal do jejuno, deixando o restante do estômago e o duodeno (e suas secreções) fora do trânsito alimentar. As secreções duodenais encontram o alimento apenas abaixo do ponto da anastomose gastro-entérica (CAPELLA *et al.*, 2002; FANDIÑO *et al.*, 2004). É considerada como padrão ouro por conferir bons resultados e menor número de complicações (**FIG. 3**) (KHWAJA *et al.*, 2010).

A *Duodenal switch* é um procedimento que combina a restrição, por meio de uma gastrectomia subtotal vertical; o piloro é mantido e há exclusão da primeira metade do intestino delgado (KARLSSON *et al.*, 1998).

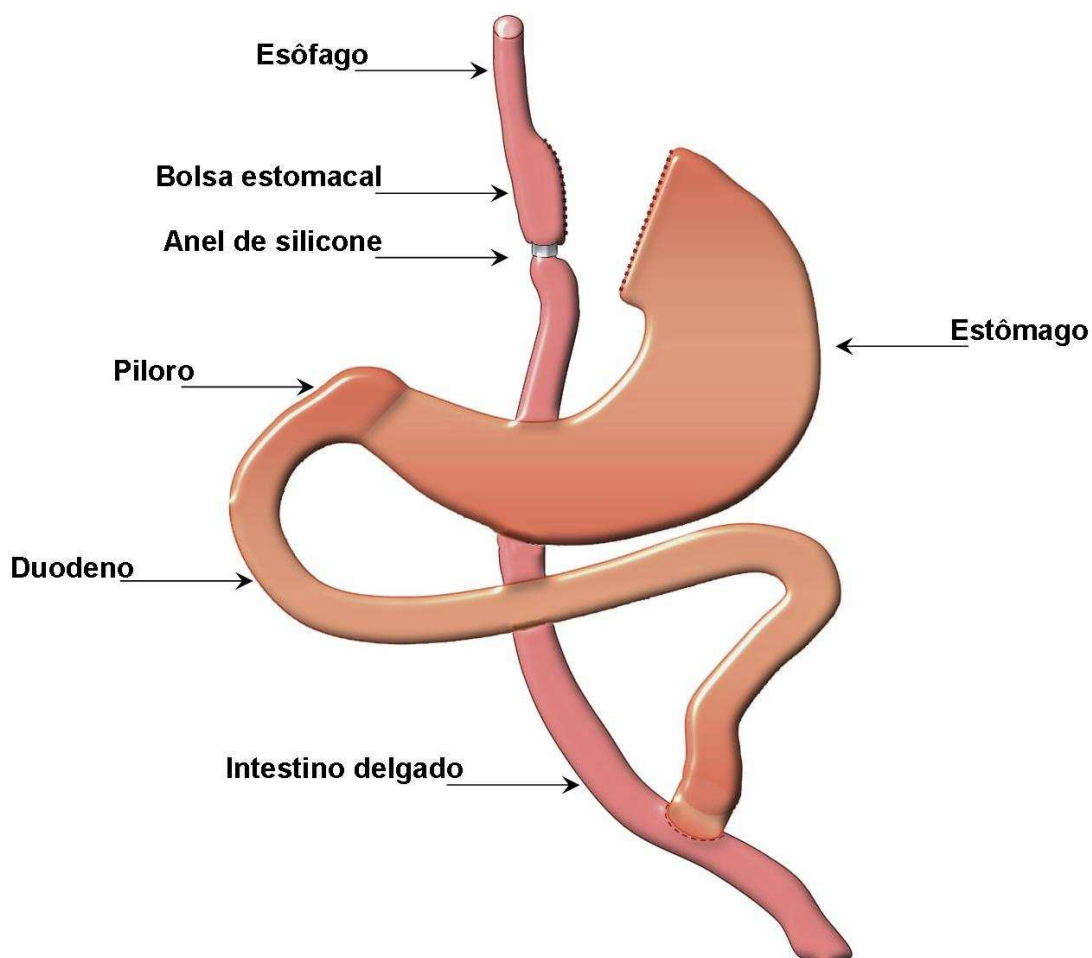


Figura 3 – Cirurgia bariátrica bypass gástrico: divisão gástrica vertical com gastrojejunostomia interposta em Roux e anel de silicone (BUCHWALD *et al.*, 2002).

No Brasil, a técnica da derivação gástrica, a Fobi-Capella, foi introduzida por Garrido e é a mais utilizada para o tratamento cirúrgico, consistindo na associação da gastroplastia vertical com colocação de anel de silicone associada à derivação gastrojejunal em Y de Roux (CAPELLA *et al.*, 1991; GARRIDO, 2003; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIRURGIA BARIÁTRICA, 2008). O Sistema Único de Saúde está autorizado a cobrir esse tipo de operação quando houver o preenchimento dos critérios de indicação, bem como os procedimentos corretivos que forem necessários (BRASIL, 2005).

Esta técnica é a utilizada rotineiramente no serviço de cirurgia bariátrica do HC/UFMG. Todos os pacientes operados neste hospital são submetidos à técnica de Fobi-Capella modificada, pois não há colocação do anel de silicone.

Uma das primeiras grandes séries de operações em diabéticos é o estudo de Greenville (EUA), no qual 165 pacientes diabéticos foram operados pelo bypass gástrico

em que 83% dos pacientes permaneceram em remissão do DM2 em 14 anos de seguimento (PORIES *et al.*, 1992). O segundo maior estudo é o *Swedish Obesity Subjects* (SOS), prospectivo, realizado na Suécia, envolvendo 25 centros de cirurgia bariátrica, que compararam um grupo de pacientes operados com um grupo não operado. Os dados do SOS indicam prevalência de DM, após dois anos de seguimento de 8% no grupo controle e 1% no grupo operado e, após 10 anos, 24% no grupo controle e apenas 7% no grupo operado (KARLSSON *et al.*, 1998).

Os estudos têm demonstrado a eficácia da cirurgia bariátrica em longo prazo. Os níveis de grelina, hormônio secretado pelo estômago, que parece ser responsável pelo estímulo da ingestão alimentar, encontram-se reduzidos após a perda de peso em pacientes submetidos à reconstrução em Y de Roux. Diante disso, sugere-se a hipótese de que essa redução dos níveis de grelina pode estar associada à redução do peso, porém isso, ainda, é controverso (KRAL *et al.*, 2007). A reversão da SM e de suas manifestações pós-cirurgia bariátrica associa-se à redução da mortalidade cardiovascular e, assim, nos casos graves de obesidade, a SM pode ser considerada para tratamento cirúrgico (GELONEZE *et al.*, 2006). Em estudo, verificou-se a prevalência de SM em 53,4% dos pacientes e, após um ano de operação em, apenas 12,5% (GRACIA-SONANAS *et al.*, 2011). Lee *et al.*, (2004) avaliaram 645 pacientes submetidos a esse procedimento cirúrgico, dos quais 52,2% tinham SM e que foi revertida em 95,6% ao final de um ano. Em outro trabalho do mesmo grupo, verificou-se que em 78,4% dos pacientes obesos e resistentes à insulina, após um ano da operação, ocorreu a redução do excesso de peso 70,5% (bypass) e 41,9% (banda). A melhora da resistência à insulina confirmou a eficiência da cirurgia bariátrica (bypass) na resolução da SM e do DM2 (LEE *et al.*, 2008; CLIFTON, 2011; INGE *et al.*, 2009); além da hipertensão e dislipidemias (CLIFTON, 2011).

Dos cinco parâmetros da SM, a glicemia foi a principal, pois houve redução de 10% a 30% no primeiro ano. Além dela, houve resolução da hipertensão e dislipidemias em 70% dos pacientes submetidos à derivação gástrica em Y-de-Roux. Os autores sugerem que a melhora dos parâmetros metabólicos está relacionada à redução da gordura abdominal, ou seja, à resolução da SM depende mais da quantidade de peso perdido, que de outros parâmetros. Eles ainda citam que, apesar das técnicas de cirurgia bariátrica terem efeito na mortalidade e morbidade, ela também é efetiva na melhora dos parâmetros metabólicos, pois reduz o risco de doença cardiovascular dos pacientes com obesidade grave (GRACIA-SOLANAS *et al.*, 2011), já que a perda de aproximadamente 8% do peso corporal é capaz de melhorar a sensibilidade à insulina (VITOLA *et al.*, 2009). Já outros autores afirmam que a perda do excesso de peso (5 - 10%) é suficiente para

solucionar fatores de risco clássicos para DCV, como a hipertensão e o diabetes. Porém, não ocorre o mesmo com fatores relacionados à inflamação subclínica proveniente da obesidade. Logo, deverá ocorrer uma perda de peso de (10-20%) para haver melhora de alguns marcadores considerados emergentes: a proteína-C reativa (PCR) e o fibrinogênio. Isso pode ocorrer após o procedimento cirúrgico para controle da obesidade, exceto nos níveis de homocisteína, que pode aumentar no período pós-operatório devido à deficiência de ácido fólico e vitamina B₁₂ (TZOTZAS *et al.*, 2010).

A melhora no metabolismo glicídico pode ser explicada pela grave privação de nutrientes que ocorre após a operação, proporcionando perda de peso e balanço energético negativo. Alterações de hormônios gastro-intestinais, como redução nos níveis plasmáticos de grelina e elevação de GLP1, é outro mecanismo que pode agir associado ao anterior na melhora do DM2 (GOLDFINE *et al.*, 2009)

Após a cirurgia bariátrica níveis de hormônios que estimulam o apetite são reduzidos, assim como a grelina. E o que aumentam a saciedade estão aumentados, como o peptídeo Y e o peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP1), sendo que essas mudanças contribuem para redução da ingestão e do peso (GOLDFINE *et al.*, 2009).

O grande problema dos tratamentos propostos para a obesidade grave é a manutenção da perda de peso em longo prazo, e a cirurgia bariátrica surgiu como uma ferramenta terapêutica eficaz. A cirurgia bariátrica é a forma de tratamento eficaz de perda de peso sustentada em longo prazo e é capaz de melhorar condições relacionadas ao diabetes, incluindo dislipidemia e hipertensão que contribui com aumento do risco de doença cardiovascular (GOLDFINE *et al.*, 2009; YURCISIN *et al.*, 2009; KHWJA *et al.*, 2010; SCHOUTEN *et al.*, 2010).

A perda ponderal promove uma melhora da resistência à insulina, uma vez que ocorre redução da adiposidade e isto afeta diretamente a base fisiopatológica da SM (DINIZ *et al.*, 2004a). Por outro lado, a operação pode atribuir ao pacientes complicações relacionadas ao estado nutricional, por isso é de suma importância o acompanhamento do mesmo por uma equipe multidisciplinar para evitar ou até mesmo minimizar esses efeitos. Na **(TAB. 4)** estão algumas das complicações e suas respectivas manifestações clínicas.

Para garantir o sucesso de qualquer um dos procedimentos de perda de peso é essencial a monitorização desses pacientes por uma equipe multidisciplinar. A participação de anestesistas, nutricionistas, psicólogos clínicos e endocrinologistas, que garante um bom resultado da operação (RAY *et al.*, 2003; KHWAJA *et al.*, 2010).

Tabela 4 – Possíveis complicações das cirurgias bariátricas e suas respectivas manifestações clínicas.

Complicações	Manifestações clínicas
Distúrbios ácido-básicos	Acidose metabólica e cetose
Hiperproliferação bacteriana	Distensão abdominal, pseudo-obstrução, diarreia noturna e artralgia
Anormalidades eletrolíticas	Diminuição sérica de Ca^{+2} , K^+ , Mg^{+2} , Na^+ e P
Deficiência de ácido fólico	Anemia
Deficiência de ferro	Anemia
Deficiência de cálcio e vitamina D	Fraturas
Deficiência de vitaminas Tiamina e B ₁₂	Síndrome de Wernicke-Korsakoff, neuropatia e anemia
Vômitos	Desnutrição e desidratação

Fonte: (ALVAREZ-LEITE, 2004; DINIZ *et al.*, 2004b; DINIZ *et al.*, 2009; XANATHAKOS, 2009; KOCH *et al.*, 2010).

A cirurgia bariátrica não é uma solução rápida para a obesidade, é um processo que requer uma avaliação clínica cuidadosa e detalhada do paciente, além disso educação contínua, principalmente para o pós-operatório. O paciente deve fazer um acompanhamento permanente, pois todas as técnicas apresentam riscos para o desenvolvimento de complicações e inclusive de morte (O'BRIEN, 2010; SCHOUTEN *et al.*, 2010).

2.6 – Nutrição e cirurgia bariátrica

Diante a possibilidade de várias complicações referente ao estado nutricional do paciente que é submetido ao tratamento cirúrgico para controle da obesidade, o serviço de nutrição tem um papel fundamental para prevenir e tratar possíveis complicações provenientes da intervenção cirúrgica no pós-operatório. Cabe ressaltar que a suplementação de vitaminas e minerais é extremamente necessária no pós-operatório, pois é fundamental para evitar e corrigir deficiências nutricionais (FORSE, 2000; MECHANICK *et al.*, 2008; PEDROSA *et al.*, 2009; XANTHAKOS, 2009). Além disso, a ingestão alimentar dos indivíduos no pós-operatório sofre várias mudanças em relação à população normal.

Os pacientes que se submetem ao tratamento cirúrgico para corrigir a obesidade necessitam de orientações específicas para evitar: vômitos, desidratação, intolerâncias alimentares, que podem causar e agravar deficiências nutricionais; dentre outras complicações, como a síndrome de dumping.

Então, é proposto uma pirâmide alimentar (**FIG. 4**), importante ferramenta utilizada para educação nutricional, porém, a mesma apresenta alterações específicas para pós-operados de cirurgia bariátrica. A pirâmide preconiza uma alimentação variada e, principalmente, adequação da ingestão das porções. Pois, como já foi citado, os pacientes que se submetem à intervenção cirúrgica para corrigir a obesidade necessitam de orientações. Por conseguinte, a pirâmide pode ser utilizada como uma ferramenta no processo de reeducação alimentar, já que, baseada em proteína de boa qualidade, carboidratos complexos e fontes ricas em ácidos graxos essenciais, ela visa promover hábitos saudáveis nos pacientes em longo prazo no pós-operatório (MOIZE *et al.*, 2010).

A proteína é o nutriente mais importante após a cirurgia bariátrica, porém a intolerância à carne, principalmente, a vermelha é comum. Uma alternativa para minimizar esta intercorrência é o incentivo as preparações cozidas e, se possível, a opção por pedaços menores ou a substituição por clara de ovo e/ou peixe. O aumento da ingestão protéica pode ajudar a prevenir deficiências de micronutrientes como: cálcio, ferro e vitamina B₁₂. Além disso, a ingestão adequada de proteína tem um papel fundamental na mudança da composição corporal, após a cirurgia bariátrica, pois auxilia na manutenção da massa magra (MOIZE *et al.*, 2003; WESTERTERP-PLANTENGA *et al.*, 2009). Além da intolerância à carne, outros alimentos são citados como arroz, macarrão e vegetais. A causa da intolerância alimentar pode ser por mecanismos diferentes: dificuldade no processo de digestão (carnes vermelhas e vegetais) ou saciedade precoce (SCHWEIGER *et al.*, 2010). Ainda, podem ocorrer episódios de vômitos, que favorecem a desidratação e o desequilíbrio hidroeletrolítico.

A pirâmide alimentar no período pós-operatório é dividida em níveis, assim como a outra pirâmide de alimentos, recomendada para população em geral, porém, ocorrem algumas mudanças na ordem dos níveis (**TAB. 5**). A base da mesma apresenta a inovação que é constituída por prática de atividade física e suplementos (vitaminas e minerais), o que vai garantir o sucesso da perda de peso e evitar possíveis deficiências nutricionais, respectivamente. O próximo nível, também, é diferente da pirâmide padrão, antes constituído por carboidratos, porém, após a cirurgia bariátrica, a proteína passa a ser o macronutriente essencial, o qual deve ter a ingestão priorizada e atingir uma meta de 60 – 70g/dia. Posteriormente, são preconizados os alimentos ricos em fibras (frutas, legumes

e hortaliças), grão e cereais e, por último, o grupo do açúcar e óleos. Estes devem ser consumidos em menores quantidades (MOIZE *et al.*, 2010).

Tabela 5 - Características dos níveis da pirâmide alimentar após cirurgia bariátrica.

Níveis da Pirâmide	Alimentos preconizados	Porções/dia
Base	Atividade física Suplementação de vitaminas e minerais Ingestão de líquido adequada	De acordo com a recomendação do profissional
Primeiro nível	Ricos em proteína (animal ou vegetal) Baixa quantidade de lipídeos	Quatro a seis
Segundo nível	Ricos em fibras (frutas e vegetais) Baixa quantidade de calorias	Duas a três de frutas Duas a três de vegetais
Terceiro nível	Grãos e cereais	Duas
Quarto nível	Açúcar e Óleo	Duas a três

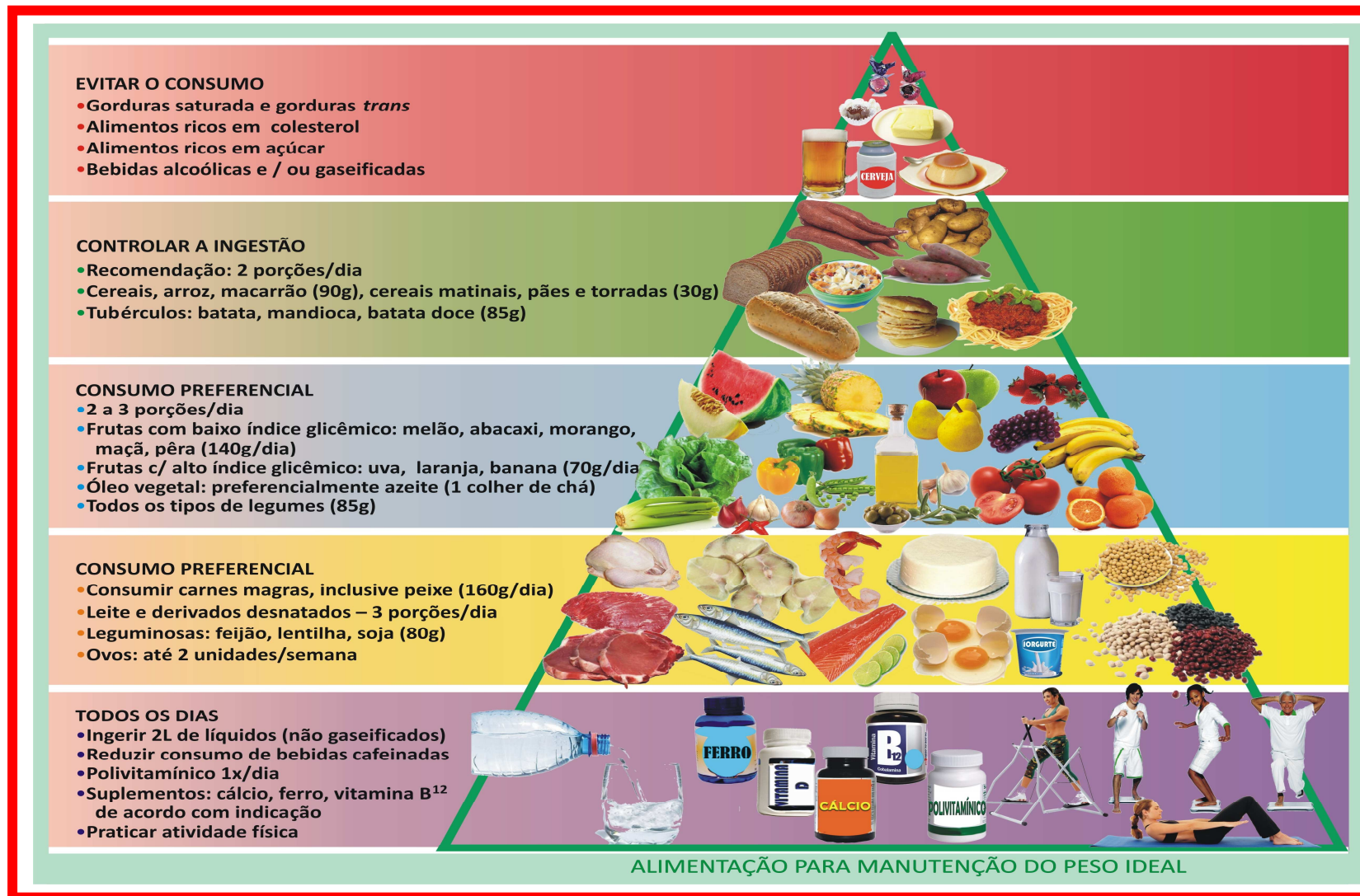


Figura 4 – Pirâmide alimentar pós-operatório da cirurgia bariátrica. Fonte: adaptada (MOIZE *et al.*, 2010).

2.7 – Polimorfismo da Apo E

A apolipoproteína E foi descoberta em 1970, encontrada em lipoproteínas ricas em triglicérides assim como VLDL-C, VLDL-C remanescentes, participa do metabolismo dos lipídeos. É uma glicoproteína de 299 aminoácidos e tem um peso molecular de ~34kDa, o gene que codifica a ApoE localiza-se no braço longo do cromossomo 19, apresenta uma região polimórfica que pode codificar três alelos (MAHLEY *et al.*, 2000; STRANDHAGEN *et al.*, 2004; FUZIKAWA *et al.*, 2008). A ApoE, similarmente as outras apoproteínas, ajuda estabilizar e solubilizar as lipoproteínas e seus circulantes no sangue. Em geral, o papel da apoproteína no metabolismo de lipídeos inclui a manutenção da integridade da estrutura das lipoproteínas, servindo como co-fatores nas reações enzimáticas e agindo como ligantes para os receptores das lipoproteínas (MAHLEY *et al.*, 1984; NOVAK *et al.*, 1996; MOZAS *et al.*, 2003).

O polimorfismo da Apo E pode ser apresentado por três alelos $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$ que podem se combinar de maneira homozigota ($\epsilon 2\epsilon 2$, $\epsilon 3\epsilon 3$, $\epsilon 4\epsilon 4$) ou heterozigota ($\epsilon 2\epsilon 4$, $\epsilon 2\epsilon 3$, $\epsilon 3\epsilon 4$) levando a seis genótipos diferentes (AGUILAR *et al.*, 1999; CARDONA *et al.*, 2005; OLIVIERI *et al.*, 2007) . A diferença entre as três isoformas está na base molecular, mais precisamente na sequência de aminoácidos: resíduo 112 e 158. A Apo E3 contém cisteína na posição 112 e arginina na 158, já ApoE E2 tem cisteína e Apo E4 tem arginina em ambas posições (HIXSON *et al.*, 1991; EICHNER *et al.*, 2002). Essas alterações podem condicionar diferentes tipos de resposta, uma vez que são capazes de alterar a afinidade pelo receptor das lipoproteínas (**FIG. 5**) (MAHLEY *et al.*, 2000).

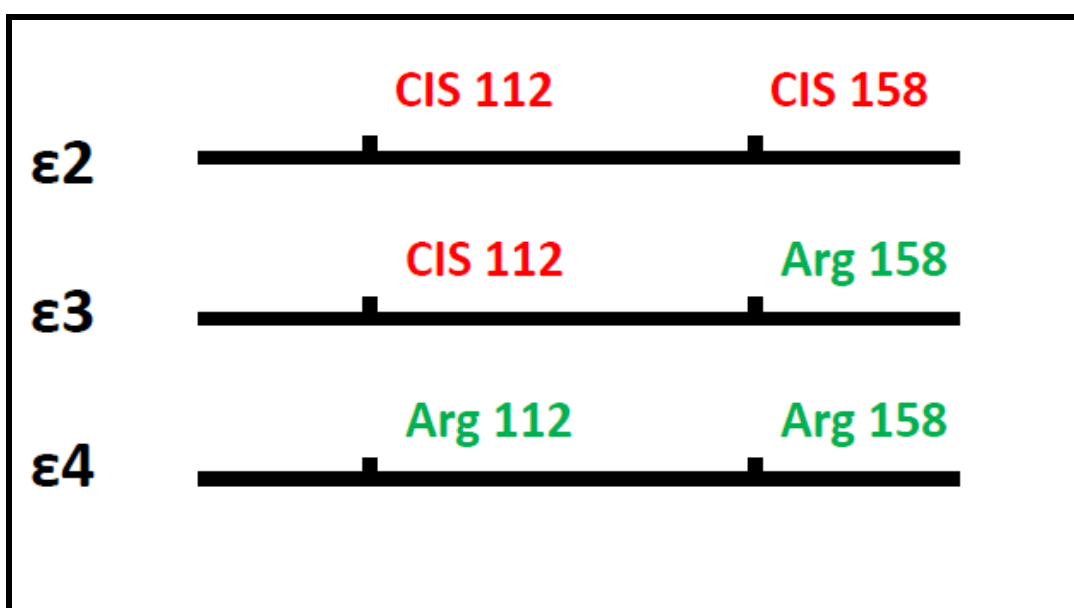


Figura 5 – Alelos da Apolipoproteína E.

Fonte: (MAHLEY *et al.*, 2000; EICHNER *et al.*, 2002).

A frequência dos alelos $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$ variam bastante entre diferentes populações, entretanto, o alelo $\epsilon 3$ é o mais comum, seguido do $\epsilon 4$ e $\epsilon 2$ (KAUMA *et al.*, 1998; SCHWANKE *et al.*, 2002; MENDES-LANA *et al.*, 2007; SOUZA *et al.*, 2007; FUZIKAWA *et al.*, 2008)

As alterações ponderais ocorridas nas isoformas são capazes de condicionar respostas diferentes, pois podem influenciar de maneira direta o metabolismo lipídico. Atualmente, existem quatro possíveis mecanismos que explicam as alterações: absorção dos lipídeos da dieta, remoção pelo fígado, conversão de lipoproteína de densidade intermediária (IDL) em lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) e regulação dos níveis de LDL-C mediados pelos receptores (KOLOUV *et al.*, 2007).

Kolovou *et al.*, (2007) apresentam quatro mecanismos para elucidar as principais diferenças no perfil lipídico entre as isoformas da Apo E são: **(FIG. 6, mecanismo 1)**. O fenótipo E4 apresenta maior eficiência na absorção do colesterol. Kesaniemi *et al.*, (1987) foram os primeiros a relatarem este fato. No mesmo estudo, os indivíduos que eram heterozigotos ou homozigotos para o alelo $\epsilon 4$ absorviam de forma mais colesterol do que aqueles com o genótipo $\epsilon 3\epsilon 4$ e $\epsilon 4\epsilon 4$, enquanto os valores dos homozigotos para o alelo $\epsilon 3$ eram menores. Em seguida 2) O alelo $\epsilon 2$ está associado com altos níveis de triglicérides, principalmente, quando ocorre em homozigose, baixos níveis de colesterol total, LDL-C e elevados apo B quando comparado ao alelo $\epsilon 3$. Tais níveis elevados se devem a depuração diminuída de partículas remanescentes, provavelmente devido ao reconhecimento menos eficaz do receptor conferido pelo fenótipo E2 (HAVEL *et al.*, 1980) **(FIG. 6, ver mecanismo 2)**. 3) EHNHOLM *et al.*, (1984) relatam que a presença de Apo E2 em partículas VLDL-C, prejudica a conversão de VLDL-C em lipoproteínas de densidade intermediária (IDL), que depois será convertida a LDL-C por influenciar de maneira indireta a atividade hidrolítica da lipase lipoprotéica **(FIG. 6, ver mecanismo 3)**. E por último o 4) a hipótese defendida por Weintraub *et al.*, (1987) baseia-se no reservatório de ácidos graxos e colesterol encontrados no fígado, o principal local de remoção de LDL-C. A taxa de remoção de gordura exógena pelo fígado poderia influenciar a taxa de fígado de remoção de partículas que contenham gordura endógena. Um mecanismo encontra-se no receptor de LDL-C **(FIG. 6, mecanismo 4)**.

Em suma, o alelo $\epsilon 3$ tem um efeito neutro em todos os mecanismos citados e por isso é considerado o alelo selvagem. Na absorção da gordura dietética o alelo $\epsilon 2$ tem menor absorção quando comparado ao $\epsilon 4$. No processo de clareamento de quilomícrons pelo fígado, o alelo $\epsilon 2$ apresenta menor velocidade em relação ao $\epsilon 4$. Na próxima etapa, que é a conversão de IDL em LDL-C o alelo $\epsilon 2$ é mais lento que o $\epsilon 4$. Em

suma, os indivíduos que possuem o alelo $\epsilon 2$ apresentam maiores níveis de triglicerídeos, possivelmente, devido ao clareamento reduzido de VLDL-C pelo fígado (KOLOUV *et al.*, 2007). Tal fato se agrava, quando o alelo $\epsilon 2$ ocorre em homozigose, pois o indivíduo desenvolve um quadro denominado hiperlipoproteinemia III. Ele ocorre em 5% da população que apresenta o genótipo $\epsilon 2\epsilon 2$ e este está presente em 1% da população em geral (GREGG *et al.*, 1986; SULLIVAN *et al.*, 1998; TREMBLAY *et al.*, 2005 ; KOLOVOU *et al.*, 2007).

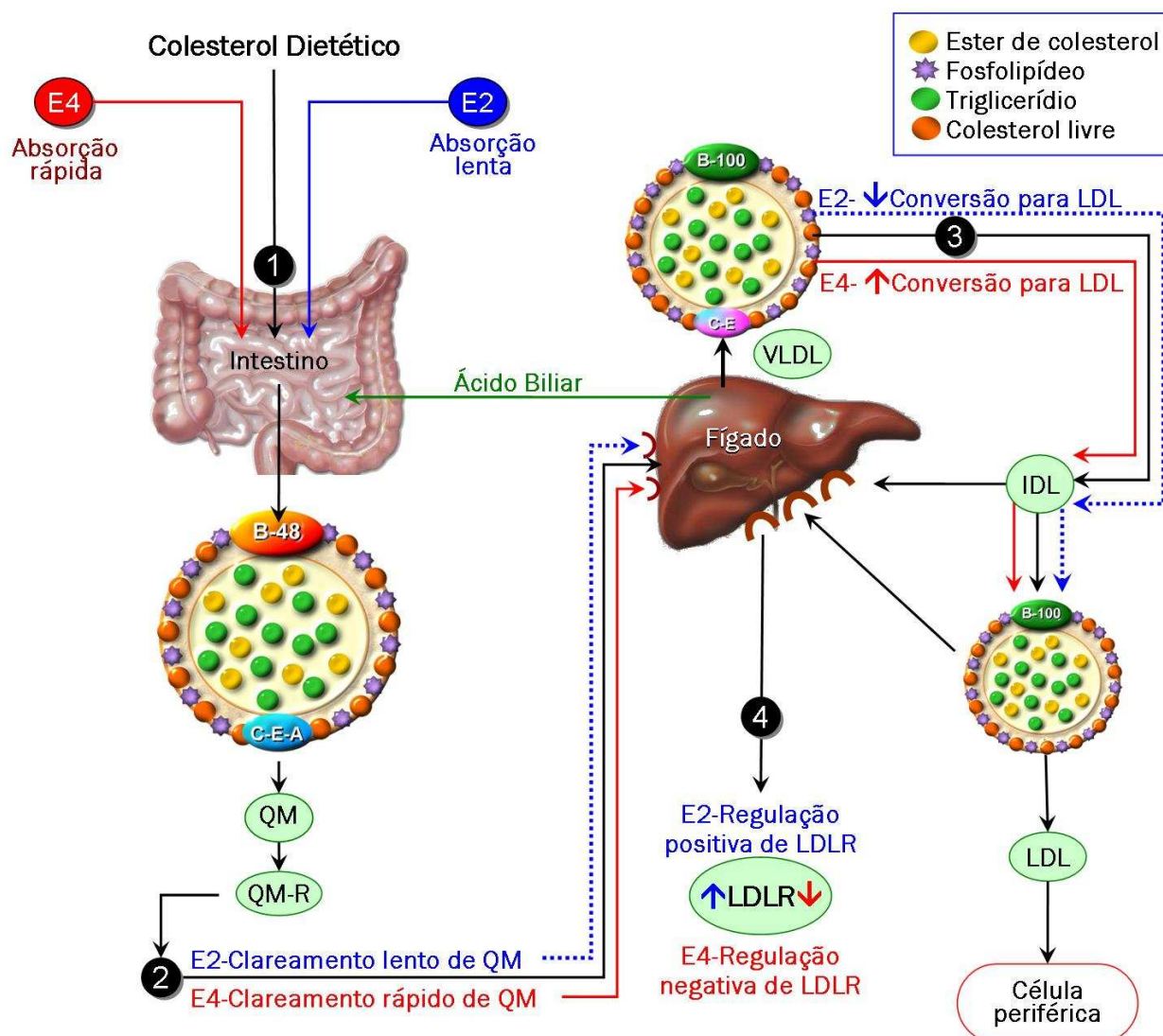


Figura 6 - Os efeitos das isoformas E2 e E4: (1) Absorção da gordura dietética, (2) Clareamento de quilomíons, (3) Formação de LDL-C e (4) Regulação do receptor de LDL-C. A E3, considerada tipo selvagem, tem sido considerada como referência de todas as comparações. A isoforma E2 está associada com perfil menos aterogênico (baixos níveis de LDL-C-C) comparada com E4 (altos níveis de LDL-C-C). QM: quilomíons, QMR: quilomíons remanescentes; VLDL-C: lipoproteína de muito baixa densidade, IDL: lipoproteína de densidade intermediária; LDL-C: lipoproteína de baixa densidade; LDL-CR: receptor de lipoproteína de baixa densidade, B-48: apolipoproteína B-48; C, E, A: apolipoproteínas C, E e A; B-100: apolipoproteína B-100; C, E: apolipoproteínas C e E. Fonte: KOLOVOU *et al.*, (2007).

Os indivíduos que possuem o alelo $\epsilon 4$, apresentam maiores níveis de LDL-C (LAHDENPERA *et al.*, 1996; ILLESKOSKI *et al.*, 2000; LIU *et al.*, 2003; VOLCIK *et al.*, 2006). Além disso, eles apresentam LDL-C pequenas e densas, consideradas mais aterogênicas que a LDL-C normal, por serem mais susceptíveis à oxidação e apresentarem facilidade para penetrar na lesão aterosclerótica (LAAKSO *et al.*, 1991; HOMMA *et al.*, 2001). Apesar de Akanjii *et al.*, (2007) não ter verificado associação de LDL-C pequenas e densas com a presença do alelo $\epsilon 4$, e verificou tal associação com o alelo $\epsilon 2$. A presença do alelo $\epsilon 4$ aumentou o risco de fatores cardiovasculares combinados em pacientes diabéticos e em fase final da doença renal (SLOOTER *et al.*, 2001; WONG *et al.*, 2005; YAMOMOTO *et al.*, 2008; WINKLER *et al.*, 2010).

Paralelamente as alterações no metabolismo lipídico, o alelo $\epsilon 4$ parece estar relacionado com resistência à insulina, fator desencadeante da SM (GOPAL *et al.*, 2001; RISÉRUS *et al.*, 2002). ELOSUA *et al.*, (2003) encontraram interação do genótipo APO E4 com o aumento da glicemia e da insulina em homens obesos, porém, o mesmo não pode ser verificado nas mulheres. Os homens que apresentavam alelo $\epsilon 4$ possuíam maiores níveis de glicose e insulina na presença da obesidade. O mecanismo que explicaria a possível modulação da associação do genótipo da Apo E e insulina pela obesidade seria que a peroxidação lipídica precede a resistência à insulina (GOPAL *et al.*, 2001; RISÉRUS *et al.*, 2002). Essa peroxidação ocorre devido à elevação dos níveis e LDL-C pequena e densa, pois essa lipoproteína é mais susceptível ao processo de oxidação, o que sugere que ela é capaz de acelerá-lo (ELOUSA *et al.*, 2003). Tal fato pode ser reforçado pela verificação de maiores quantidades de LDL-C oxidada em pacientes, portadores de demência que tinham alelo $\epsilon 4$, sugerindo que a variante Apo E4 apresenta propriedades antioxidantes menores que as demais (BEDANARSKA-MAKARUK *et al.*, 2009), o que pode ser associado com o tipo de LDL-C pequena e densa, característica do alelo $\epsilon 4$ (GHISELLI *et al.*, 1982; MÄRZ *et al.*, 1993; NIKKILA *et al.*, 1996; TOPIC *et al.*, 2008). A relação do alelo $\epsilon 4$ com LDL-C pequena é densa, ainda, é controverso. Akanjii *et al.*, (2007) não verificaram interferência desse alelo no fenótipo da LDL-C. Olivieri *et al.*, (2007) não encontraram relação entre alelo $\epsilon 4$ com altos níveis de glicose nos pacientes que não apresentavam diabetes em relação aos demais alelos, porém, foi detectada associação significativa quando se avaliou a pressão arterial.

Outra alteração que também se enquadra nos critérios de diagnóstico da SM é a hipertensão arterial. O alelo $\epsilon 4$ estaria relacionado com a DCV (GRANT, 2010; FALLAH *et al.*, 2011) e níveis pressóricos, porém, os pacientes com histórico familiar de dislipidemia que carregavam o genótipo $\epsilon 3\epsilon 4$ e $\epsilon 4\epsilon 4$ apresentaram maiores níveis de

pressão sistólica que os que apresentavam $\epsilon 2\epsilon 3$ ou $\epsilon 3\epsilon 3$ (LI *et al.*, 2003), sugerindo associação entre o alelo $\epsilon 4$ e hipertensão. Segundo LI *et al.*, (2003), o possível mecanismo que relaciona o alelo $\epsilon 4$ com hipertensão sistólica seria altos níveis de LDL-C, colesterol total e Apo B e que isso poderia exercer um relaxamento brusco do endotélio e a presença desse genótipo poderia promover a hipertensão por vasoconstrição. Já Fuzikawa *et al.*, (2008) avaliaram pacientes brasileiros (60 - 95 anos) e não encontraram relação entre o polimorfismo da apo E e hipertensão, entretanto encontraram altos e baixos níveis pressóricos nos genótipos Apo E4 e Apo E2, respectivamente.

Os portadores do genótipo $\epsilon 2\epsilon 3$ apresentaram menores níveis de colesterol total e de pressão sistólica que $\epsilon 3\epsilon 3$ e $\epsilon 4\epsilon 4$ após ajuste para idade, sexo e IMC em trabalhadores japoneses com idade média de 46 anos (SHIWAKU *et al.*, 1999).

Dentre os quais o $\epsilon 2$ está relacionado com menores níveis de LDL-C em relação ao alelo $\epsilon 3$, e o $\epsilon 4$ a maiores níveis e ainda à resistência à insulina (VALDEZ *et al.*, 1995; ELOSUA *et al.*, 2003; VOLCIK *et al.*, 2006) e Alzheimer (PARIS *et al.*, 1998; SAVITZ *et al.*, 2006; BEDANARSKA-MAKARUK *et al.*, 2009; BU, 2009; LEE *et al.*, 2010; LAI *et al.*, 2010). Recentemente, tem sido investigada a ligação entre a expressão da Apo E e seu papel chave na obesidade e SM (GAO *et al.*, 2007; KYPREOS *et al.*, 2009).

Camundongos deficientes para ApoE alimentados com dieta padrão apresentaram adipócitos menores em relação aos animais controle. O mecanismo que parece estar envolvido é o acúmulo de triglicérides que ocorre em resposta à interação de lipoproteínas ricas em triglicerídeos (TGRLs). Dessa forma a expressão endógena de Apo E é um importante modulador do metabolismo lipídico de adipócitos, pois é capaz de influenciar a síntese de triglicérides e ácidos graxos livres no adipócito e, ainda, a expressão de genes envolvidos no metabolismo de gotículas de triglicérides e oxidação de lipídeos (HUANG *et al.*, 2006).

Outra variável que compõem o critério para diagnóstico da síndrome, é o nível de HDL-C reduzido. Entretanto, não há associação dos alelos da ApoE e os níveis de HDL nos dois grupos estudados, apesar dos níveis terem sido menores no grupo que apresenta a SM. TOPIC *et al.*, (2008) verificaram que os homens que carregavam alelo $\epsilon 4$ tinham menores níveis de HDL-C e Apo AI, e pacientes portadores do alelo $\epsilon 2$ apresentavam LDL-C pequena e densa, é considerada uma lipoproteína mais aterogênica que a normal (SHIN *et al.*, 2003).

Lana *et al.*, (2007) avaliaram 185 indivíduos dislipidêmicos na cidade de Ouro Preto/MG e encontraram baixos níveis de LDL-C e alta relação CT/HDL-C na presença do alelo $\epsilon 2$. Já, Sabrino *et al.*, (2008) avaliaram 298 indivíduos em Belo

Horizonte/MG e não encontraram associação entre o polimorfismo da ApoE com o perfil lipídico e acidente vascular encefálico (AVE), que pode ocorrer em consequência da aterosclerose (PATERNOSTER *et al.*, 2008; IMAMURA *et al.*, 2009). Apesar da LDL-C não fazer parte do critério de diagnóstico da síndrome, é importante levá-la em consideração, uma vez que é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento da aterosclerose (MAHLEY *et al.*, 2000; GREENOW *et al.*, 2005). Alguns trabalhos verificaram relação positiva do alelo $\epsilon 2$ com os níveis de HDL-C (MAHLEY *et al.*, 2000; BRAECKMAN *et al.*, 2006). E o possível mecanismo que justifica maiores níveis de HDL-C nos pacientes com alelo $\epsilon 2$ seria devido ao alelo $\epsilon 4$ realizar o catabolismo três vezes mais rápido que o alelo $\epsilon 2$ (HOPKINS *et al.*, 2002; IKEWAKI *et al.*, 2002). TOPIC *et al.*, (2008) verificou que os homens que carregavam alelo $\epsilon 4$ tinham menores níveis de HDL-C e Apo A1 e os pacientes que carregavam $\epsilon 2$ apresentavam LDL-Cs do fenótipo B (pequenas e densas). BRAECKMAN *et al.*, (1996) verificaram altos níveis de lipoproteínas aterogênicas e baixos níveis de HDL-C em homens belgas que tinham alelo $\epsilon 4$ e o inverso em pacientes com alelo $\epsilon 2$ quando comparados com alelo $\epsilon 3$. Esse mesmo resultado foi encontrado em pacientes gregos (KOLOVOU *et al.*, 2009).

CARDONA *et al.*, (2005) verificaram que os indivíduos que não eram portadores do genótipo $\epsilon 3\epsilon 3$ apresentavam hipertrigliceridemia entre pacientes com SM e sem diabetes, o que sugere que aqueles que apresentam alelo $\epsilon 2$ e $\epsilon 4$ têm dificuldade no clareamento de triglicérides no período pós prandial. E altos níveis de ácido úrico foram encontrados nos grupos que não era $\epsilon 3\epsilon 3$.

A Apo E está envolvida no acúmulo excedente e metabolismo de gordura, incluindo ingestão alimentar e gasto de energia. Diante disso, o acúmulo excessivo de gordura via dependente de Apo E pode ter um importante papel no desenvolvimento da SM (SONG *et al.*, 2004; SIMA *et al.*, 2007; GAO *et al.*, 2007).

Já está bem documentado que o tabagismo e o polimorfismo da Apo E estão relacionados com maior risco de aterosclerose (BROUDEAU *et al.*, 1999; FERNÁNDEZ-MIRANDA *et al.*, 2004; BRISSON *et al.*, 2007; BURMAN *et al.*, 2009; DRECHSLER *et al.*, 2010; LU *et al.*, 2010), porém, Viiri *et al.*, (2008) não encontraram associação entre os diferentes genótipos da Apo E e tabagismo com a presença de estrias gordurosas nas artérias coronariana de indivíduos adultos. O efeito da interação do polimorfismo da Apo E e tabagismo pode ser explicado pela oxidação da lipoproteína de baixa densidade, uma vez que Talmud *et al.*, (2005) verificaram maior risco para doença cardiovascular em pacientes que tinham alelo $\epsilon 4$ quando associado ao tabagismo e sabe-se que Apo E4 é

mais susceptível à oxidação que Apo E2 e Apo E3 (JOLIVALT *et al.*, 2000; KOLOVOU *et al.*, 2007).

Os estudos sobre os aspectos genéticos da doença arterial coronariana pretendem fornecer informações que irão melhorar a capacidade de identificar indivíduos, famílias e populações de maior risco, bem como para melhorar o manejo clínico de pacientes com doença arterial coronariana. Essas informações serão úteis no desenvolvimento de programas de saúde pública, reforçando a prevenção primária e secundária de doença arterial coronariana, principalmente naqueles pacientes que apresentarem genótipos que conferem maior risco que deve ser tratados de forma mais agressiva.

3 – MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo foi observacional e prospectivo realizado no HC/UFMG após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa dessa instituição, obtendo o parecer de aprovação ETIC 092/06 (**ANEXO 10.1**).

Critérios de inclusão

- pacientes que preenchiam os critérios de indicação de tratamento cirúrgico da obesidade grau III
- pacientes com idade igual ou superior a 18 anos

Critérios de exclusão

- recusa do paciente em participar do estudo
- perda de seguimento pós-operatório
- óbito durante o primeiro ano pós-operatório
- complicações metabólicas que pudessem alterar o perfil metabólico e lipídico

Após a assinatura do Termo de Consentimento (**APÊNDICE 9.1**), os dados foram coletados em dois tempos: antes e após um a dois anos do procedimento cirúrgico. Foi estipulado esse prazo por ser o tempo necessário para a aquisição da estabilidade de perda de peso, e por não terem, ainda, os pacientes readquirido o peso.

Os parâmetros avaliados foram:

- peso corporal e estatura,
- pressão arterial,
- colesterol total e frações (VLDL-C, LDL-C e HDL-C),
- triglicerídeos,
- glicemia de jejum,
- uso de medicamentos,
- ocorrência de comorbidades relacionadas à obesidade,
- Estilo de vida: tabagismo, alcoolismo e prática de atividade física,

3.1 – Avaliação antropométrica

O peso foi aferido em balança-plataforma (Filizola®) com capacidade máxima de 300 kg e subdivisão em 100 g. O paciente foi posicionado de pé, ereto, de costas para a escala de medidas da balança, descalço, com os pés juntos no centro da plataforma e com o mínimo de roupa possível e braços ao longo do corpo. A estatura foi determinada, utilizando-se o antropômetro vertical milimetrado, com escala de 1,0 cm, acoplado à balança. A estatura foi aferida com os pacientes descalços, sem adornos na cabeça. O peso do corpo distribuído nos dois pés, braços estendidos e calcanhares juntos. No momento da medida a cabeça esteve ereta e os olhos fixos para frente; a marcação foi feita em inspiração profunda (DUARTE *et al.*, 2002).

O IMC foi obtido pela divisão do peso corporal, em quilogramas, pelo quadrado da estatura em metros e foi considerado o padrão de referência da OMS (1997) (TAB. 1).

3.2 – Pressão arterial

A pressão arterial foi aferida pelo método indireto, pela ausculta, com esfigmomanômetro de coluna de mercúrio e estetoscópio, cabe ressaltar que o manguito utilizado era próprio para avaliar a população estuda. A medida foi realizada com a paciente na posição sentada, sendo que o mesmo foi orientado a não conversar. Aguardou-se de cinco a dez minutos para que o paciente descansasse. O braço do paciente isento de roupas, foi mantido na altura do coração (nível do ponto médio do esterno), apoiado com a palma da mão voltada para cima e o cotovelo ligeiramente fletido. Após a determinação das pressões sistólica e diastólica esperou-se um a dois minutos antes de se realizar nova medida (PALTINI *et al.*, 1994; DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO, 2010).

3.3 – Exames bioquímicos

Os exames bioquímicos avaliados foram: perfil lipídico, triglicérides e glicemia, todos realizados no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital das Clínicas da UFMG. Os métodos utilizados estão descritos na (TAB. 6).

Tabela 6 – Métodos utilizados para a avaliação bioquímica.

<i>Exame</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Metodologia</i>
Colesterol Total	Johnson	Esterase-Oxidase. (ALLAIN <i>et al.</i> , 1974)
HDL-C	Johnson	Sobrenadante do CT. (WARNICK <i>et al.</i> , 1982)
Triacilgliceróis	Johnson	Colesterol Esterase. (SPAYD <i>et al.</i> , 1978)
Glicose	Johnson	Oxidase. (TRINDER, 1969)

3.4 – Dados clínicos

Por meio de anamnese e dados relatados nos prontuários foram levantadas as ocorrências de morbidades associadas com a obesidade como: hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia, apnéia, artrite e/ou artrose e edema. Além da utilização de medicamentos, incluindo anti-hipertensivos, hipoglicemiantes, hipocolesterolêmicos, antiinflamatórios, suplementos vitamínicos e antidepressivos. Ainda, foi verificada a presença de tabagismo, de alcoolismo e a prática de atividade física.

3.5 – Diagnóstico da síndrome metabólica

Para o diagnóstico da SM, foram adotados os critérios preconizados pela American Heart Association (AHA), são eles: obesidade abdominal (caracterizada pela circunferência da cintura > 102 cm em homens e >88 cm em mulheres), glicemia > 100mg/dL, triglicérides \geq 150mg/dL, HDL-C < 40mg/dL (homens) e < 50mg/dL (mulheres), pressão arterial \geq 130 x 85mmHg (GRUNDY *et al.*, 2005). Foi adotado o critério da AHA, pois este considera o uso de medicação para as respectivas variáveis, o que é bastante comum no público avaliado. Diante da dificuldade da 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 operação, esta medida foi considerada aumentada para aqueles indivíduos cujo IMC foi \geq 30 kg/m². A substituição da CC pelo IMC já foi utilizada por outros autores (LEVANTESI *et al.*, 2005; AIZAWA *et al.*, 2006; INGELSSON *et al.*, 2006; BATSIS *et al.*, 2008) devido à concordância encontrada entre estes parâmetros antropométricos em estudos prévios para diagnóstico de SM (PARK *et al.*, 2003; RIDKER *et al.*, 2003; SATTAR *et al.*, 2003; GIRMAN *et al.*, 2004; MALIK *et al.*, 2004; INGLESSON *et al.*, 2006; SUNDSTROM *et al.*, 2006).

3.6 - Obtenção de DNA por *swab* bucal e determinação do perfil genético individual – Apo E

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 esterelizada (*swab*), e fazendo movimentos circulares (aproximadamente 30 vezes). As escovas tiveram a porção externa das hastes cortadas e colocadas em microtubos tipo *ependorffs* de 1,5mL contendo etanol 70%. As amostras colhidas foram armazenadas em geladeira por período de 10 a 30 dias antes da extração.

3.6.1 - Precipitação celular

A extração do DNA bucal deu-se pela utilização do kit SYBR Green Extract-N-Amp Tissue Kit (Sigma®). Os tubos contendo o *swab bucal* e etanol 70% foram centrifugados a 12000rpm durante 10 segundos para a preceptação das células. Após esse processo, desprezou-se o sobrenadante, sendo os tubos invertidos sobre papel absorvente por 30 a 40 minutos para evaporação do etanol residual.

Em cada tubo contendo o precipitados de células adicionados 200µL de solução de extração e, em seguida, 25µL de solução de preparo tecidual. Os tubos foram homegenizados no vortex e permaneceram em temperatura ambiente durante 10 minutos e, após, incubados a 95°C durante três minutos. Finalmente, foram adicionados 200µL de solução de neutralização e as amostras foram armazenadas a 4°C até sua utilização.

3.6.2 - Reação em cadeia da polimerase (PCR)

A análise do gene da Apo E foi realizada pela técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR-RFLP) (SANGUINETTI *et al.*, 1994), seguida pela análise dos fragmentos polimórficos (*RFLP restriction fragment length polymorphism*), de acordo com a metodologia descrita por Hixon e Vernier (HIXSON *et al.*, 1990), modificada.

Após a extração de DNA, uma região de 263 pares de bases (Pb) no éxon 4 do gene da Apo E, que contém os pontos de mutação dos aminoácidos 112 e 158 foi amplificada, utilizando-se o oligonucleotídeo senso 5'-GCACGGCTGTCCAAGGAGCTGCAGGC-3' e o antisenso 5'- CTCAGCGC

CATCCGCGAGCGCC-3' (SOUZA *et al.*, 2005). A (TAB. 7) apresenta o protocolo final de utilizado na reação e PCR.

Tabela 7 – Protocolo da reação de PCR para amplificação de fragmento da APOE.

Estágio	Temperatura (°C)	Tempo (min)	Nº de ciclos
<i>“Hot start”</i>	95	10	1
Desnaturação	94	01	
Anelamento	68	01	40
Extensão	72	01	
Extensão final	72	05	1
	4	10	1
	10	10	1

As reações de amplificações por PCR foram realizadas em um volume final de 20 µL em termociclador TECHNE TC-312. Na preparação das reações de PCR, foram utilizados os seguintes reagentes: oligonucleotídeos iniciadores sintetizados pela Invitrogen[®], desoxirribonucleotídeos (dNTPs) (Invitrogen[®]), tampão (15mM de MgCl₂, 500mM de KCL, 100mM de Tris HCL pH 8,4 e 1% de Triton-X) (Phoneutria[®]) e Taq DNA polimerase (Phoneutria[®]). As concentrações dos reagentes utilizados na reação de PCR encontram-se apresentados na (TAB. 8).

Tabela 8 – Concentração dos reagentes para reação de PCR para amplificação de fragmento do gene da APOE.

Reagentes	Estoques	Concentração final
Tampão	10X (15mM MgCl ₂)	1X (1,5mM MgCl ₂)
DNTP	2mM	0,2mM
Oligonucleotídeo senso	10µM	1,0µM
Oligonucleotídeo antisenso	10µM	1,0µM
Taq DNA polimerase	5u/µL (unidades)	1,0u
DNA genômico*	100ng/µL (média)	~ 10µg
Água miliQ qsp	20µL	20µL

* Não foi realizada quantificação espectrofotométrica para todas as amostras de DNA, portanto as quantidades citadas correspondem a estimativas.

3.6.3 - Digestão do produto da amplificação e visualização em gel.

Após a detecção da amplificação do fragmento específico em gel de poliacrilamida a 6% (**ANEXO 10.2**), uma alíquota de 5 μ L da reação de amplificação foi digerida com uma das seguintes endonucleases de restrição, *HhaI* ou *CfoI*, de acordo com o protocolo apresentado na (**TAB. 9**). Essa mistura foi, então, incubada, em banho-maria a 37°C, por 18 horas.

As enzimas *HhaI* e *CfoI* são isoesquimômeros, 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.

Tabela 9 – Protocolo da reação de digestão do fragmento de 263pb do gene da Apo E.

Reagente	μ L/ microtubo
Água	7,0
Tampão de enzima	2,0
Enzima	1,0 (10 unidades)
Produto de PCR	5,0
Volume final	15,0

3.6.4 - Determinação dos genótipos

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 (**TAB. 9**) e ilustrado na (**FIG. 7**) obtido no gel de poliacrilamida 12 %. O gel foi preparado com 10mL de solução de poliacrilamida, 86 μ L de persulfato de amônio (APS) e 10 μ L de TEMED. A solução foi então vertida em um molde de placas de vidro e um pente de plástico foi adicionado para que as canaletas fossem formadas durante a polimerização do gel.

Depois de aproximadamente 20 minutos, o pente foi retirado e a cuba de eletroforese montada. Em cada canaleta do gel, foram aplicados 5 μ L de uma mistura preparada com 5 μ L do produto da digestão enzimática e 5 μ L de tampão de corrida da

amostra, diluído 2X. Além disso, em uma canaleta foi aplicado 5 μ L de padrão de peso molecular de 100pb. Cada eletroforese foi realizada utilizando-se fonte de corrente elétrica (*EC - Apparatus Corporation*), em conjunto com cubas pequenas *OLW*. O tempo da corrida eletroforética variou de 40 minutos às 2h30min, com a voltagem variando de 75 a 110V, utilizando-se TBE 1X como tampão de eletroforese.

Após a eletroforese, os géis foram submetidos ao procedimento de coloração. Os géis foram, 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 e, portanto, visualizados (**TAB. 10**). Por fim, o gel foi novamente submerso na solução fixadora, e logo após, foi fixado em uma placa de vidro e fotografado. Os protocolos para a preparação dos reagentes utilizados durante a eletroforese encontram-se descritos (**ANEXO 10.2**).

Tabela 10 – Perfil de bandas no gel para identificação dos alelos do gene da Apo E.

Genótipos da Apo E		Fragmentos gerados pela digestão (pb)
Homozigotos	$\epsilon 2\epsilon 2$	91, 63 e 75
	$\epsilon 3\epsilon 3$	91, 63 e 48
	$\epsilon 4\epsilon 4$	72, 63, 48 e 27
Heterozigotos	$\epsilon 2\epsilon 4$	91, 75, 63 48 e 27
	$\epsilon 2\epsilon 3$	91, 75, 63, 48
	$\epsilon 3\epsilon 4$	91, 72, 63, 48 e 27

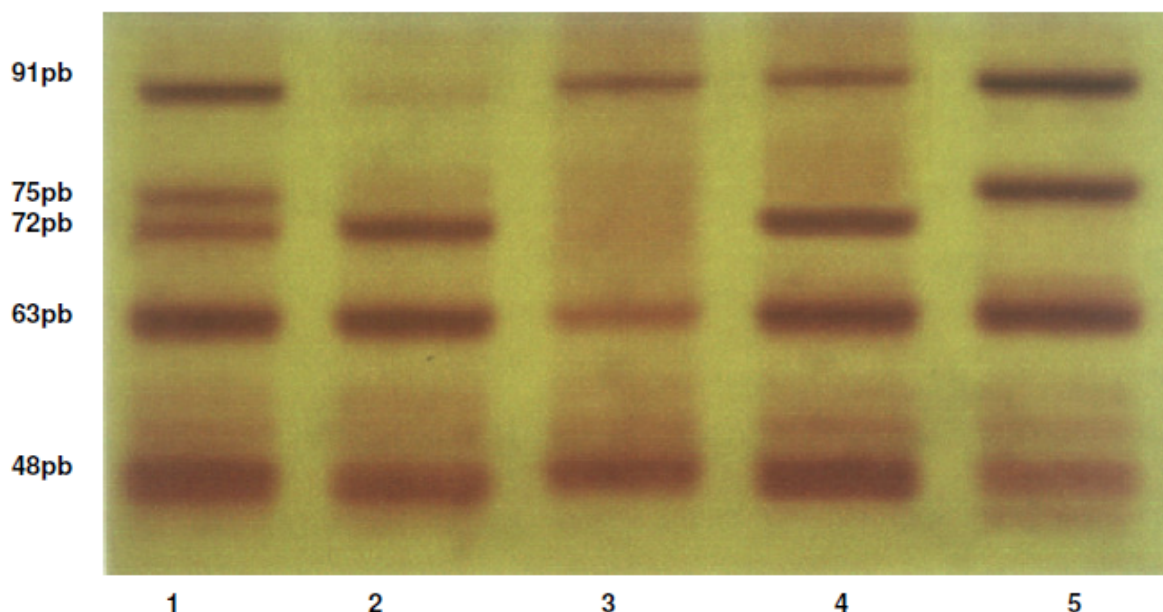


Figura 7 – Eletroforese em gel de poliacrilamida a 12% dos produtos de PCR – RFLP do fragmento 263pb do gene da APOE. Apresentação dos genótipos por canaleta : 1) $\epsilon 2\epsilon 4$; 2) $\epsilon 4\epsilon 4$; 3) $\epsilon 3\epsilon 3$; 4) $\epsilon 3\epsilon 4$; 5) $\epsilon 2\epsilon 3$.

3.7 – Análise estatística

Os dados foram processados e analisados por meio do programa *Statistical Software for Professionals* (STATA) versão 9.0 e *Minitab Statistical Software* (Minitab) versão 15.0. Para efeito de interpretação, o limite de erro tipo I foi de até 5% ($p < 0,05$).

Para caracterizar a amostra, foram apresentadas tabelas de frequência e tabelas de medidas de tendência central e dispersão das variáveis.

Para verificar a simetria das variáveis quantitativas foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk. Foi verificado que as variáveis do presente estudo apresentavam uma distribuição fortemente assimétrica e, por isso, as mesmas foram descritas por meio da mediana e do intervalo interquartil.

Para comparar as diferenças entre as frequências e medianas das variáveis, foram utilizados os testes Qui-quadrado, exato de Fisher, Mann-Whitney e Wilcoxon, respectivamente.

O teste de Kruskal–Wallis foi utilizado para comparação de três grupos e quando encontrada diferença, utilizou-se o teste de comparações múltiplas com a correção de Bonferroni, considerando como diferença significativa o valor de $p < 0,0167$.

Além disso, foi verificada a associação entre a SM e as isoformas da Apo E, depois, com os genótipo da Apo E, para isso utilizou-se a regressão logística.

Os pacientes $\epsilon 2\epsilon 4$ foram excluídos para a realização das análises das variáveis bioquímicas.

4 – RESULTADOS

Os resultados são apresentados em duas etapas:

- **Primeira Etapa** - 147 pacientes candidatos à cirurgia bariátrica no período pré-operatório.
- **Segunda Etapa** - 93 pacientes submetidos à cirurgia bariátrica nos tempos pré e pós-operatório (intervalo de um a dois anos).

A divisão em etapas se fez necessária, uma vez que os 147 pacientes que foram apresentados na primeira etapa nem todos completaram o prazo do pós-operatório antes da apresentação deste trabalho.

4.1 – Pacientes no período pré-operatório (147 pacientes)

Os pacientes avaliados apresentaram a média da idade 41 anos (18 - 77), com IMC variando entre 37,6 kg/m² a 76,4 kg/m², sendo todos classificados como portadores de obesidade grave. Verificou-se que maior parte da amostra era constituída por mulheres 83% (n = 122). Em relação ao estilo de vida 22,4% (n = 33) dos pacientes eram tabagistas, 15,6% etilista (n = 23) e 8,2% (n = 12) informaram prática de atividade física. Com exceção do peso, não houve diferenças entre os sexos em relação aos demais parâmetros analisados (**TAB. 11**). Por esta razão, todos os pacientes foram analisados em conjunto.

Tabela 11 – Características clínicas dos indivíduos obesos atendidos no Hospital das Clínicas da UFMG no período pré-operatório, segundo o sexo (n = 147).

VARIÁVEIS	*MULHERES (n=122)	*HOMENS (n=25)	P-valor
IMC (kg/m²)	52,5 (48,6 – 57,8)	55,4 (53,4 – 64,5)	<0,05
Glicemia (mg/dL)	93,5 (82 – 109)	93,5 (90 - 123)	0,45
HDL-C (mg/dL)	44 (39 – 54)	42 (32 – 50)	0,12
TG (mg/dL)	133,5 (102 – 177)	145 (104 – 185)	0,58
Pressão Arterial (mmHg)			
Sistólica	130 (110 – 150)	150 (140 -160)	0,13
Diastólica	80 (70 – 90)	100 (90 – 100)	0,08
Alelo ε2 (%)	14,5	13,3	0,85
Alelo ε4 (%)	11,9	12,5	1,00
Presença de SM (%)	77	88	0,28

*Mediana (intervalo interquartil), teste Mann Whitney.

Foram excluídos os pacientes que utilizam medicamentos que alteravam as respectivas variáveis.

Dos 147 pacientes, 116 deles (78,9%) apresentavam a síndrome **(TAB. 12)**. Quando as características dos pacientes com ou sem SM foram comparadas, notou-se que as concentrações da glicemia de jejum, colesterol em HDL-C e TG foram maiores naqueles com SM, enquanto que as concentrações de colesterol total e em LDL-C, assim como os níveis de pressão arterial e IMC, foram semelhantes entre os grupos **(TAB. 12)**.

Tabela 12 - Características clínicas dos indivíduos obesos atendidos no Hospital das Clínicas da UFMG em relação à presença ou não da SM.

VARIÁVEIS	TODOS (n =147)	SEM SM (n = 31)	COM SM (n = 116)	P-valor
% Mulheres (n/total)	83 (122/147)	90,3 (28/31)	81 (94/116)	0,28
Idade (anos)	41 (34 -49)	41 (29 - 48)	41 (34 - 49)	0,32
IMC (kg/m²)	53,5 (48,7 – 58,8)	51,9 (45,7 – 58,2)	53,6 (48,7 – 58,7)	0,40
Glicemia (mg/dL)	93,5 (84,5 – 112,5)	90,5 (80 - 95)	98 (86 - 120)	<0,05*
Colesterol Total (mg/dL)	188 (164 - 210)	183 (162,5– 198)	188 (165 – 214)	0,51
LDL-C (mg/dL)	112 (95 – 133)	104 (83,5 – 123,5)	113 (97 - 134)	0,15
HDL-C (mg/dL)	44 (37 - 53)	52 (48,5 - 57)	42 (36 - 49)	<0,05*
TG (mg/dL)	135 (104 – 177)	112,5 (86,5 – 127,5)	146 (113 - 189)	<0,05*
Pressão Arterial (mmHg)				
Diastólica	85 (80 - 90)	80 (80 – 90)	90 (80 - 90)	0,43
Sistólica	130 (120 - 150)	120 (120 – 150)	130 (120 - 150)	0,44

Mediana (intervalo interquartil), teste Mann Witney. *Estatisticamente diferente dos pacientes sem SM. Foram excluídos os pacientes que utilizavam medicamento para as respectivas variáveis.

Além da circunferência da cintura, aumentada em 100% dos pacientes, a hipertensão arterial foi o parâmetro mais prevalente (80%) dentre os que fatores que compõem a SM, seguido pelos baixos níveis de HDL-C (66%). O DM2 e a hipertrigliceridemia estavam presentes em menos de 40% dos pacientes. A hipertensão arterial e o baixo HDL-C foram também os fatores mais prevalentes naqueles portadores ou não da SM (**TAB. 13**). Porém, o DM e a hipertrigliceridemia estavam presentes em apenas um paciente sem SM (**TAB.13**) enquanto quase 50% dos pacientes com SM apresentavam estas normalidades. As características não ligadas à SM como sexo, idade, colesterol total e LDL-C foram semelhantes entre os pacientes com ou sem SM. O valor da pressão arterial sistólica e diastólica, embora seja um fator determinante da SM, não foi diferente entre os grupos.

Tabela 13 - Prevalência de pacientes com níveis alterados dos componentes da SM.

Componentes	TODOS (n=147)	Sem SM (n=31)	Com SM (n=116)	P- valor
Hipertensão Arterial Sistêmica	80,2% (118)	61,3%(19)	85,3%(99)	<0,005
Hipertrigliceridemia	39,5%(58)	3,2%(1)	49,1%(57)	< 0,001
Diabetes Mellitus	38,1%(56)	3,2%(1)	47,4%(55)	< 0,001
HDL-C baixo	65,2%(92)	19,4%(6)	74,1%(86)	< 0,001

Teste exato de Fisher comparando grupo com e sem SM. Foram considerados os valores de referência para cada componente: hipertensão arterial sistêmica: pressão arterial 130mmHg x 85mmHg; hipertrigliceridemia: TG >150mg/dL; diabetes mellitus: glicemia > 126mg/dL; HDL-C baixo: homens < 40mg/dL e mulheres < 50mg/dL.

Ao considerar as freqüências gênicas, nota-se que os dois grupos estavam sob o equilíbrio de Hardy-Weinberg. A distribuição dos alelos ϵ_2 , ϵ_3 , ϵ_4 foi 10,5%, 80,9% e 8,5%, respectivamente. Foram encontrados cinco genótipos ($\epsilon_2\epsilon_3$, $\epsilon_2\epsilon_4$, $\epsilon_3\epsilon_3$, $\epsilon_3\epsilon_4$ e $\epsilon_4\epsilon_4$) dos seis possíveis. A freqüência dos alelos ϵ_2 e ϵ_3 não foi diferente entre os dois grupos ($p=0,340$; OR 1,710 e IC 0,57 – 5,1). No entanto, o alelo ϵ_4 foi mais frequente nos indivíduos sem a SM ($p= 0,027$, OR = 0,37, OR 0,16 – 0,89). Da mesma forma, a distribuição dos genótipos $\epsilon_3\epsilon_4$ + $\epsilon_4\epsilon_4$ é maior entre pacientes sem SM comparados com aqueles com SM. Adicionalmente, ao se comparar a distribuição genotípica, apenas em portadores de SM, nota-se que a freqüência dos pacientes $\epsilon_3\epsilon_4$

+ $\epsilon_4\epsilon_4$ também é significativamente menor do que a frequência dos portadores de $\epsilon_2\epsilon_3$ (TAB.14).

Tabela 14 - Distribuição e frequência dos alelos e genótipos da Apo E em indivíduos sem SM e com SM.

	Todos os pacientes	Sem SM	Com SM
Alelo			
ϵ_2	10,5% (31)	6,5% (4)	11,6% (27)
ϵ_3	80,9% (238)	77,4% (48)	81,9% (190)
ϵ_4	8,5% (25)	16,1% (10)*	6,5% (15)
Total	294	62	232
Genótipo			
$\epsilon_2/3$	17% (25)	6,5%(2)	19,8% (23)**
$\epsilon_2/4$	4% (6)	6,5% (2)	3,5% (4)
$\epsilon_3/3$	67,4% (99)	64,5% (20)	68% (79)
$\epsilon_3/4+$ $\epsilon_4/4$	11,6%(17)	22,6% (7)***	8,7% (10)
Total	147	31	116

Valores expressos em número de pacientes (%), Teste Fisher para verificar a distribuição dos alelos e genótipos. * Estatisticamente mais frequente nos pacientes sem SM comparado aos com SM ($p=0,040$).

** Genótipo $\epsilon_2\epsilon_3$ mais frequente que $\epsilon_3\epsilon_4 + \epsilon_4\epsilon_4$ nos pacientes com SM.

*** Mais frequente nos pacientes sem SM comparado aos com SM ($p=0,052$).

Em seguida analisamos qual a influência dos alelos da apo E em cada um dos fatores ligados à SM (TAB.15). Os resultados mostram que, dos fatores de risco, a hipertensão arterial foi menos presente nos portadores do alelo ϵ_4 comparado ao ϵ_3 . Os demais fatores associados à SM tiveram distribuição semelhante entre os alelos. A mesma análise foi feita por genótipo, porém não foram observadas diferenças

significativas entre os grupos, exceto nos níveis de triglicérides que foram menores nos pacientes com os genótipos $\epsilon 3\epsilon 4$ e $\epsilon 4\epsilon 4$, quando comparado aos indivíduos $\epsilon 3\epsilon 3$ **(APÊNDICE 9.3)**.

Tabela 15 - Frequência (%) de alterações das variáveis da SM por alelos na presença ou não da síndrome.

	PACIENTES COM					
	TODOS OS PACIENTES			SM		
	ε2 (n=31)	ε3 (n=238)	ε4 (n=25)	ε2 (n=27)	ε3 (n=190)	ε4 (n=15)
Hiperglicemia	35,5	39,0	28,9	40,7	48,4	46,6
Hipertrigliceridemia	45,2	40,9	28,0	51,9	48,9	46,6
HDL-C baixo	64,5	63,4	52,1	70,4	74,2	80,0
Hipertensão Arterial	87,1	85,7	84,0	88,9	93,0	86,7 [*]

Teste exato de Fisher,

Os valores de referência considerados para cada componente: hipertensão arterial sistêmica: pressão arterial 130mmHg x 85mmHg; hipertrigliceridemia: TG >150mg/dL; glicemia > 126mg/dL; HDL-C baixo: homens < 40mg/dL e mulheres < 50mg/dL. * Estatisticamente diferente do grupo ε3.

Embora neste trabalho verificarmos que apenas 21% dos pacientes não tinham SM, este número sobe para 44% nos pacientes ε4. Ou seja, pouco menos da metade tinham dois ou menos fatores relacionados ao diagnóstico de SM (**TAB. 16**). Por outro lado, os pacientes ε2 mantém a distribuição de SM um pouco menor que o grupo total, sendo que apenas 16,1% dos pacientes ε2 não portava a síndrome.

Tabela 16 - Percentual de pacientes com fatores da SM distribuídos de acordo a quantidade de fatores de risco e os alelos.

Número de Fatores Diagnósticos de SM	PACIENTES COM		
	ε2 (n=31)	ε3 (n= 238)	ε4 (n=25)
Apenas 1 fator	0 (0) [*]	2,9 (7)	4 (1)
Apenas 2 fatores	16,1 (5)	16,4 (39)	40 (10) ^{**}
Apenas 3 fatores	48,4 (15)	41,2 (98)	20 (5)
Apenas 4 fatores	29 (9)	26,5 (63)	32 (8)
Todos os fatores	6,4 (2)	13 (31)	4 (1)

* Percentual (número de pacientes), Teste exato de Fisher.

**

Diferença estatística entre os grupos ε3 e ε4.

Após análise multivariada de regressão logística envolvendo como variáveis independentes níveis de triglicérides, glicemia, HDL-C, pressão arterial e alelos. A presença do alelo ϵ 4 associou-se negativamente com a SM ($p= 0,04$; OR 0,310) (TAB. 17).

Tabela 17 - Regressão logística multivariada para a SM.

	Odds Ratio	P- valor	Intervalo de Confiança
Alelo 2	3,98	0,11	0,73 - 21,46
Alelo 4	0,31	0,04	0,10 - 0,94

4.2 – Pacientes nos períodos: pré-operatório e pós-operatório (93 pacientes)

Ao se avaliar os pacientes do Ambulatório de Nutrição para tratamento da obesidade nos períodos pré e pós-operatório (n = 93) verificou-se que eles apresentavam idade média 41 anos (18 – 77) e a maior parte da amostra era constituída por mulheres 83,9% (n = 78). Em relação ao estilo de vida 9% (n = 8) eram tabagistas, 8,7% etilista (n = 6) e 18,3% (n = 17) informaram prática de atividade física.

Foram encontradas várias comorbidades no período pré-operatório relacionadas à obesidade grave, sendo que as dislipidemias e a hipertensão arterial sistêmica (HAS) foram as mais freqüentes, seguidas da apnéia do sono, a artrose, o edema, o diabetes. Já no período pós-operatório ocorreu redução de todas as comorbidades apresentadas no pré-operatório, o que pode ser visualizado na **(TAB. 18)**.

Tabela 18 – Características em relação à presença de comorbidades e estilo de vida dos pacientes do ambulatório Borges da Costa (n=93).

Doença e estilo de vida	Pré-op % (n= 93)	Pós-op % (n =93)	P – valor
Dislipidemias	81,7% (76)	43% (40)	<0,01
HAS	80,7% (75)	46,2% (33)	<0,01
Apnéia	51,6% (48)	-	-
Artrose	47,3% (44)	-	-
Diabetes	41,9% (39)	5,4% (5)	<0,01
Edema	39,8% (37)	-	-

Teste de McNemar

A modificação do perfil das comorbidades no pós-operatório, ou seja, após a perda de peso, influenciou na redução da utilização de medicamentos, pois grande parte dos pacientes precisava de anti-hipertensivos, hipoglicemiantes, suplementos vitamínicos e em menor proporção, ocorreu o uso de

hipocolesterolêmicos, antiinflamatórios e antidepressivos. Já no período pós-operatório o grupo de medicamento que mais se destacou foi o dos suplementos vitamínicos que são utilizados para prevenir e tratar as deficiências nutricionais que podem ocorrer no período pós-operatório.

Quanto aos parâmetros antropométricos e bioquímicos dos pacientes, pode-se perceber que antes da operação para tratamento da obesidade, eles apresentavam um IMC bastante elevado, o que caracteriza o quadro de super obesidade. E após um a dois anos da intervenção cirúrgica, período em que, normalmente, ocorre a estabilização da perda de peso, houve redução do IMC, porém os pacientes, ainda, se enquadravam na classificação de obesidade. Ocorreu perda do excesso de peso e, como consequência, houve um impacto positivo nas principais variáveis metabólicas contempladas no diagnóstico da SM e ainda considerados importantes fatores de risco para DCV, exceto os níveis pressóricos. No entanto, outro importante fator de risco para DCV e que também faz parte do critério de diagnóstico da SM, a pressão arterial, não apresentou diferença entre o pré e pós-operatório (**TAB. 19**). Deve-se lembrar porém, que o uso de anti-hipertensivos foi significativamente menor no pós-operatório. A média da perda de excesso de peso após um a dois anos do procedimento cirúrgico foi de 60% (45,8kg).

Tabela 19 – Dados antropométricos e bioquímicos dos pacientes pré e pós-operatório (n=93).

Dados	*Pré-operatório	*Pós-operatório	P – valor
Peso (kg)	132,7 (120 – 150)	87,4 (76,2 – 98,3)	< 0,05
IMC (kg/m²)	53,5 (47,4 – 59,4)	34,9 (30,6 – 38,7)	< 0,05
Excesso de Peso (kg)	69,2 (56,7 – 86,3)	17 (3,4 – 31,3)	< 0,05
Glicose (mg/dL)	92,5 (82,5 – 101)	80 (73 – 88)	< 0,05
CT (mg/dL)	185,5 (162 – 207)	166 (147 – 193)	< 0,05
HDL-C (mg/dL)	45 (37 – 55)	54,5 (47 – 65)	< 0,05
LDL-C (mg/dL)	112,5 (96 – 127)	92 (75 – 121)	< 0,05
TG (mg/dL)	131,5 (94 – 164)	89,5 (65 - 115)	< 0,05
PA sistólica (mmHg)	120 (120 – 130)	117,5 (100 – 120)	NS
PA diastólica (mmHg)	80 (80 – 80)	72,5 (70 – 80)	NS

Foram excluídos todos pacientes que utilizavam medicamentos para tratar as respectivas variáveis.

*Mediana (intervalo interquartil).

Teste de Wilcoxon

NS – Não significativo

Como a obesidade apresenta uma estreita relação com a SM, pode-se detectar presença desta síndrome em 81,7% da amostra o que corresponde a um total de 76 pacientes dentro dos 93 indivíduos avaliados. Esse percentual verificado no pré-operatório foi reduzido para 24,7%, ou seja, de um total de 76 pacientes que apresentavam síndrome no pré-operatório passou para 23 no pós-operatório, o que demonstra a efetividade da cirurgia bariátrica na reversão desta síndrome que é responsável pelo aumento de risco de DCV. A ilustração deste quadro pode ser visto no **(GRAF. 1)**.

A frequência da distribuição dos alelos da Apo E verificada foi $\epsilon_3 > \epsilon_4 > \epsilon_2$ como pode ser visualizado no Gráfico 2. Quanto à distribuição dos genótipos disponibilizada no **(GRAF. 2 – A)**, foram encontrados cinco dos seis genótipos possíveis, sendo que o mais comum foi $\epsilon_3\epsilon_3$ (72%), seguido por $\epsilon_2\epsilon_3$ (14%), $\epsilon_3\epsilon_4$ (11%), $\epsilon_4\epsilon_4$ (2%) e $\epsilon_2\epsilon_4$ (1%) **(Gráfico 2 – B)**.

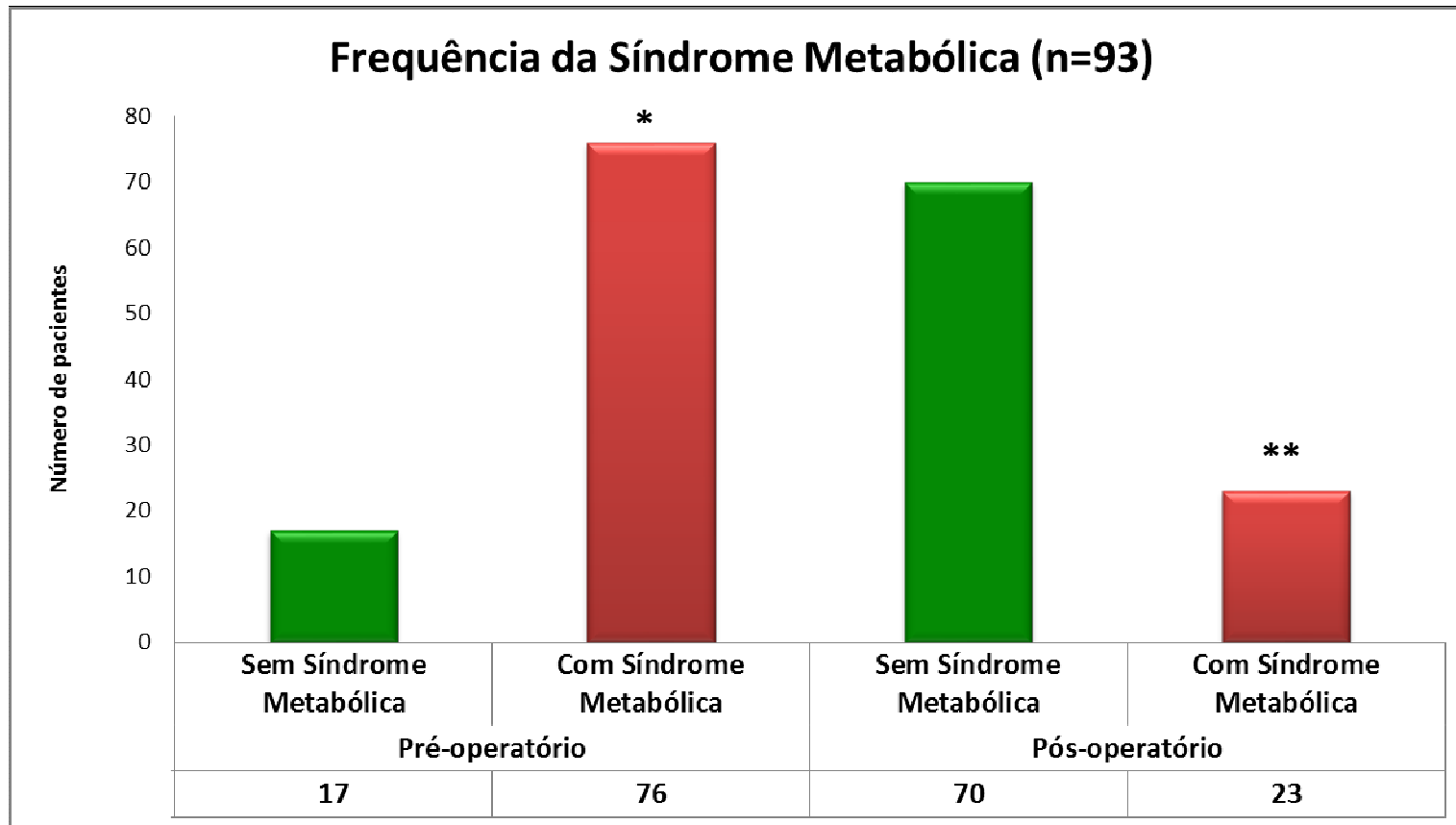


Gráfico 1 – Frequência da SM no pré e pós-operatório (n=93).

Teste de McNemar

* Comparando número de pacientes no pré-operatório ($p < 0,05$)

** Entre os períodos pré e pós-operatório ($p < 0,001$)

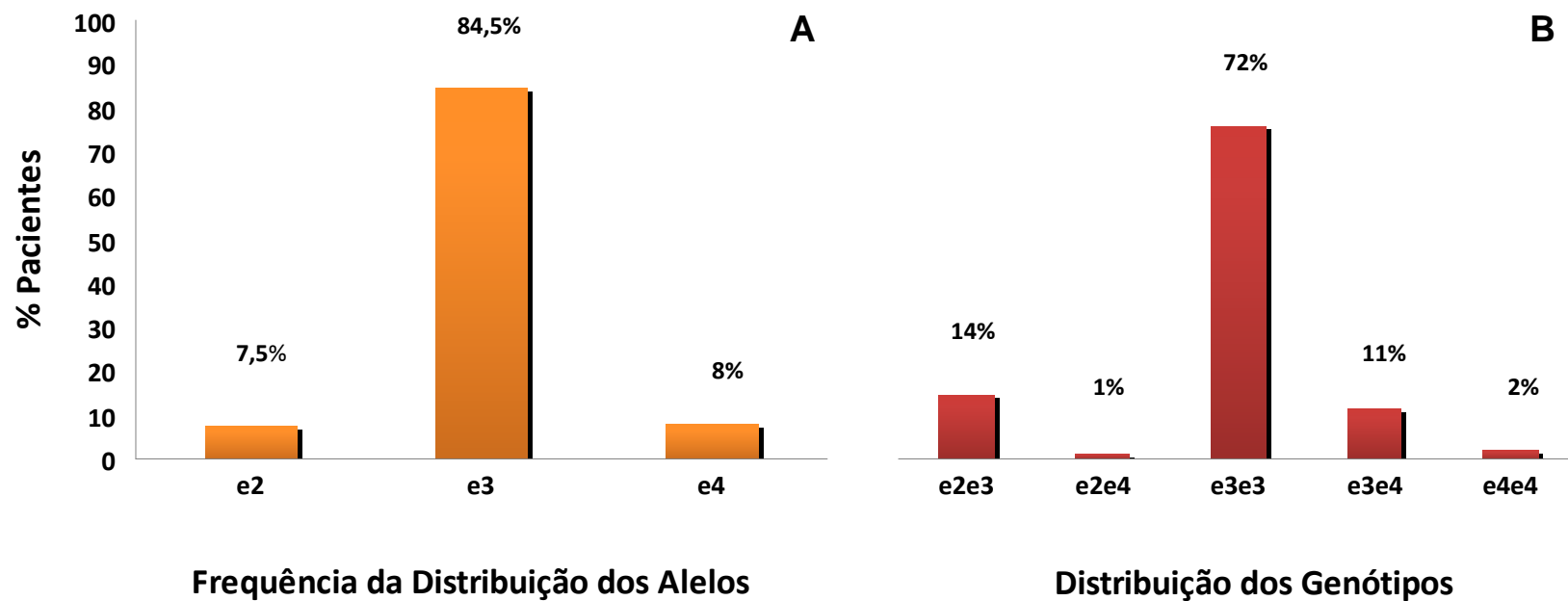


Gráfico 2 – Distribuição dos alelos e genótipos da Apo E (n=93).

No período pré-operatório o número de pacientes com SM foi maior e, após a cirurgia bariátrica graças à redução do peso, ocorreu o inverso. Ao avaliar a presença da SM quanto à distribuição alélica e genotípica, algumas diferenças foram evidenciadas. No pré-operatório ocorreu maior número de pacientes com SM nos alelos $\epsilon 2$ e $\epsilon 3$, o mesmo para todos genótipos, exceto para $\epsilon 2\epsilon 4$ (**TAB. 20, ver P1 – análise no período pré-operatório**). Já no pós-operatório foi verificado maior número de indivíduos portadores dos alelos nos alelos $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e genótipos $\epsilon 2\epsilon 3$ e $\epsilon 3\epsilon 3$ sem SM (**TAB. 20, ver P2 – análise dos períodos pré versus pós-operatório**).

Tabela 20 – Distribuição dos alelos de acordo com a presença e ausência de SM no pré e pós-operatório (n=93).

Alelos	Pré-operatório			Pós-operatório		P1	P2
	Todos %(n)	Sem SM % (n)	Com SM % (n)	Sem SM % (n)	Com SM % (n)		
ε2	7,53 (14)	14,3 (2)	85,7 (12)	85,7 (12)	14,3 (2)	<0,05	<0,05
ε3	84,4(157)	17,8 (28)	82,2 (129)	75,2 (118)	24,8 (39)	<0,05	<0,05
ε4	8,06 (15)	26,7 (4)	73,3 (11)	66,7 (10)	33,3 (5)	NS	NS
Total	186	18,3 (34)	81,7 (152)	75,3 (140)	24,7 (46)	<0,05	<0,05
Genótipos							
ε2ε3	14 (13)	15,4 (2)	84,6 (11)	84,6 (11)	15,4 (2)	<0,05	<0,05
ε2ε4	1 (1)	0	100 (1)	100 (1)	0	NS	NS
ε3ε3	72 (67)	17,9 (12)	82,1 (55)	74,6 (50)	25,4 (17)	<0,05	<0,05
ε3ε4+ ε4ε4	13 (12)	25 (3)	75 (9)	66,7 (8)	33,3 (4)	<0,05	NS
Total	93	18,3 (17)	81,7 (76)	75,3 (70)	24,7 (23)	<0,05	<0,05

Teste Exato de Fisher.

Foi encontrado apenas um paciente com o genótipo ε4ε4, e este foi agrupado com os pacientes ε3ε4.

P1 – Analisando com SM e sem SM no pré-operatório em relação a cada alelo ou genótipos.

P2 – Comparando os períodos pré e pós-operatório.

Sabe-se após a cirurgia bariátrica ocorre perda do excesso de peso e com isto, ocorre a melhora das principais alterações metabólicas, antropométricas e físicas provenientes do quadro de obesidade, especialmente, a grave. Portanto, analisou-se a variação destas alterações deletérias à saúde separadamente por alelos e observou-se que houve uma maior redução nos níveis de colesterol total e LDL-C naqueles pacientes que apresentavam o alelo $\epsilon 4$ (**TAB. 21**).

Tabela 21 - Mudança dos parâmetros antropométricos e bioquímicos e de pressão arterial dos pacientes de acordo com os alelos da apo E (n=93).

Variação (pré e pós operatório) dos Parâmetros	Alelos		
	ε2	ε3	ε4
IMC (kg/m²)	60,4	55,7	47,7
Colesterolemia (mg/dL)	14,2	12,9 ^a	22,7 ^b
Glicemia (mg/dL)	47,7	27,1	35,9
TG (mg/dL)	26,2	37,4	34,7
HDL-C (mg/dL)	-11,0	-14,4	-2,8
LDL-C (mg/dL)	28,2	30,1 ^a	40,6 ^b
Pressão Arterial Sistólica (mmHg)	6,1	13,3	18,8
Pressão Arterial Diastólica (mmHg)	5,7	12,8	20,6

^{a, b} indicam diferença significativa entre os grupos de alelos para os parâmetros avaliados.

A reversão da SM após a operação para controle da obesidade ocorreu em 61,3% dos pacientes, o que equivale a 57 indivíduos. E apenas 20,3% não conseguiram revertê-la, e 4,3% passou a ter a SM no pós-operatório. Ocorreu variação nos níveis de glicose e pressão arterial diastólica entre o grupo de pacientes que reverteram e aqueles que não; estas duas variáveis compõem o diagnóstico da SM (**TAB. 22**). Os pacientes que não conseguiram reverter a SM apresentaram o valor médio do IMC 52,63 (39,6 – 76,4)kg/m² no pré-operatório e 34,9 (26,7 – 55,9)kg/m² no pós, e a perda do excesso de peso foi de 35,3% ou média de 45,6kg. Também, ocorreu a presença 14% de obesos metabólicos saudáveis, pois não apresentavam SM no pré-operatório. Estes pacientes apresentavam um IMC médio de 54,9 (38,7 – 72,7)kg/m² no pré-operatório e 35,3 (26,8 – 43,3)kg/m² no pós, e a perda do excesso de peso foi de 41,2% ou média de 47,3kg.

Tabela 22 – Variações das principais características pré-operatórias dos pacientes que reverteram a SM comparados aos que não reverteram.

Variações (pré- pós operatório)	Reverteram a SM	Não Reverteram a SM	P - valor
Número Pacientes (%)	57 (61,3)	19 (20,3)	-
Δ IMC (kg/m²)	30,4 (±7,56)	32,8 (±7,62)	0,850
Δ Glicemia (mg/dL)	-38,96 (±27,18)	-15,26 (±44,80)	0,028
Δ Trigliceridemia (mg/dL)	29,2 (±36,80)	17,7 (±36,57)	0,300
Δ HDL-C (mg/dL)	-31,5 (±34,00)	-11,7 (±17,70)	0,090
Δ Hipertensão Arterial Inicial			
Sistólica (mmHg)	9,4 (±25,20)	8,6 (±18,88)	0,890
Diastólica (mmHg)	10 (±17,19)	6,4 (±20,06)	0,000

* Dos 93 pacientes, 13 nunca apresentaram SM e 4 passaram a ter após a operação.

Teste Man – Whitney.

Como previamente foram encontradas algumas diferenças na distribuição alélica e genotípica entre os indivíduos que apresentavam ou não a SM no período pré-operatório, a próxima meta foi investigar uma possível influência dos alelos e genótipos na reversão da SM, entretanto não, foi observada nenhuma relação entre estes (**TAB. 23**).

Tabela 23 – Classificação alélica e genotípica daqueles que reverteram e os que não reverteram a SM.

	REVERTERAM	NÃO REVERTERAM	P - valor
Alelo	% (n)	% (n)	
ε2	8,7% (10)	5,3% (2)	0,07
ε3	86% (98)	81,6% (31)	0,60
ε4	5,3% (6)	13,1% (5)	0,14
Total	100% (114)	100% (38)	
Genótipos			
ε2ε3	16% (9)	10,5% (2)	0,72
ε3ε3	75% (42)	68,4% (13)	0,56
ε3ε4+ ε4ε4	8,9% (5)	16,1% (4)	0,22
Total	100% (56)	100% (19)	

Teste Exato de Fisher.

Para análise de genótipos exclui-se o paciente portador do genótipo ε2ε4, devido os presentes alelos terem efeitos opostos.

Dos 93 pacientes avaliados, apenas 20,4% (19) não reverteram a SM e quatro pacientes que não apresentavam previamente passaram a ter **(TAB. 24)**. Os pacientes que passaram a ter a SM após a cirurgia bariátrica apresentavam IMC pré-operatório 52,7 (44,6 - 60) kg/m² e pós-operatório 35,6 (26,7 - 47,2) kg/m²; glicemia inicial 92 (85 - 96) e final 82 (76 - 94) mg/dL, ou seja dentro do limite; e HDL-C pré-operatório 55,8 (53 - 62) mg/dL e pós-operatório 53,7 (47 - 65) mg/dL; TG pré-operatório 115 (92 - 143) mg/dL e pós-operatório 168 (154 - 178) mg/dL e pressão arterial sistólica 132,5 (110 – 170) e diastólica 82,5 (70 – 90) pré-operatório; sistólica 127,5 (110 – 140) e diastólica 85 (70 – 100) no pós-operatório, respectivamente.

Tabela 24 – Situação da SM após a cirurgia bariátrica

Ocorrência	% (n)
Prevalência	20,4% (19)
Reverteram	61,3% (57)
Nunca apresentaram	14% (13)
Incidência	4,3% (4)

Após análise multivariada de regressão logística envolvendo como variáveis independentes níveis de triglicérides, glicemia, HDL-C, pressão arterial no pré (**TAB. 25**) e pós-operatório (**TAB. 26**). No período pré-operatório, a glicemia ($p < 0.05$; OR 1.142), e a pressão arterial diastólica ($p < 0.05$; OR 1.259), tiveram associação com a presença da SM (**TAB. 25**). Já no período pós-operatório, os níveis de TG ($p < 0.05$; OR 1.048) e de pressão arterial sistólica ($p < 0.05$; OR 1.094), que foram associadas com a presença e com a ausência de HDL-C ($p < 0.05$; OR 0.085, **TAB. 26**).

Tabela 25 – Regressão logística multivariada para a SM no pré-operatório.

	Odds Ratio	p	Intervalo de Confiança
Glicose	1,142	0,01	1,022 - 1,276
Pressão Arterial Diastólica	1,259	0,04	1,003 - 1,581

Tabela 26 – Regressão logística multivariada para a SM no pós-operatório.

	Odds Ratio	p	Intervalo de Confiança
TG	1,048	0,00	1,022 - 1,014
HDL-C	0,875	0,00	0,806 - 0,949
Pressão Arterial Sistólica	1,094	0,00	1,027 - 1,166

5 – DISCUSSÃO

Dos pacientes avaliados, a maior parte era constituída de mulheres, o que é condizente com os resultados da literatura. Isto porque, estas, devido a fatores biológicos, ambientais e culturais, bem como alterações hormonais na gravidez e na menopausa, são mais susceptíveis à obesidade (FLEGAL *et al.*, 2003; AZARBAD *et al.*, 2010). Porém, quando os subgrupos de indivíduos masculinos e femininos foram analisados separadamente, apenas o IMC dos homens foi maior, sendo os demais fatores, incluindo a distribuição alélica, semelhante entre os dois sexos. E como o grupo mostrou-se homogêneo, as análises foram realizadas, incluindo homens e mulheres no mesmo grupo.

A incidência da obesidade, no Brasil, continua aumentando e há estimativa de que 3,7 milhões de pessoas tenham obesidade grave, o que representa 3% da população (MONTEIRO *et al.*, 2000). Este distúrbio está relacionado com a presença da SM e a prevalência desta última, verificada no presente trabalho, foi de 78,9% (116/147 pacientes avaliados no pré-operatório) e 81,7% (76/93 pacientes avaliados no pré e pós-operatório). Sabe-se que a incidência da SM em pacientes obesos graves, normalmente é superior a 50%. Alguns trabalhos realizados com esse público encontraram uma prevalência de SM de 53,4% (GRACIA-SOLANAS *et al.*, 2011), 78,9% (SORVERINI *et al.*, 2010), e 87% (BATSIS *et al.*, 2008).

Por serem fatores relacionados ao diagnóstico da síndrome, as concentrações de glicose, e TG foram significativamente maiores naqueles com SM, ao passo que as de HDL-C foram menores. Nota-se que o IMC (utilizado como um dos fatores diagnósticos em substituição à circunferência da cintura) e os níveis de pressão diastólica e sistólica foram semelhantes entre os grupos, mesmo após a exclusão dos que utilizavam medicamentos. Estes resultados sugerem que a glicemia, HDL-C e TG podem ser melhores parâmetros para distinguir os pacientes com SM, dos obesos metabolicamente saudáveis. Ademais, como os níveis de LDL-C circulantes também não refletiram a presença da SM, isto demonstra a falta de associação entre este importante componente da doença isquêmica com a SM.

Cerca de 21% dos 147 pacientes avaliados no pré-operatório não apresentavam SM, mas, entretanto, apresentavam alguma comorbidade ou fatores relacionados com a síndrome, como HAS (61,3%), dislipidemias (22,6%) e DM2 (19,4%). Embora a circunferência da cintura ou o IMC aumentado fossem ocorrentes

em todos eles, a maioria apresentava apenas dois fatores da SM e são necessários três para o diagnóstico e sabe-se que nem todo obeso necessariamente apresenta a SM, pois a constituição do tecido visceral tem ação direta sobre isto (O'CONNELL *et al.*, 2010; 2011). Porém, estes pacientes mereciam acompanhamento constante, para evitar o surgimento dela.

A cirurgia bariátrica, nestes casos, é considerada um tratamento eficiente para a obesidade grave e suas principais comorbidades, incluindo a SM. O procedimento é também eficaz na perda do excesso de peso e na manutenção do peso nos primeiros cinco anos após a operação (NUGENT *et al.*, 2008; VALEZI *et al.*, 2010), pois foi possível verificar nos pacientes a ele submetidos, a melhora de todos os parâmetros antropométricos e bioquímicos, embora isso não tenha ocorrido nos níveis pressóricos (sistólica e diastólica). A intervenção cirúrgica, como se mostrou eficiente para reverter a SM, passou a ser sugerida para aqueles pacientes que a possuem e são resistentes aos tratamentos convencionais. Após a operação, a prevalência da SM diminuiu de 87% para 29%. Já em pacientes que não operaram, a redução foi menor: de 85% para 75% resolução que está relacionada com a perda de peso (BATSIS *et al.*, 2008).

Cabe ressaltar que a cirurgia bariátrica em Y de Roux é a que possui menor risco de complicações no pós-operatório, pois dos 93 pacientes que foram submetidos a ela, 81,7% apresentaram SM no pré-operatório e, após um a dois anos de operação, período em que ocorre a estabilização do peso e das variáveis metabólicas (TRAKKHTENBROIT *et al.*, 2009), esse número foi reduzido para 24,7% (23 indivíduos). E, embora após cinco anos da operação possa haver a re aquisição de peso, isso não ocorreu com os quatro pacientes que passaram a ter a SM.

A média da perda de excesso de peso nos indivíduos deste estudo foi de 60%, o que demonstra que a meta de 50% para se considerar o sucesso do procedimento cirúrgico foi atingido (JACOBS *et al.*, 2011). Em outro trabalho realizado com 134 pacientes acompanhados, a perda do excesso de peso foi $66 \pm 11,8\%$ no primeiro ano, $66,8 \pm 9,7\%$ no segundo ano e $61 \pm 11,7\%$, ou seja, a redução do peso ocorre nos dois primeiros anos e, nos anos subsequentes, ela tende a reduzir (VALEZI *et al.*, 2010).

O IMC médio no pré-operatório era 54kg/m^2 e passou a ser 36kg/m^2 no pós-operatório. Com isso houve a melhora de praticamente todas as variáveis relacionadas ao risco de doença cardiovascular e a presença da SM, exceto dos níveis pressóricos. Já CHANG *et al.* (2010) verificaram, no primeiro ano que o IMC de 42,3

kg/m² passou para 28,4 kg/m², traduzindo uma redução de 80,3% do excesso de IMC. Houve melhora das principais alterações relacionadas à obesidade como: hipertensão, esteatose hepática e refluxo gastroesofágico, embora o mesmo não tenha ocorrido com o diabetes. Além disso, a operação conferiu excelentes resultados na qualidade de vida das pessoas aos três, seis meses e um ano. Em outro estudo realizado com 286 pacientes, pôde-se observar que, após um ano, eles apresentaram as seguintes alterações: circunferência da cintura pré-operatório 139±20,4cm e no pós-operatório 90±15,7cm; o IMC de 48,7±9,4kg/m² evoluiu para 36,4±9,1kg/m², níveis de TG de 170,0±100,4mg/dL para 104,3±42,5mg/dL e, finalmente, a glicemia de 113.3±45,9mg/dL passou para 93,3±26.4mg/dL (NUGENT *et al.*, 2008).

A cirurgia bariátrica mostrou-se eficaz na reversão do DM2, que ocorreu em 87,1% dos pacientes e, também, o IMC médio pré-operatório, que era 39,7kg/m², foi reduzido para 27,0 e 26,1kg/m² em um e dois anos, respectivamente. A média da perda de peso em um ano foi de 30% para IMC até 40kg/m² e 35% para IMC >45kg/m². A redução do IMC foi 8,6 para aqueles pacientes com IMC < 35 - 40kg/m², 12,4 no grupo IMC (35 - 45kg/m²) e 17,9% naqueles com IMC > 45 - 40kg/m². Um ano após a operação, os níveis glicêmicos retornaram aos valores normais em 89,5% dos pacientes com DM2 e IMC < 35kg/m² e 98,5% para aqueles com IMC > 35kg/m² (LEE *et al.*, 2008).

A perda de peso está associada ao aumento dos níveis da adiponectina e possui propriedades antidiabéticas por estar relacionada ao aumento da sensibilidade à insulina, à redução da produção hepática de glicose, aos menores depósitos hepáticos de TG e ao aumento da oxidação de glicose e ácidos graxos pelo músculo esquelético. Ela tem, ainda, propriedades antiaterogênicas, pois está relacionada à redução da expressão de moléculas de adesão, à adesão de monócitos aos endotélio, a menor formação de células espumosas, e ao decréscimo da proliferação e migração de células musculares lisas (YANG *et al.*, 2001; ESPOSITO *et al.*, 2003; DESPRÉS, 2007).

Outro aspecto que deve ser considerado é o tipo de procedimento cirúrgico. O bypass gástrico teve melhor resultado na resolução do DM2 com LVBG e LAGB, pois após um ano de operação, a perda do excesso de peso foi de 62% e o IMC no pré-operatório, que era 41,7kg/m² passou a ser 29,8kg/m² (LEE *et al.*, 2009). Após um ano da intervenção cirúrgica, a técnica LRYGBP foi mais efetiva na resolução da SM que LSG (IANNELLI *et al.*, 2011). Isto porque a perda do excesso de peso foi 78,8% e houve reversão de 72,2% da hipertensão, 66,6% do diabetes, 100% da apnéia

do sono e melhora de 100% da atrite em 75 dos pacientes submetidos à operação LRYGB (LEYBA *et al.*, 2011).

Observa-se que, após um a dois anos da operação, há importante perda do excesso de peso, e melhora, das principais variáveis metabólicas e físicas, havendo, com isso, uma redução do risco de desenvolvimento de DCV. Por outro lado, os pacientes, em sua grande maioria, ainda continuam com o IMC de obesidade I ou II. E, como se sabe que o impacto negativo da obesidade na qualidade de vida dos pacientes é detectado a partir do IMC > 32kg/m²; ocorrem prejuízos em várias questões como: estado psicológico, bem estar geral, capacidade física, empregabilidade, atividade sexual e social (CHANG *et al.*, 2010). Daí a importância da adesão do paciente ao acompanhamento no pós-operatório, para minimizar estes aspectos, além de possíveis deficiências nutricionais.

Além da obesidade, os pacientes podem ter fatores genéticos que os tornam mais propensos ao desenvolvimento da SM, ou ainda aumentarem o risco do desenvolvimento de DCV. É dentre estes fatores que se encontra o polimorfismo da Apo E. Este é o primeiro trabalho que avalia esse polimorfismo em pacientes com obesidade grave e os resultados sugerem que as isoformas estão relacionadas, não só com a obesidade extrema em si, como também, com a presença da SM.

Isto porque, a distribuição dos alelos da Apo E, obtida em trabalhos do estado de origem destes pacientes acompanha a descrita em outros países ou seja, após $\epsilon 3$, o alelo $\epsilon 4$ é o mais prevalente, seguido pelo $\epsilon 2$ (LANA *et al.*, 2007; FUZIKAWA *et al.*, 2008). Esta distribuição também foi mantida em um estudo que analisou 72 obesos com uma prevalência de 13,1% do alelo $\epsilon 4$ (KOLOVOU *et al.*, 2009).

Como já citado, foram avaliados 93 pacientes no pré e pós-operatório e 147, apenas no período pré-operatório. Notou-se que aqueles sem SM seguiam a distribuição da população geral, ou seja, nos quais há maior frequência do alelo $\epsilon 4$. Este fato sugere um comportamento mais semelhante à população sadia, o que é confirmado pela distribuição genotípica, os genótipos $\epsilon 3\epsilon 4$ + $\epsilon 4\epsilon 4$ são 2,5 mais prevalentes naqueles sem SM, enquanto que o genótipo $\epsilon 2\epsilon 3$ é duas vezes mais frequente naqueles com a síndrome. Estes dados sugeriram que o alelo $\epsilon 4$, além de ser menos frequente em obesos grau III, quando presentes, relacionam-se menos às complicações da obesidade. Contudo, um estudo com animais com obesidade induzida pela dieta, nos quais os genes de apo E foram substituídos por $\epsilon 3\epsilon 3$ ou $\epsilon 4\epsilon 4$ (CHO *et al.*, 2009) mostrou que aqueles portadores de $\epsilon 4\epsilon 4$ tiveram um ganho de peso e de gordura visceral menor que os animais $\epsilon 3\epsilon 3$. Entretanto, animais $\epsilon 4\epsilon 4$ apresentaram

sensibilidade à glicose diminuída e maior área de adipócitos. Assim, nós sugerimos que, por se tratar de uma população com nível extremo de obesidade, é possível que o fato de os indivíduos $\epsilon 4$ apresentarem intolerância à glicose tenha sido menos relevante, pela presença da lipotoxicidade do excesso de peso e triglicerídeos visto em todos os pacientes.

Em nosso grupo, houve discreta inversão desta distribuição, sendo a frequência de $\epsilon 2$ modestamente maior que a de $\epsilon 4$, quando se avaliaram os 147 pacientes. Entretanto, após considerar apenas os 93 pacientes que completaram um ano após a intervenção cirúrgica (cerca de 2/3 do grupo total) verificou-se que esta diferença não apareceu. Os pacientes foram liberados para a operação, baseados em vários fatores que incluem não só a gravidade das comorbidades, mas também, fatores psicológicos e logísticos do hospital. Pode-se supor que, por casualidade, mais pacientes com alelo $\epsilon 4$ foram operados, o que reduziu o número destes nesse subgrupo. Porém, pode-se também supor que, como mais pacientes com alelo $\epsilon 4$ estavam livres de SM, estes tiveram condições cirúrgicas mais favoráveis que aqueles com o alelo $\epsilon 3$, que foram sendo operados preferencialmente compondo o grupo com um ou dois anos de operação.

Além da contribuição da obesidade com a presença da SM, o alelo $\epsilon 2$ apresentou relação positiva com os níveis de TG, uma vez que no período pós-operatório os pacientes apresentaram maiores concentrações. O efeito protetor do alelo $\epsilon 2$ na doença aterosclerótica está normalmente associado às baixas concentrações de LDL-C (BRAECKMAN *et al.*, 1996; IKEWAKI *et al.*, 2002; KOCH *et al.*, 2008). Porém este mesmo alelo, quando em homozigose, associa-se à hipertrigliceridemia por aumento de IDL (MURDOCH *et al.*, 2007) devido à menor afinidade do alelo $\epsilon 2$ aos receptores hepáticos de remanescentes (receptor E). Talvez, por se tratarem de indivíduos com obesidade extrema e alta ingestão energética, a presença de $\epsilon 2$, mesmo em heterozigose, poderia propiciar a hipertrigliceridemia, importante fator na etiologia da SM. Sabe-se, pela teoria da lipotoxicidade, que o excesso de ácidos graxos circulantes desencadeia várias das alterações vistas na SM, incluindo a resistência à insulina que, por sua vez, aumenta a hipertrigliceridemia e reduz os níveis de HDL-C. E, embora a hipertrigliceridemia estivesse presente em 45% dos pacientes $\epsilon 2$ e em apenas 28% dos portadores de $\epsilon 4$, estas diferenças não foram estatisticamente significante. O alelo $\epsilon 4$ está relacionado com o risco para DCV (VOLCIK *et al.*, 2006; TOPIC *et al.*, 2008; GRANT, 2010; FALLAH *et al.*, 2011), enquanto outros estudos não encontraram qualquer associação (ANOOP *et al.*, 2010).

Após os ajustes por idade e sexo, a taxa de risco para doença arterial coronariana foi de 0,88 (95% intervalo, 0,77 - 0,99) para os portadores $\epsilon 2$ e 1,09 (1,00 - 1,19) e para aqueles com $\epsilon 4$, em comparação aos homozigotos de $\epsilon 3$. Esses valores sofreram alteração após ajuste das variáveis de LDL-C e passaram para 0,97 (0,85-1,10) e 1,06 (0,97-1,15), respectivamente. Conclui-se, assim, que a Apo E pode estar relacionada à DAC por meio de fatores além da LDL-C: HDL-C (WARD *et al.*, 2009), embora o alelo $\epsilon 4$ tenha sido relacionado com baixos níveis de proteína C-reativa (HUBACEK *et al.*, 2010).

A presença da Apo E2 ou Apo E4 foi associada ao maior risco de DCV para os homens, que participaram do estudo de Framingham (LAHOZ *et al.*, 2001). A alta afinidade de apoE4 ao LDL-CR aumenta a captação de VLDL-C pelos hepatócitos (ALTENBURG *et al.*, 2008), principalmente quando em homozigose. Isto pode explicar, em parte, as variações das lipoproteínas VLDL-C e LDL-C, levando à maior propensão para a aterosclerose (KNOUFF *et al.*, 1999; MAMOTE *et al.*, 1999). Em meta-análise foi verificado que o alelo $\epsilon 2$ relacionou-se com níveis mais elevados de IMC, glicemia e triglicérides, em comparação com $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$ (ANTHOPOULOS *et al.*, 2010).

A relação dos alelos com a intolerância à glicose não é evidente. Alguns estudos, relacionam o alelo $\epsilon 4$ com resistência à insulina e ou frequência de hiperglicemia, principalmente entre os homens (ELOSUA *et al.*, 2003). Porém, um estudo mais recente não encontrou nenhuma associação entre alteração na homeostase da glicose e o alelo $\epsilon 4$ (OLIVIERI *et al.*, 2007). Ragona (2012) e colaboradores não encontraram associação da isoforma Apo E4 com resistência à insulina, IMC, idades e nem marcadores inflamatórios em relação à isoforma Apo E3 em homozigose. Além desses, o estudo de *Framingham Offspring Study* mostrou que as frequências alélicas e distribuição das isoformas de Apo E permaneceram constantes à medida que se aumentava os quartis de HOMA-IR (MEIGS *et al.*, 2000).

Um estudo examinando as interações do alelo $\epsilon 4$ com obesidade e diabetes em 465 portadores de Doença de Alzheimer mostrou que tanto DM2 quanto obesidade e sobrepeso eram menos comuns naqueles com o alelo $\epsilon 4$ (SOUZA *et al.*, 1998; PROFENNO *et al.*, 2008). Em outro estudo, foi verificada associação entre a prevalência da SM e APOE, ocorreu aumento do número de componentes SM em homens idosos na população chinesa, porém, o mesmo não foi verificado nas mulheres. Os autores sugerem que o sexo modifica o efeito da ApoE sobre os fatores de risco cardiometabólico por meio de alterações hormonais (TAO *et al.*, 2011).

Seria esperado que o efeito protetor do alelo $\epsilon 4$ em relação ao $\epsilon 2$ fosse relacionado ao metabolismo lipídico, pois indivíduos que carregam o alelo $\epsilon 4$ apresentam maior eficiência na remoção de triglicérides circulantes (KOLOVOU *et al.*, 2009). Porém, nossos resultados mostram que a hipertensão arterial, e não a hipertrigliceridemia, foi o fator relacionado à SM, menos frequente nos pacientes com $\epsilon 4$. A relação de $\epsilon 4$ e hipertensão não é bem estabelecida na literatura, já que estudos mostraram relação entre esse alelo e níveis maiores da pressão arterial (PROFENNO *et al.*, 2008) ou nenhuma relação entre eles (FUZIKAWA *et al.*, 2008). Nossos estudos estão de acordo com os publicados por (CHO *et al.*, 2008), que mostram o alelo $\epsilon 4$ relacionando-se com menores níveis de pressão arterial em indivíduos obesos e sobrepesados. À semelhança do nosso estudo, outros parâmetros envolvidos na SM como HDL-C, trigliceridemia, circunferência da cintura não foram diferentes entre os alelos.

6 – CONCLUSÃO

A cirurgia bariátrica é, portanto, considerada um tratamento eficiente para a obesidade grave e suas principais comorbidades, assim como a SM que pode sofrer influência do polimorfismo da Apo E. Esta informação genotípica pode identificar indivíduos com risco aumentado de eventos cardiovasculares e, a partir disso, é possível buscar estratégias de tratamento mais adequadas para minimizar as possíveis intercorrências relacionadas ao surgimento de doenças cardiovasculares no pré e pós-operatório.

Conclui-se que, o polimorfismo de apo E apresenta distribuição diferente em pacientes obesos extremos em relação à população geral, sendo o alelo $\epsilon 2$ mais frequente que o alelo $\epsilon 4$. O alelo $\epsilon 4$ foi associado ao melhor estado metabólico, como sugerido pela menor frequência da SM e hipertensão nos portadores de $\epsilon 4$.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALLAIN, C. C.; POON, L. S.; CHAN, C. S; RICHAMOND, W.; FU, P. C. Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clinic Chemistry*, v. 20, p. 470-475, 1974.
- AGUILAR, C. A.; TALAVERA, G.; ORDOVAS, J. M.; BARRIGUETE, J. A.; GUILLÉN, L. E.; LECO, M. E.; BOTET, P. J.; BARRANCO, J. G.; PÉREZ, F. J. G.; RULL, J. A. The apolipoprotein E4 allele is not associated with an abnormal lipid profile in a Native American population following its traditional lifestyle. *Atherosclerosis*, v. 142, p. 109-414, 1999.
- AIZAWA, Y.; KAMINURA, N.; WATANABE, H.; AIZAWA, Y.; MAKIYAMA, Y.; USUDA, Y.; WATANABE, T.; KURASHINA, Y. Cardiovascular risk factors are really linked in the metabolic syndrome: This phenomenon suggests clustering rather than coincidence. *International Journal of Cardiology*, v.109. p. 213-218, 2006.
- AKANJI, A.; SURESH, C. G.; FATANIA, H. R.; AL-RADWAN, R.; ZUBAID, M. Association of apolipoprotein E polymorphism with low-density lipoprotein size and subfraction profiles in Arab patients with coronary heart disease. *Metabolism Clinical and Experimental*, v. 56, p. 484-490, 2007.
- ALBERTI, G. Introduction to the Metabolic Syndrome. *Europe Heart Journal*, v. 7, p.D3-D5, 2005.
- ALLAIN, C. C.; POON, L. S.; CHAN, C. S; RICHAMOND, W.; FU, P. C. Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clinic Chemistry*, v. 20, p. 470-475, 1974.
- ALTENGURG, M.; ARBONES-MAINAR, J.; JOHNSON, L.; WILDER, J.; MAEDA, N. Human LDL-C receptor enhances sequestration of ApoE4 and VLDL-C remnants on the surface of hepatocytes but not their internalization in mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, v. 28, p.1104-10, 2008.

- ALVAREZ-LEITE, J. I. Nutrient deficiências secundárias à cirurgia bariátrica. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, v. 7, p.1-7, 2004.
- ALVAREZ-LEITE, J. Lipoproteínas e transporte de lipídeos no organismo. In: VIEIRA, E. C./ ALVAREZ-LEITE, J. I.; GOMES, M. V.; FIGUEIREDO, E. A *Química Fisiológica*, Rio de Janeiro: Atheneu, 1995, p. 17-31.
- ANOOP, S.; MISRA, A.; MEENA, K.; LUTHRA, K. Apolipoprotein E polymorphism in cerebrovascular & coronary heart diseases. *Indian Journal Medicine Research*, v. 132, p. 363-78, 2010.
- ANTHOPOULOS, P. G.; HAMODRAKAS, S. J.; BAGOS, P. G. Apolipoprotein E polymorphisms and type 2 diabetes: A meta-analysis of 30 studies including 5423 cases and 8197 controls. *Molecular Genetics and Metabolism*, v. 100, p.283-291, 2010.
- AULER, J. J. O. C.; GIANNINI, C. G.; SARAGIOTTO, D. F. Desafios no manuseio perioperatório de pacientes obesos mórbidos: como prevenir complicações. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, v.53, p. 227-235, 2003.
- AZARBAD, L.; GONDER-FREDERICK, L. Obesity in women. *Psychiatric Clinics of North America*, v. 33, p. 423-440, 2010.
- BATSI, J. A.; ROMERO-CORRAL, A.; COLLAZO-CLAVELL, M. L.; SARR, M. G.; SOMERS, V. K.; LOPEZ-JIMENEZ, F. Effect of bariatric surgery on the metabolic syndrome: a population-based, long-term controlled study. *Mayo Clinic Proceedings*, v. 83, p. 897-906, 2008.
- BEDNARSKA-MAKARUK, M.; RODO, M.; GRABN, A.; LOJKOWSKA, W.; BOCHYNSKA, A.; RYGLEWICZ, D.; WEHR, H. Antibodies against oxidized LDL-C and apolipoprotein E polymorphism in demented patients. *Journal of the Neurological Sciences*, v. 283, p. 137-138, 2009.

- BIANCHI, C.; MICCOLI, R.; BONADONNA, R. C.; GIORGINO, F.; FRONTONI, S.; FALIOIA, E.; MARCHESINI, G.; DOLCI, M. A.; ALVIGGI, L.; GNASSO, A.; CONSOLI, A.; CAVALOT, F.; CAVALLO, M. G.; LOENTTI, F.; GIACCARI, A.; PRATO, S. D. Metabolic syndrome in subjects as high risk for type 2 diabetes: the genetic, physiopathology and evolution of type 2 diabetes (GENFIEV) study. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*, v. 21. p. 699-705, 2011.
- BJORNTORP, P. The associations between obesity, adipose tissue distribution and disease. *Acta Medica Scandinavica*, v. 723, p. 121-134, 1998.
- BOARDLEY, D.; POBOCIK, R. Obesity on the rise. Primary Care: *Clinics in Office Practice*, v.36, p. 243-255, 2009.
- BOOTH, K. M.; PINKSTON, M. M.; POSTON, W. S. C. Obesity and the built environment. *Journal American Dietetic Association*, v. 105, p.s110-s117, 2005.
- BORGES, R. L.; RIBEIRO-FILHO, F. F.; CARVALHO, K. M. B.; ZANELLA, M. T. Impacto da perda de peso nas adipocitocinas, na proteína C-reativa e na sensibilidade à insulina em mulheres hipertensas com obesidade central. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 89, p. 409-14, 2007.
- BRANDÃO, A. C.; PINHEIRO, S. P. J.; PINHEL, M. A.; ANACLETO, A. M.; GODOY, J. M. P.; GODOY, M. F.; SANTOS, J. E.; SOUZA, D. R. S. Polimorfismo genético da apolipoproteína E na doença arterial periférica. *Jornal Vascular Brasileiro*, v. 3, p 317-322, 2004.
- BRAECKAN, L.; DE BACQUER, D.; ROSSENEU, M.; DE BACKER, G. Apolipoprotein E polymorphism in middle-aged Belgian men: phenotype distribution and relation to serum lipids and lipoproteins. *Atherosclerosis*, v. 20, p. 67-73, 1996.
- BRISSON, P. P.; SANTURE, M.; BLACKBUM, P.; BERGERON, J.; VOHL, M. C.; DESPRES, J. P. ; GAUDET, D. Apolipoprotein E and lipoprotein lipase gene polymorphisms interaction on the atherogenic combined expression of hypertriglyceridemia and hyperapobetalipoproteinemia phenotypes. *Journal of Endocrinological Investigation*, v.7, p. 551-7, 2007.

BROUDEAU, D. A.; SCHEER, W. D.; MALCOM, G. T.; MULVAD, G.; PEDERSEN, H. S.; BROUNDEAU, D. A.; SCHEER, W. D.; MALCOM, G. T.; MULVAD, G.; PEDERSEN, H. S.; JUL, E. Apolipoprotein E and atherosclerosis in Greenland Inuit. *Atherosclerosis*, v. 145, p.207-219, 1999.

BU, G. Apolipoprotein E and its receptors in Alzheimer`s disease: pathways, pathogenesis and therapy. *Nature*, v. 10, p. 333-44, 2009.

BUCHWALD, H.; BUCHWALD, J. N. Evolution of operative prodecures for the management of morbid obesity 1950 - 2000. *Obesity Surgery*, v. 12, p. 705-17, 2002.

BURMAN, D.; MENTE, A.; HEGLE, R. A. ; ISLAM, S. ; YUSUF, S. ; ANAND, S. S. Relationship of the Apo E polymorphism to plasma lipid traits among South Asians, Chinese, and Europeans living in Canada. *Atherosclerosis*, v. 203, p.192-200, 2009.

CAGLAYAN, E.; BLASCHEKE, F.; TAKATA, Y.; HSUEH, W. A. Metabolic syndrome-interdependence of the cardiovascular and metabolic pathways. *Current Opinion in Pharmacology*, v. 5, p. 1-8, 2005.

CAPELLA, J. F.; CAPELLA, R. F. An assessment of vertical banded gastroplasty-Roux-en-Y gastric bypass for the treatment of morbid obesity. *The American Journal of Surgery*, v. 183, p. 117-23, 2002.

CAPELLA, R. F.; CAPELLA, J. F.; MANDAC, H.; NATH, P. Vertical banded gastroplasty-gastric bypass: preliminary report, *Obesity Surgery*, v. 1, p. 389-95, 1991.

CARDONA, F.; MORCILLO, S.; MARIN, M. G.; TINAHONES, F. J. The apolipoprotein E genotype postprandial hypertiglyceridemia in patients with the metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 90, p. 2972-75, 2005.

- CERCATO, C.; MANCINI, M. C.; ARGUELHO, A. M. C.; PASSOS, V. Q.; VILLARES, S. M. F.; HALPEN. Hipertensão arterial, diabetes melito e dislipidemia de acordo com o índice de massa corpórea: estudo em uma população brasileira. *Revista do Hospital das Clínicas*, v. 59, p. 113-18, 2004.
- CHANG, C. Y.; HUANG, C. K.; CHANG, Y. Y.; TAI, C. M.; LIN, J. T.; WANG, J. D. Prospective study of health-related quality of life after Roux-en-y surgery for morbid obesity. *British Journal of Surgery*, v. 97, p. 1541-6, 2010.
- CHANG, C. Y.; HUNG, C. K.; CHANG, Y. Y.; TAI, C. M.; LIN, J. T.; WANG, J. D. Health-related quality of life in adult patients with morbid obesity coming for bariatric surgery. *Obesity Surgery*, v. 20, p. 1121-7, 2010.
- CHEN, L. K.; LIN, M. H.; CHEN, Z.; HWANG, S.; TSAI, S.; CHIOU, S. Metabolic characteristics and insulin resistance of impaired fasting glucose among the middle-aged and elderly Taiwanese. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 71 p.170-76, 2006.
- CLIFTON, P. M. Bariatric surgery: results in obesity and effects on metabolic parameters. *Current Opinion in Lipidology*, v. 22, p. 1-5, 2011.
- CLIFTON, P. M. Dietary treatment for obesity. *Nature Clinical Practice: Gastroenterology & Hepatology*, v. 5, p.672-81, 2008.
- CULLEN, P.; CIGNARELLA, A.; BRENNHAUSE, B.; MOHR, S.; ASSMANN, G. Phenotype-dependent differences in apolipoprotein E metabolism and in cholesterol homeostasis in human monocyte-derived macrophages. *Journal Clinical Investigation*, v. 101, p.1670-77, 1998.
- DÂMASO, A. Obesidade. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. 590p.
- DESPRÉS, J. P. Cardiovascular disease under the influence of excess visceral fat. *Critical Pathways in Cardiology*, v. 6, p.51-8, 2007.

- DESPRÉS, J. P.; LIMIEUX, I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*, v. 444, p.881-85, 2006.
- DINIZ, M. F. H. S.; DINIZ, M. T. C.; SANCHES, S. R. A.; SALGADO, P. P. C. A.; VALADÃO, M. M. A.; FREITAS, C. P.; VIEIRA, D. J. Glycemic control in diabetic patients after bariatric surgery. *Obesity Surgery*, v. 14, p.1051-55, 2004.a
- DINIZ, M. F. H. S.; DINIZ, M. T.; SANCHES, S. R.; SALGADO, P. P.; VALADÃO, M. M.; ARAUJO, F. C.; MARTINS, D. S.; ROCHA, S. A. L. Elevated serum parathormone after Roux-en-Y gastric bypass. *Obesity Surgery*, v.9, p.1222-6, 2004.b
- DINIZ, M. F. H. S.; PASSOS, V. M. A.; LINARES, D. B.; BARRETO, S. M.; ALMEIDA, S. R.; ROCHA, A. L. S.; DINIZ, M. T. C. Different criteria for assessment of Roux-en-Y gastric bypass success: does only weight matter? *Obesity Surgery*, v. 19, p.1384-92, 2009.
- DIRETRIZES brasileiras de hipertensão arterial – VI. *Revista Brasileira de Hipertensão*, v.17, n.1, 2010. 69p.
- DRECHSLER, C. W. Apolipoprotein E genotype predicts cardiovascular endpoints in dialysis patients with type diabetes mellitus. *Atherosclerosis*, v. 208, p.197-202, 2010.
- DUARTE, A. C.; CASTELLANI, F. R. *Semiologia nutricional*. São Paulo: Axcel, 2002, 115p.
- ECKEL, R. H.; GRUNDY, S. M.; ZIMMET, P. Z. The metabolic syndrome. *Lancet*, v. 365, p.1415-28, 2005.
- EHNHOLM, C.; MAHLEY, R. W.; CHAPPELL, D. A.; WEISGRABER, K. H.; LUDWIG, E.; WITZTUMT, J. L. Role of apolipoprotein E in the lipolytic conversion of a very low density lipoproteins to low density lipoproteins in type III hyperlipoproteinemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 81, p. 5566-70, 1984.

- EICHNER, J. E.; DUNN, T.; PERVEEN, G.; THOMPSON, D. M.; STEWART, K. E. Apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular disease: a Huge Review. *American Journal of Epidemiology*, v. 155, p.487-495, 2002.
- ELOSUA, R.; DEMISSIE, S.; CUPPLES, A.; MEIGS, J. B.; WILSON, P. W. F.; SCHAEFER, E. J.; CORELLA, D.; ORDOVAS, J. M. Obesity Modulates the Association among APOE Genotype, Insulin, and Glucose in Men. *Obesity Research*, v. 11, p. 1502-1508, 2003.
- ESPOSITO, K.; PONTILLO, A.; DI PALO, C.; GIUGLIANO, G.; MASELLA, M.; MARFELLA, R.; GIUGLIANO, D. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *The Journal of the American Medical Association*, v. 289, p. 1799-804, 2003.
- FALLAH, S.; SEIFI, M.; FIROOZRAI, M.; GHOHARI, L. H.; SAMADIKUCHAKSARAEI, A. S.; SAMADIRAD, B. Effect of apolipoprotein E genotypes on incidence and development of coronary stenosis in iranian patients with coronary artery disease. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, v. 25, p. 43-6, 2011.
- FANDIÑO, J.; BENCHIMOL A. K.; APPOLINARIO, J. C. Cirurgia bariátrica: aspectos clínico-cirúrgicos e psiquiátricos. *Revista Psiquiatria Clínica*, v. 26, p. 47-51, 2004.
- FANDIÑO, J.; SEGAL, A. Indicações e contra-indicações para realização das operações bariátricas. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 24, p. 68-72, 2002.
- FANTUZZI, G. Adipose tissue, adipokines, and inflataion. *Journal Allergy Clinic Immunology*, v. 118, p. 911-919, 2005.
- FERNÁNDEZ-MIRANDA, C.; ARANDA, J. L.; MARTIN, M. A.; ARENAS, J.; NÚÑEZ, V.; CÁMARA, A. G. L. Apolipoprotein E polymorphism and carotid atherosclerosis in patients with coronary disease. *International Journal of Cardiology*, v.94, p. 209-212, 2004.
- FERRANINI, E.; NATALI, A.; BELL, P.; CAVALLO-PERIN, P.; LALIC, N.; MINGRONE, G. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. European Group for the Study

of Insulin Resistance (EGIR). *Journal Clinical Investigation*, v. 100, p. 1116-73, 1997.

FLEGAL, K. M.; CARROLL, M. D.; OGDEN, C. L.; CURTIN, L. R. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *The Journal of the American Medical Association*, v.10, p. 235-41, 2010.

FLOREZ, H.; SILVA, E.; FERNANDEZ, V.; RYDER, E.; SULBARÁN, T.; CAMPOS, G.; CALMON, G.; CLAVEL, E.; CASTILHO-FLOREZ, S.; GOLDBERG, R. Prevalence and risk factors with the metabolic syndrome and dyslipidemia in White, Black, Amerindian and Mixed Hispanic in Zulia Stte, Venezuela. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v.69, p. 63-77, 2005.

FORSE, R. A.; O'BRIEN, A. Nutritional guidelines after bypass surgery. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes*, v. 7, p. 236-39, 2000.

FREIRE, R. H. *Avaliação de pacientes submetidos à derivação gástrica em Y de Roux ao longo de 10 anos: aspectos dietéticos, antropométricos, clínicos e de qualidade de vida*. Belo Horizonte: Faculdade de Farmácia da UFMG. 2009. (Dissertação, Mestrado em Ciência de Alimentos).

FRIEDMAN, J. M. Obesity in the new millennium. *Nature*, v. 404, p. 632-33, 2000.

FUZIKAWA, A. K.; PEIXOTO, S. V.; TAUFER, M.; MORIGUCHI, E. H.; LIMA-COSTA, M. F. Association of ApoE polymorphisms with prevalent hypertension in 1406 older adults: the Bambuí Health Aging Study (BHAS). *Brasilian Journal of Medical and Biological Research*, v.41, p. 89-94, 2008.

GAAL, L. F. V.; MERTENS, I. L.; BLOCK, C. E. D. Mechanisms linking obesity obesity with cardiovascular disease. *Nature*, v. 444, p. 875-80, 2006.

GAGNÉ, D. L.; PAPSAVAS, P. K.; MAALOUF, M.; URBANDT, J. E.; CAUSHAJ, P. F. Obesity surgery and malignancy: our experience after 1500 cases. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, v. 5, p. 160-64, 2009.

- GALASSI, A.; REYNOLDS, K.; HE, J. Metabolic Syndrome and Risk of Cardiovascular disease: A Meta-Analysis. *The American Journal of Medicine*, v.119, p. 812 – 19, 2006.
- GAO, J.; KATAGIRI, H.; ISHIGAKI, Y.; YAMADA, T.; OGIHARA, T.; IMAI, J.; UNO, K.; HASEGWA, Y.; KANZAKI, M.; YAMAMOTO, T. T.; ISHIBASHI, S.; OKA, Y. Involvement of apolipoprotein E in excess fat accumulation and insulin resistance. *Diabetes*, v.56, p. 24-33, 2007.
- GARCIA, A. M. La apolipoproteína E; el polimorfismo genético y su relación con los cambios metabólicos, los hábitos alimenticios y el origen étnico. *Revista Colombiana de Cardiología*, v.10, p. 189-93, 2003.
- GARRIDO, A. B. J. Cirurgia da obesidade. São Paulo: Atheneu, 2003, 327p.
- GELONEZE, B.; PAREJA, J. C. Cirurgia bariátrica cura a SM? *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v.50, p. 400-407. 2006.
- GHISELLI, G.; SCHAEFER, E. J.; ZECH, L. A.; GREGG, R. E.; BREWER, H. B. J. Increased prevalence of apolipoprotein E4 in type V hiperlipoproteinemia. *The Journal of Clinical Investigation*, v. 70, p. 474-77, 1982.
- GIRMAN, C. J.; RHODES, H. T.; MERCURI, M.; PYORALA, K.; KJEKSHUS, J.; PEDERSEN, T. R.; GOTTO B. A, J.; CLEARFIELD M. The 4S Group and AFCAPS/TextCAPS Research Group. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian simvastatin survival study (4S) and the air force/Texas coronary atherosclerosis prevention study (AFCAPS/TextCAPS). *American Journal Cardiology*, v. 93, p.136-41, 2004.
- GOLDFINE, A. B.; SHOELSON, S. E.; AGUIRRE, V. Treating diabetes with bariatric surgery. *Nature*, v.15, p. 616-617, 2009.
- GOPAUL, N. K.; MANRAJ, M. D.; HÉBÉ, A.; YAN, S. L. K.; JOHNSTON, A.; CARRIER, M. J.; ANGGARD, E. E. Oxidative stress could precede endothelial dysfunction

and insulin resistance in Indian Mauritians with impaired glucose metabolism. *Diabetologia*, v. 44, p. 706-12, 2001.

GORTMAKER, S. L.; MUST, A.; PETERSON, K.; COLDITZ, G. A.; DIETZ, W. H. Television viewing as a cause of increasing obesity among children in the United States, 1986-1990. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, v. 150, p. 356-62, 1996.

GRACIA-SOLANAS, J. A.; ELIA, M.; AGUILELLA, V.; RAMIREZ, J. M.; MARTÍNEZ, J.; BIELSA, M. A.; MARTÍNEZ, M. Metabolic syndrome after bariatric surgery. Results depending on the technique performed. *Obesity Surgery*, v. 21, p. 179-185, 2011.

GRANT, W. B. Prevalence of apolipoprotein E epsilon 4 allele may explain the geographical variation of coronary heart disease mortality rates in Western Europe. *European Journal Epidemiology*, v. 25, p. 667, 2010.

GREENOW, K.; PEARCE, N. J.; RAMJI, D. P. The key role of apolipoprotein E in atherosclerosis. *Journal of Molecular Medicine*, v.83, p. 329-42, 2005.

GREGG, R. E.; ZECH, L. A.; SCHAEFER, E. J.; STARK, D.; WILSON, D.; BREWER, B. J. Abnormal in vivo metabolism of apolipoprotein ϵ 4 in humans. *The Journal of Clinical Investigation*, v.78, p. 815-21, 1986.

GRUNDY, S. M.; CHAIR, M.; CLEEMAN, J. I.; CHAIR, C.; DANIELS, S. R.; DONATO, K. A.; ECKEL, R. H.; FRANKILIN, B. A.; GORDON, D. J.; KRAUSS, R. M.; SAVAGE, P. J.; SMITH, S. C.; SPERTUS, J. A.; COSTA, F. Diagnosis and management of the Metabolic Syndrome an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*, v. 112, p. 285-90, 2005.

HAA, E. C.; OOSTING, S. F.; LEFRANDT, J. D.; ENBUTTEL, B. H. R. W., SLEIJFER, D. T.; GIETEMA. The metabolic syndrome in cancer survivors. *Lancet Oncology*, v. 11, p. 193–203, 2010.

- HAKHEAM, H. A.; O'REGAN, P. J.; SAELM, A. M.; BAMEHRIZ, F. Y.; ELADLI, A. M. Impact of laparoscopic sleeve gastrectomy on iron indices: 1 year follow-up. *Obesity Surgery*, v. 11. p. 1491-6, 2009.
- HARDY, O. T.; PERUGINI, R. A.; NICOLORO, S. M.; GALLAGHER-DORVAL, K.; PURI, V.; STRAUBHAAR, J.; CZECH, M. P. Body mass index-independent inflammation in omental adipose tissue associated with insulin resistance in morbid obesity. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, v. 7, p. 60-7, 2011.
- HASLAM, D. W.; JAMES, W. P.T. Obesity. *The Lancet*, v.366, p.1197-1209, 2005.
- HAVEL, R. J.; CHO, Y.; WINDLER, E. E.; KOTITE, L.; GUO, L. S. Isoprotein specificity in the hepatic uptake of apolipoprotein E and the pathogenesis of familial dysbetalipoproteinemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 77, p. 4349-4353, 1980.
- HENSURD, D. D. Diet and obesity. *Current Opinion in Gastroenterology*, v. 20, p. 119-24, 2004.
- HIRSCHIER, V.; OESTREICHER, K.; MACCALLINI, G.; ARANDA, C. Relationship between obesity and metabolic syndrome among Argentinean elementary school children. *Clinical Biochemistry*, v.43, p. 435-441, 2010.
- HIXSON, J. E. Apolipoprotein E polymorphisms affect atherosclerosis in young males. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Arteriosclerosis Thrombosis*, v.11, p. 123-44, 1991.
- HIXSON, J.E.; VERNIER, D.T. Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with *HhaI*. *Journal of Lipid Research*, v. 31, p. 545-458, 1990.
- HOMMA, Y.; KOBAYASHI, T.; YAMAGUCHI, H.; OZAWA, H.; HOMMA, K.; ISHIWATA, K. Apolipoprotein-E phenotype and basal activity of low density lipoprotein receptor are independent of changes in plasma lipoprotein subfractions after cholesterol ingestion in Japanese subjects. *Nutrition*, v. 17, p. 310- 4, 2001.

- HU, G.; QUIAO, Q.; TUOMILEHTO, J.; BALKAU, B.; BORCH-JOHNSEN, K.; PYORALA, K. Decode Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Archives of Internal Medicine*, v. 164, p. 1066-76, 2004.
- HUANG, Z. H.; REARDON, C. A.; MAZZONE, T. Endogenous apo E expression modulates adipocytes triglicéride content and turnover. *Diabetes*, v. 55, p. 3394-402, 2006.
- HUBACEK, J. A.; PEASEY, A.; PIKHART, H.; STAVEK, P.; KUBINOVA, R.; MARMOT, M.; BOBAK, M. Apo E polymorphism and its effect on plasma C-reactive protein levels in a large general population sample. *Human Immunology*, v. 71, p. 304-8, 2010.
- IANNELLI, A.; ANTY, R.; SCHNECK, A. S.; TRAN, A.; GUGENHEIM, J. Inflammation, insulin resistance, lipid disturbances, anthropometrics, and metabolic syndrome in morbidly obese patients: a case control study comparing laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy. *Surgery*, v. 149, p. 364-70 2011.
- IBGE. Pesquisa de orçamentos familiares. Análise da disponibilidade domiciliar de alimentos e do estado nutricional no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE, 2004.
- IMAMURA, F.; JACQUES, P. F.; HERRINGTON, D.; DALLAL, G.; LICHTENSTEIN, A. H. Adherence to 2005 Dietary Guidelines for Americans is associated with a reduced progression of coronary artery atherosclerosis in women with established coronary artery disease. *American Journal Nutrition*, v. 90, p.193-201, 2009.
- ILESKOSKI, E.; JARVINE, O.; SISTO, T.; KARHUNEN, P. J.; LAIPPALA, P.; LEHTIMAKI, T. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis: association of the ϵ 4 with defects in the internal elastic lamina. *Atherosclerosis*, v. 153, p. 155-60, 2000.

- INGE, T. H.; MIYANO, G.; BEAN, J.; HELMRATH, M.; COURCOULAS, A.; HARMON, C. M.; CHEN, M. K.; WILSON, K.; DANIELS, S. R.; GARCIA, V. F.; BRANDT, M. L.; DOLAN, L. M. Reversal of type 2 diabetes mellitus and improvements in cardiovascular risk factors after surgical weight loss in adolescents. *Pediatrics*, v. 123, p. 214-22, 2009.
- INGELSSON, E.; ARNLOV, J.; LIND, L.; SUNDSTROM J. Metabolic syndrome and risk for heart failure in middle-aged men. *Heart*, v. 92, p. 1409–13, 2006.
- JACOBS, M.; GOMES, E.; ROMERO, R.; JORGE, I.; FOGEL, R.; CELAYA, C. Failed restrictive surgery: is sleeve gastrectomy a good revisional procedure? *Obesity Surgery*, v. 21, p. 157-60, 2011.
- JAUNOO, S. S.; SOUTHALL, P. J. Bariatric Surgery. *International Journal of Surgery*, v. 8, p. 86-9, 2010.
- JEPPESEN, J.; HANSEN, T. W.; RASMUSSEN, S.; IBSEN, H.; TORP-PEDERSON, C. Metabolic syndrome, low-density lipoprotein cholesterol, and risk of cardiovascular disease: A population-based study. *Atherosclerosis*, v.189, p. 369 - 74, 2006.
- JOLIVALT, C. L. M. B.; BERTRAND, P.; HERBER, R. C. Y.; SIEST, G. Differential oxidation of apolipoprotein E isoforms and interaction with phospholipids. *Free Radical Biology & Medicine*, v. 28, p.129 - 40, 2000.
- JORGENSEN, M. E.; BJERREGAARD, P.; GYNTELBERG, F.; BORCH-JOHNSEN, K. Prevalence of the metabolic syndrome among the Inuit in Greenland. A comparison between two proposed definitions. *Diabetic Medicine*, v. 21, p. 1237-42, 2004.
- JULIE, ST-PIERRE; LEMIEUX, I.; MILLER-FELIX, I.; PRU'DHOMME, D.; BERGERON, J.; GAUDET, D.; NADEAU, A; DESPRES, J.; VOHL, M. Visceral obesity and hyperinsulinemia modulate the impact of the microsomal triglyceride transfer protein -493G/T polymorphism on plasma lipoprotein levels in men, *Atherosclerosis*, v. 160, p. 317-24, 2002.

- JUNIOR, M.; CHAGAS F.; JUNIOR, W. S. S.; FILHO, N. S.; FERREIRA, P. A. M.; ARAUJO, G. F.; MANDARINO, N. R.; BARBOSA, J. B.; LAGES, J. S.; LIMA, J. R. O.; MONTEIRO, C. C. Efeito da perda ponderal induzida pela cirurgia bariátrica sobre a prevalência de síndrome metabólica. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 92, p. 452-456, 2009.
- KARLSSON, J.; SJOSTROM, L.; SULLIVAN, M. Swedish obese subjects (SOS) – an intervention study of obesity. Two-year follow-up of health-related quality of life (HRQL) and eating behavior after gastric surgery for severe obesity. *International Journal of Obesity*, v. 22, p.113-26, 1998.
- KAUMA, H.; SAVOLAINEN , M. J.; RANTALA, A. O.; LILJA, M.; KERVINEN, K.; EUMANEN, A.; Kesäniemi, Y. A. Apolipoprotein E phenotype determines the effect of alcohol on blood pressure in middle-aged men. *American Journal Hypertension*, v.11, p.1334 - 43, 1998.
- KESANIEMI, Y. A.; EHNHOLM, C.; MIETTINEN, T. A. Intestinal Cholesterol Absorption Efficiency in Man Is Related to Apoprotein E Phenotype. *Journal Clinical Investigation*, v. 578-81, 1987.
- KHWAJA, H. A.; BONANOMI, G. Bariatric surgery: techniques, outcomes and complications. *Current Anesthesia & Critical Care*, v. 21, p. 31- 8, 2010.
- KING, A. C.; CASTRO, C.; WILCOX, S.; SALLIS, J. F.; BROWNSON, R. C. Personal and environmental factors associated with physical inactivity among different racial-ethnic groups of U.S. middle-aged and older-aged women. *Health Psychology*, v. 19, p. 354 - 64, 2000.
- KIRK, E. P.; KLEIN, S. Weight loss reduces liver fat and improves hepatic and skeletal muscle insulin sensitivity in obese adolescents. *Obesity Journal*, v.17, p. 1744 - 48, 2009.
- KNOUFF, C.; HINSDALE, M. E.; MEZDOUR, H.; ALTENBURG, M. K.; WATANABE, M.; QUARFORDT, S. H.; SULLIVAN, P. M.; MAEDA, N. Apo E structure determines

- VLDL-C clearance and atherosclerosis risk in mice. *Journal Clinic Investigation*, v. 103, p. 1579 - 86, 1999.
- KOCH, T. R.; FINELLI, F. C. Postoperative metabolic and nutritional complications of bariatric surgery. *Gastroenterology Clinics of North America*, v. 1, p. 109 - 24, 2010.
- KOLOVOU, G. D.; ANAGNOSTOPOULOU, K. K. Apolipoprotein E polymorphism, age and coronary heart disease. *Ageing Research Reviews*, v. 6, p. 94-108, 2007.
- KOLOVOU, G.; DAMASKOS, D.; ANAGNOSTOPOULOU K.; COKKINOS, D. V. Apolipoprotein E Gene polymorphism and Gender. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, v. 39, p. 120-33, 2009.
- KOPELMAN, P. G. Obesity as a medical problem. *Nature*, v. 404, p. 635 - 43, 2000.
- KRAL, J. G. Surgery for obesity. *Current Opinion in Gastroenterology*, v.17, p. 154 - 61, 2001.
- KRAL, J. G.; NASLUND, E. Surgical treatment of obesity. *Nature Clinical Practice*, v. 3, p. 574-83, 2007.
- KUK, J. L.; KATZMARZYK, P. T.; NICHAMAN, M. Z.; CHURCH, T. S.; BLAIR, S. N.; ROSS, R. Visceral fat is an independent predictor of all-cause mortality in men. *Obesity*, v. 14, p. 336 - 41, 2006.
- KYPREOS, E. K.; KARAGIANNIDES, I.; FOTIADOU, E.; KARAVIA, E. A.; BRINKMEIER, M. S.; GLAKOUMI, S. M.; TAOMPANIDI, E. M. Mechanisms of obesity and related pathologies: role of apolipoprotein E in the development of obesity. *FEBS Journal*, v. 276, p. 5720 - 28, 2009.
- LAAKSO, M.; KESANIEMI, A.; I KERVINEN, K.; JAUHIAINEN, M.; PYORALA, K. Relation of coronary heart disease and apolipoprotein E phenotype patients with non-insulin dependent diabetes. *British Medical Journal*, v.303, p.1159-62, 1991.

- LAHDENPERA S.; SYVANE, M. KAHRI, J. TASKINEN, M. R. Regulation of low density lipoprotein particle size distribution in NIDDM and coronary disease: Importance of serum triglycerides. *Diabetologia*, v. 39, p. 453 - 61, 1996.
- LAHOZ, C.; SCHAEFER, E. J.; CUPPLES, A.; WILSON, P. W. F.; LEVY, D.; OSGOOD, D.; PARPOS, S.; PEDRO-BOTET, J.; DALY, J. A.; ORDOVAS, J. M. Apolipoproteina E genotype and cardiovascular disease in the Framingham Heart Study. *Atherosclerosis*, v. 154, p. 529-37, 2001.
- LAI, C. L.; LIN, R. T.; LIOU, L. M.; HSU, C. Y.; HSIEH, H. Y.; LIU, C. K. The effects of metabolic syndrome and apolipoprotein E4 on cognitive event-related potentials. *Biological Psychology*, v. 83, p. 56-61, 2010.
- LAKKA, H. M.; LAAKASONEN, D. E.; LAKKA, A. T.; NISKANEN, L. K.; KUMPUSALO, E.; TUOMELIHTO, J.; SALONEN, J. T. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *The Journal of the American Medical Association*, v. 288, p. 2709-16, 2002.
- LANA, A. M.; PENA, G. C.; FREITAS, S. N.; LIMA, A. A.; NICOLATO, R., L., C.; NASCIMENTO-NETO, R., M.; MACHADO-COELHO, G., L., L.; FREITAS, R., N. Apolipoproteina E polymorphism in Brazilian dyslipidemic individuals: Ouro Preto study. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 40, p. 49 - 56, 2007.
- LANDSBERG, L. Insulin resistance and the metabolic syndrome. *Diabetologia*, v. 48, p.1244-46, 2005.
- LARA, M. D.; KOTHARI, S. N.; SUGERMAN, H. I. Surgical Management of obesity. *Treat Endocrinol*, v. 4, p. 55-64, 2005.
- LASH, M. M.; ARMSTRONG, A. Impact of obesity on women's health. *Fertility and Sterility*, v. 91, p. 1712 - 16, 2009.

- LAVOIE, J. M.; GAUTHIER, M. S. Regulation of fat metabolism in the liver: link to non-alcoholic hepatic steatosis and impact of physical exercise. *Cellular and Molecular Life Sciences*, v. 63, p.1393-1409, 2006.
- LEE, K. S.; JANG, Y.; CHUNG, Y.; CHUNG, J. H.; OH, B. H.; HONG, C. H. Relationship between the diagnostic components of metabolic syndrome (MS) and cognition by Apo E genotype in the elderly. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, v. 50, p. 69-72, 2010.
- LEE, W. J.; CHONG, K.; LEE, Y. C.; SER, K. H.; CHEN, S. C.; CHEN, J. C.; PENG, W. P.; CHEN, C. M. Effects of obesity surgery on type 2 diabetes mellitus Asian patients. *World Journal of Surgery*, v.33. p.1895-1903, 2009.
- LEE, W. J.; HUANG, M. T.; WANG, W.; LIN, C. M.; CHEN, T. C.; LAI, I. R. Effects of obesity surgery on the metabolic syndrome. *Archives Surgery*, v. 139, p.1088-92, 2004.
- LEE, W. J.; LEE, Y. C.; SER, K. H.; CHEN, J. C.; CHEN, S. C. Improvement of insulin resistance after obesity surgery: a comparison of gastric banding and bypass procedures. *Obesity Surgery*, v. 18, p. 1119-25, 2008.
- LEE, W. J.; WANG, W.; LEE, Y. C.; HUANG, M. T.; SER, K. H.; CHEN, J. C. Effect of laparoscopic mini-gastric bypass for type 2 diabetes mellitus: comparison of BMI > 35 and < 35 kg/m². *Journal Gastrointestinal Surgery*, v. 12, p. 945-52, 2008.
- LEVANTESI, G.; MACCHIA, A.; MARFISI, R.; FRANZOSI, M.; MAGGIONI, A.; NICOLOSI, G.; SCHWEIGER, C.; TAVAZZI, L.; TOGNONI, G.; VALAGUSSA, F.; MARCHIOLI, R. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular events after myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiovascular*, v. 43, p. 277- 83, 2005.
- LEYBA, J. L.; AULESTIA, S. N.; LLOPIS, S. N. Laparoscopic Roux-en-Y gastric by-pass versus laparoscopic sleeve gastrectomy for the treatment of morbid obesity. A prospective study of 117 patients. *Obesity Surgery*, v. 21, p. 212-216, 2011.

- LI, X.; DU, Y.; DU, Y.; HUANG, X. Association of apolipoprotein E gene polymorphism with essential hypertension and its complications. *Clinical Experiments Medicine*, v. 2, p. 175 - 79, 2003.
- LIEN, L. F.; GUYTON, J. R. Metabolic syndrome. *Dermatologyc therapy*, v. 21, p. 362 - 75, 2008.
- LIU, S.; MA, J.; RIDKER, P. M.; BRESLOW, J. L.; STAMPFER, M. J. A prospective study of the association between APOE genotype and the risk of myocardial infarction among apparently healthy men. *Atherosclerosis*, v. 166, p. 323 - 29, 2003.
- LU, B.; ZHOU, J.; WARING, M. E.; PARKER, D. R.; EATON, C. B. Abdominal obesity and peripheral vascular disease in men and women: a comparison of waist-to-thigh ratio and waist circumference as measures of abdominal obesity. *Atherosclerosis*, v. 208, p. 251- 57, 2010.
- LUPPINO, F. S.; WIT, L. M.; BOUVY, P. F.; STIJNEN, T.; CUIJPERS, P.; PENNINX, B.W. J. H.; ZITMAN, F. G. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Archives Gen Psychiatry*, v. 67, p. 220 - 29, 2010.
- MAHLEY, R. W. Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science*, v. 240, p. 622 - 30, 1998.
- MAHLEY, R. W.; INNERARITY, T. L.; RALL, S. C. J.; WEISGRABER, K. H. Plasma lipoproteins: apolipoprotein structure and function. *Journal of Lipid Research*, v. 25, p.1277- 94, 1984.
- MAHLEY, R. W.; RALL, S. C. Apolipoprotein E: Far more than a lipid transport protein. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, v.01, p. 507- 37, 2000.
- MALIK, S.; WONG, N.D.; FRANKLIN, S. S.;KAMATH, T. V.; LTALIEN, G. J.; JR, P.; WILLIAMS, G. R. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary

heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation*, v. 110, p.1245 – 50, 2004.

MAMOTE, C. D. S.; STURM, M.; FOO, J. I.; BOCKXMEER, F. M. V.; TAYLOR, R. R. Comparison of the LDL-C-receptor binding of VLDL-C and LDL-C from apo E4 and apoE3 homozygotes. *American Journal of Physiology – Endocrinology and Metabolism*, v. 276, p.E553-557, 1999.

MARINOU, K.; TOUSOULIS, D.; ANTONOPOULOS, A. S.; STEFANADI, E.; STEFANADI, C. Obesity and cardiovascular disease: From pathophysiology to risk stratification. *International Journal of Cardiology*, v. 138, p.3-8, 2010.

MARTINEZ, T. L. R.; LOPES, A. C. Dislipidemias: da teoria à prática. São Paulo: Atheneu, 2004, 416p.

MARTOS-MORENO, G. A.; BARRIOS, V.; SORIANO-GUILLEN, L.; ARGENTE, J. Relationship between adiponectin levels, acylated ghrelin levels, and short-term body mass index changes in children with diabetes mellitus type 1 at diagnosis and after insulin therapy. *European Journal of Endocrinology*, v. 155, p. 757-61, 2006.

MÄRZ, W.; BAUMSTARK, M. W.; SCHARNAGL, H.; RUZICKA, V.; BUXBAUM, S.; HERWIG, J.; POHL, T.; RUSS, A.; SCHAAF, L.; BERG, A.; BOHIES, H.; USADEL, K. H.; GRO, W. Accumulation of "small dense" low density lipoproteins (LDL-C) in a homozygous patients with familial defective apolipoprotein B-100 results from heterogenous interaction of LDL-C subfractions with the LDL-C receptor. *Journal Clinical Investigation*, v. 92, p. 2922 - 33, 1993.

MATHIEU, P.; PIBAROT, P.; LAROSE, E.; POIRIER, P.; MARTEE, A.; DESPRÉS, J. P. Visceral obesity and the heart. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, v. 40, p. 821 - 36, 2008.

MECHANICK, J. I.; KUSHNER, R. F.; SUGERMAN, H. J.; GONZALEZ-CAMPOY, J. M.; COLLAZO-CLAVELL, M. L.; GUVEN, S.; SPITZ, A. F.; APOVIAN, C. M.; LIVINGSTON, E. H.; BROLIN, R.; SARWER, D. B.; ANDERSON, W. A.; DIXON,

- J. American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery Medical Guidelines for Clinical Practice for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, v. 4, suplemento 5, S109-84, 2008.
- MEIGS, J. B.; ORDOVAS, J. M.; CUPPLES, L. A.; SINGER, D. E.; NATHAN, D. M.; SCHAEFER, E. J.; WILSON, P. W. F. Apolipoprotein E isoform polymorphism are not associated with insulin resistance. The Framingham offspring study. *Diabetes Care*, v. 23, p. 669-74, 2000.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Obesidade: SUS realiza três novos tipos de cirurgia para redução de estômago - 06/07/2005
http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/noticias/noticias_detalhe.cfm?co_seq_noticia=17588. Acesso em dezembro de 2008.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Pesquisa nacional sobre saúde e nutrição. Brasília: INAN, 1990.
- BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquério telefônico (VIGITEL), Brasília: MS, 2010, 152p.
- MIRANDA, P. J. DEFRONZO, R. A.; CALIFF, R. M.; GUYTON, J. R. Metabolic syndrome: evaluation of pathological and therapeutic outcomes. *American Heart Journal*, v. 149, p. 20-32, 2005.a
- MIRANDA, P. J.; DEFRONZO, R. A.; CALIFF, R. M.; GUYTON, J. R. Metabolic syndrome: definition, pathophysiology and mechanisms. *American Heart Journal*, v. 149, p.33-45, 2005.b
- MOIZE, V. L.; PI-SUNYER, X.; MOCHARI, H.; VIDAL, J. Nutritional pyramid for post-gastric bypass patients. *Obesity Surgery*, v.20, p.1133-41, 2010.
- MOIZE, V.; GELIEBTER, A.; GLUCK, M. E.; YAHAV, E.; LORENCE, M.; COLARUSSO, T.; DRAKE, V.; FLANCAUM, L. Obese patients have inadequate protein intake

- related to protein intolerance up to 1 year following Roux-en-Y gastric bypass. *Obesity Surgery*, v. 13, p. 23-8, 2003.
- MOLA, J. R. L. Obesity and its relationship to infertility in men and women. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, v. 36, p. 333 - 46 2009.
- MONTEIRO, C. A.; D'A. BENICIO, M. H.; CONDE, W. L. Shifting obesity is Brazil. *European Journal Clinical Nutrition*, v. 54, p. 342-6, 2000.
- MORENO, J. A.; JIMNÉNEZ, F. P.; MARÍN, C.; MARTÍNEZ, P. P.; MORENO, R.; GÓMEZ, P.; GÓMEZ, Y. J.; PANIAGUA, J. A.; LAIRON, D.; MIRANDA, J. L. The Apolipoprotein E Gene Promoter (-219G/T) Polymorphism Determines Insulin Sensitivity in Response to Dietary Fat in Healthy Young Adults. *The Journal of Nutrition*, p. 2535 - 40, 2005.
- MORRICONE, L.; FERRARI, M.; INGLESE, L.; GIARDINI, D.; GARANCINI, P.; CAVIEZEL, F. The role of central fat distribution in coronary artery disease in obesity: comparison of nondiabetic obese, diabetic obese and normal weight subjects. *International Journal of Obesity*, v.23, p. 1129 - 35, 1999.
- MOZAS, P.; CASTILHO, S.; REYES, G.; TEJEDOR, D.; CIVIEIRA, F.; GARCIA-ALVAREZ, I.; PUZO, I.; CENARRO, A.; ALONSO, R.; MATA, P.; POCOVI, M. Apoprotein E genotype is not associated with cardiovascular disease in heterozygous subjects with familial hypercholesterolemia. *American Heart Journal*, v. 145, p. 999-1005, 2003.
- MURDOCH, S. J.; BORIGHT, A. P.; PATERSON, A. D.; ZINMAN, B.; STEFFES, M.; CLEARY, P.; EDWARDS, K.; MARCOVINA, S. S.; PURNELL, J. Q.; BRUNZELL, J. D. LDL-C composition in E2/E2 subjects and LDL-C distribution by Apo E genotype in type 1 diabetes. *Atherosclerosis*, v. 192, p.138 - 47, 2007.
- NAKAZONE, M. A.; PINHEIRO, A.; BRAILE, M. C. V. B.; PINHEL, M. A. S.; SOUZA, G. F.; PINHEIRO, S. J.; BRANDÃO, A. C.; TOLEDO, J. C.Y.; BRAILE, M.; ROSSI, D.

Prevalência de SM em indivíduos brasileiros pelos critérios de NCEP-ATPIII e IDF. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v.53, p. 407-13, 2007.

NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH. Gastrointestinal surgery for severe obesity: Consensus Development Conference Panel. *Annals of Internal Medicine*, v. 115, p. 956-61, 1991.

NESS-ABROMOF, R.; APOVIAN, C. M. Diet modification for treatment and prevention of obesity. *Endocrine*, v. 29, p. 5-9, 2006.

NGUYEN, N. T.; NGUYEN, X. T.; WOOLDRIDGE, J. B.; SLONE, J. A.; LANE, J. S. Association of obesity with risk of coronary heart disease: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, v. 5, p. 465-9, 2010.

National Institute of Health Conference: gastrointestinal surgery for severe obesity: consensus development conference panel. *Annals of Internal Medicine*, v. 115, p. 956-61, 1991.

NIKKILA, M.; PITAKAJRVI, T.; KOIVULA, T.; SOLKIVI, T.; LEHTIMAKI, T.; LAIPALLA, P.; JOKELA, H.; LEHTOMAKI, E.; SEPPA, K.; SILLANAUKKEE, P. Women have a larger and less atherogenic low density lipoprotein particle size than men. *Atherosclerosis*, v. 119, p. 181-90, 1996.

NOVAK, E. M.; BYDLOWSKI, S. P. Biologia Molecular das dislipidemias: variação genética das apolipoproteínas. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 67, p. 411-17, 1996.

NUGENT, C.; BAI, C. H.; ELARINY, H.; GOPALAKRISHNAN, P.; QUIGLEY, C.; JR. M. G.; AFENDY, M.; CHAN, O.; WHEELER, A.; AFENDY, A.; YOUNOSSI, Z. M. Metabolic syndrome after laparoscopic bariatric surgery. *Obesity Surgery*, v. 18, p. 1278-86, 2008.

O'BRIEN, P. Bariatric surgery: Mechanisms, indications and outcomes. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, v.25, p. 1358–1365, 2010.

- O'BRIEN, P. E.; BROWN, W. A.; DIXON, J. B. Obesity, weight loss and bariatric surgery. *Medical Journal of Australia*, v.183, p. 310-14, 2005.
- O'CONNELL, J. O.; LYNCH, L.; HOGAN, A.; CAWOOD, T. J.; O'SHEA, D. Preadipocyte factor-1 is associated with metabolic profile in severe obesity. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 96, p. E680-84, 2011.
- O'CONNELL, J.; LYNCH, L.; CAWOOD, T. J.; KWASNIK, A.; NOLAN, N.; GEOGHEGAN, J.; MCCORMICK, A.; O'FARRELLY, C.; O'SHEA, D. The relationship of omental and subcutaneous adipocyte size to metabolic disease in severe obesity. *Plos One*, v. 5, p. 1-8, 2010.
- ODA, E. The metabolic syndrome as a concept of adipose tissue disease. *Hypertension Research*, v. 31, p. 1283-91, 2008.
- OKA, R.; KOBAYASHI, K.; INAZU, A.; YAGI, K.; MIYAMOTO, S.; SAKURAI, M.; NAKAMURA, K.; MIURA, K.; NAKAGAWA, H.; YAMAGISHI, M. Contribution of visceral adiposity and insulin resistance to metabolic risk factors in Japanese men. *Metabolism Clinical and Experimental*, v. 59, p. 748-54, 2010.
- OLIVEIRA, V. M.; LINARD, R. C.; AZEVEDO, A. P. Cirurgia bariátrica – aspectos psicológicos e psiquiátricos. *Revista Psiquiatria Clínica*, v. 3, p. 199-201, 2004.
- OLIVIERI, O.; MARTINELLI, N.; BASSI, A.; TRABETTI, E.; GIRELLI, D. ; FRISO, S. ; PIGNATTI, P., F. ; CORROCHER, R. Apo e2/e3/e4 polymorphism, ApoC-III/ApoE ratio and metabolic syndrome. *Clinical and Experimental Medicine*, v. 7, p. 164-72, 2007.
- PADAWAL, R.; MAJUMDAR, S. R. Drug treatments for obesity: orlistat, sibutramine, and rimonabant. *The lancet*, v. 369, p. 71-6, 2007.
- PALTINI, P. Exercise hemodynamics in the normotensive and the hypertensive subject. *Clinical Science*, v. 87, p. 275-87, 1994.

- PANAROTTO, D.; REMILLARD, P.; BOUFFARD, L.; MAHEUX, P.; Insulin resistance affects the regulation of lipoprotein lipase in the postprandial period and in adipose tissue-specific manner. *European Journal Clinic Investigation*, v. 32, p. 84-92, 2002.
- PARIS, D.; TOWN, T.; PARKER, T. A.; HUMPHREY, J.; MULLAN, M. Isoform-specific vasoconstriction induced by Apolipoprotein E and modulation of this effect by Alzheimer's β -amyloid peptide. *Neuroscience Letters*, v. 256 p. 73–6, 1998.
- PARK, Y. W.; ZHY, S.; PALANIAPPAN, L.; HESHKA, S.; CARNETHON, M. R.; HEYMSFIELD, S. B. The metabolic syndrome: Prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 – 1994. *Archives of Internal Medicine*, v.163, p. 427-36, 2003.
- PATERNOSTER, L.; GONZÁLES, N. A. M.; LEWIS, S.; SUDLOW, C. Association between apolipoprotein E genotype and carotid intima-media thickness may suggest a specific effect on large artery atherothrombotic stroke. *Stroke*, v. 39, p. 48-54, 2008.
- PEDROSA, I. V.; BURGOS, M. G. P. A.; SOUZA, N. C.; MORAIS, C. N. Aspectos nutricionais em obesos antes e após a cirurgia bariátrica. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, v.36. p. 316-22, 2009.
- PORIES, W. J.; MACDONALD, K. G.; MORGAN, E. J. Surgical treatment of obesity and its effect on diabetes: 10-y follow-up. *The American Journal Clinical Nutrition*, v.55, p. 582-585S, 1992.
- PORTO, M. C. V.; BRITO, I. C.; CALFA, A. D. F.; AMORAS, M.; VILLELA, N. B.; ARAUJO, L. M. B. Perfil do obeso classe III do ambulatório de obesidade de um hospital universitário de Salvador, Bahia. *Arquivos Brasileiros Endocrinologia Metabolismo*, v. 46, p. 668-73, 2002.

- RAGOGNA, F.; LATTUADA, G.; RUOTOLO, G.; LUZI, L.; PERSEGHIN, G. Lack of association of apoE ϵ 4 allele with insulin resistance. *Acta Diabetologica*, v. 29, p. 25-32, 2012.
- RAY, E. C.; NICKELS, M. W.; SAYEED, S.; SAX, H. C.; ROCHESTER, F. Predicting success after gastric bypass: The role of psychosocial and behavioral factors. *Surgery*, v. 134, p. 555-63, 2003.
- RIDKER, P. M.; BURIGN, J.E.; COOK, N. R.; RIFAI, N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation*, v. 107, p. 391–7, 2003.
- RIEMENS, S. C.; VAN TOL, A.; SCHEEK, L. M., DULLAART, R. P. Plasma cholesterol ester transfer and hepatic lipase activity are related to high-density lipoprotein cholesterol in association with insulin resistance in type 2 diabetic and non-diabetic subjects. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, v. 61, p. 1-9, 2001.
- RISÉRUS, U.; BASU, S.; JOVINGE, S.; FREDRIKSON, G. N.; ARNLOV, J.; BENGT, V. Supplementation With Conjugated Linoleic Acid Causes Isomer-Dependent Oxidative Stress and Elevated C-Reactive Protein: A Potential Link to Fatty Acid-Induced Insulin Resistance. *Circulation*, v. 106, p.1925-29, 2002.
- ROCHE, H. M.; GIBNEY, M. J. The impact of postprandial lipemia in accelerating atherothrombosis. *Journal Cardiovascular Risk*, v. 7, p. 317-24, 2000.
- ROSENBAUM, P.; FERREIRA, S. R. G. An update on cardiovascular risk of metabolic syndrome. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 47, p. 220-27, 2003.
- SABINO, A. P. Eventos trombóticos arteriais: *Avaliação de fatores genéticos e Bioquímicos predisponentes em pacientes atendidos em serviço médico especializado em hematologia*, 2008, 101p. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas). Faculdade de Farmácia da UFMG, Belo Horizonte.

- SACARSELLA, C.; DESPRÉS, J. P. Tratamiento de la obesidad: necesidad de centrar la atención en los pacientes de alto riesgo caracterizados por la obesidad abdominal. *Caderno de Saúde Pública*, v. 19, p. S7-S19, 2003.
- SANGUINETTI, C. J.; DIAS, N. E.; SIMPSON, A. J. Rapid silver staining and recovery of PCR products separated on polyacrylamide gels. *Biotechniques*, v. 17, p. 914-21, 1994.
- SATTAR, N.; GAW, A.; SCHERBAKOVA, O.; FORD, I.; REILLY, D. S. J.; HAFFNER, S. M.; ISLES, C.; MACFARLANE, P. W.; PACKARD, C. J.; COBBE, S. M.; SHEPHERD, J. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*, v. 108, p. 414–9, 2003.
- SAVITZ, J.; SOLMS, M.; RAMESAR, R. Brain-derived neurotrophic factor, apolipoprotein E genetic variants and cognitive performance in Alzheimer's disease. *Brain Research Reviews*, p. 125-35, 2006.
- SCHOUTEN, R.; WIRYASAPUTRA, D. C.; DIELEN, F. M. H. V.; GEMERT, W, G. V.; GREVE, J. W. Long-term results of bariatric restrictive procedures: a prospective study. *Obesity Surgery*, v. 20, p.1617-26, 2010.
- SCHWANKE, C. H. A.; CRUZ, I. B. M.; LEAL, N. F.; SCHEIBE, R.; MORIGUCHI, Y.; MORIGUCHI, E. H. Análise da Associação entre polimorfismo do gene da apolipoproteína E e fatores de risco cardiovasculares em idosos longevos. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 78, p. 561-570, 2002.
- SCHWEIGER, C.; WEISS, R.; KEIDAR, A. Effect of different bariatric operations on food tolerance and quality of eating. *Obesity Surgery*, v. 10, p. 1393-9, 2010.
- SHAH, K.; STUFFLEBAM, A.; HILTON, T. N.; SINACORE, D. R.; KLEIN, S.; VILLAREAL, D. T. Diet and exercise interventions reduce intrahepatic fat content and improve insulin sensitivity in obese older adults. *Obesity*, v.17, p. 2162-8, 2009.

- SHARMA, A. M.; CHETTY, V. T. Obesity, hypertension and insulin resistance. *Acta Diabetologica*, v. 42, p. S3-S8, 2005.
- SHEWMAKE, R. A.; HUNTINGTON, M. K. Nutritional treatment of obesity. *Primare Care: Clinics in Office Practice*, v. 36, p. 357-77, 2009.
- SHIN, M. J.; CHO, E. Y.; PARK, H. Y.; CHO, H. K.; LEE, J. H.; JANG, Y. Association of apo E polymorphism with variations in lipid and small dense LDL-C in Koreans with a low fat intake. *Nutrition Research*, v. 23, p. 1369-1378, 2003.
- SHIWAKU, G.; TONG, Q. G.; HOJO, N.; FUKUSHIMA, T.;YAMANE, Y. Low levels of serum cholesterol and systolic blood pressure in Japanese with the apolipoprotein E3/2 genotype. *Clinica Chimica Acta*, v. 284, p.15-23, 1999.
- SIMA, A.; LORDAN, A.; STANCU, C. Apolipoproteina E polymorphism – a risk factor for metabolic syndrome. *Clinical Chemistry Laboratorial Medicine*, v. 45, p.1149-53, 2007.
- SLOOTER, A. J. C.; BOTS, M. L.; HAVEKES, L. M.; SOL, A. I. D.; CRUTS, M.; GROBEE, D. E.; HOFMAN, A.; BROECKHOVEN, V. C.; WITTEMAN, J. C. M.; DUIJIN, C. M. V. Apolipoprotein E and carotid artery atherosclerosis – The Rooterdam Study. *Stroke*, v. 32, p. 1947-52, 2001.
- SMITH, B. R.; SCHAUER, P.; NGUYEN, N. T. Surgical Approaches to the treatment of Obesity: Bariatric Surgery. *Endocrinology Metabolism Clinical North American*, v. 37, p. 943-64, 2008.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 84, suplemento 1, 2005, 28p.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIRURGIA BARIÁTICA. Obesidade: SUS Realiza Três Novos Tipos de Cirurgia para Redução de Estômago (<http://www.sbcbm.org.br/materias.php?cod=8>) acessado 29/11/2008.

- SONG, Y. STAMPFER, M. J.; LIU, S. Meta-Analysis: apolipoprotein E genotypes and risk for coronary heart disease. *Annals of Internal Medicine*, v. 141, p. 137-47, 2004.
- SORENSEN, T. I. A.; VIRTUE, S.; VIDAL-PUIG, A. Obesity as a clinical and public health problem: Is there a need for a new definition based on lipotoxicity effects? *Biochemical et Biophysica Acta*, v.1801, p. 400-4, 2010.
- SOUZA, D. R. S.; NAKACHIMA, L.; BIAGIONI, R. B.; NAKAZONE, M. A.; PINHEL, M. A. S.; TRINDADE, D. M.; MAFRA, V. T.; TÁCITO, L. H. B.; MARTIN, J. F. V.; PINHEIRO, J. S.; BRANDÃO, A. C. Relevance of apolipoprotein E4 for the lipid profile of Brazilian patients with coronary artery disease. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 40, p. 189-197, 2007.
- SOUZA, D. R. S.; TAJARA, E.; TOGNOLA, W.; GODOY, M. R. P.; BRANDÃO, A. C.; PINHEIRO, S. J.; Polimorfismo da apolipoproteína E na doença de Alzheimer tipo tardio: resultados preliminares. *Revista de Psiquiatria Clínica*, v. 25, p. 98-103, 1998.
- SOUZA, G. M. A.; ROMANO, N. L.; WHITTHE, M. R. Efficient mispriming during apolipoprotein E genotyping. *Journal Brazilian Patology and Medecine Laboratorial*, v. 41, p. 25-8, 2005.
- SORVERINI, V'; MOSCATIELLO, S.; VILLANOVA, N.; RAGNI, E.; DOMIZIO, S. D.; MARHESINI, G. Metabolic syndrome and insulin resistance in subjects with morbid obesity. *Obesity Surgery*, v.20, p. 295-301, 2010.
- SOWEMIMO, O. A.; STEVEN M. Y.; COURTNEY, J.; MOORE, J. ; HUANG, M.; ROSS, R.; MCMILLIAN. U.; O. J. O, P.; REINHOLD, R. Natural history of morbid obesity without surgical intervention. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, v. 3, p. 73-7, 2007.
- SPAYD, R. W.; BRUSHCI, B.; BURDICK, B. A.; DAPPEN, G. M. ELKENBERRY, J. N.; ESDERS, W.; FIGUERAS, J.; GOODHUE, C. T.; LAROSSA, D. D.; NELSON, R. W.; RAND, R. N.; WU, T. W. Multilayer Film Element for Clinical Analysis. *Clinical Chemistry*, v. 24, p. 1348-50, 1978.

- STERN, M. P.; WILLIAMS, K.; HUNT, K. J. Impact of diabetes/metabolic syndrome in patients with established cardiovascular disease. *Atherosclerosis*, v. 6, p.3–6, 2005.
- STRANDHAGEN, E.; ZETTERBERG, H.; AIRES, N.; PALMÉR, M.; RYMO, L.; BLENNOW, K.; THELLE, D. The apolipoprotein E polymorphism and the cholesterol-raising effect of coffee. *Lipids in health and disease*, v. 3, p. 1-5, 2004.
- STRAZZULLO, P.; BARBATO, A.; SIANI, A.; CAPPUCCIO, F. P.; VERSIERO, M.; SCHIATTARELLA, P.; RUSSO, O.; AVALLONE, S.; VALLE, D. I.; FARINARO, E. Diagnostic criteria for metabolic syndrome: a comparative analysis in an unselected sample of adult male population. *Metabolism Clinical and Experimental*, v.57, p. 355-61, 2008.
- SULLIVAN, P. M.; MEZDOU, H.; QUARFORDT, S. H.; MAEDA, N. Type III hyperlipoproteinemia and spontaneous atherosclerosis in mice resulting from gene replacement of mouse ApoE with human APOE*2. *The Journal of Clinical Investigation*, v. 102, p. 130-35, 1998.
- SUNDSTROM J.; RISERUS U.; BYBERG L.; ZETHELIUS B.; LITHELL H.; LIND L. Clinical value of the metabolic syndrome for long term prediction of total and cardiovascular mortality: prospective, population based cohort study. *British Medical Journal*, v.332, p. 878–82, 2006.
- SUNYER, F. X. P. The obesity epidemic: pathophysiology and consequences of obesity. *Obesity Research*, v. 10 suppl. 2, p. 97s-104s, 2002.
- TALMUD, P. J.; STEPHENE, J. W.; HAWE, E.; DEMISSIE, S. C. L. A.; HURET, S. J.; HUMPHRIES, S. E.; ORDOVAS, J. M. The significant increase in cardiovascular disease risk in APOE ϵ 4 carriers is evident only in men who smoke: potential relationship between reduced antioxidant status and APOE4. *Annals of Human Genetics*, v.69, p. 613-22, 2005.

- TAO, M. H.; LIU, J. W.; LAMONTE, M. J.; LIU, J.; WANG, L.; HE, Y.; LI, X. Y.; WANG, L. N.; YE, L. Different associations of apolipoprotein E polymorphism with metabolic syndrome by sex in an elderly Chinese population. *Metabolism*, v. 60, p. 1488-96, 2011.
- TERENT, A.; BREIG-ASBERG, E. Epidemiological perspective of body position and arm level in blood pressure measurement. *Blood Press*, v. 3, p. 156-63, 1994.
- THE EUROPEAN GROUP FOR THE STUDY OF INSULIN RESISTENCE (EGIR). Frequency of the WHO Metabolic Syndrome in European cohorts, and alternative definition of an Insulin Resistance Syndrome. *Diabetes Metabolism*, v. 28, p. 364-76, 2002.
- THONNEY, B.; PATAKY, Z.; BADET, S.; BOBBIONI-HARSCH, E.; GOTAY, A. The relationship between weight loss and psychosocial functioning among bariatric surgery patients. *The American Journal of Surgery*, v. 199, p. 183-88, 2010
- TILG, H.; MOSCHEN, A. R. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nature Reviews Immunology*, v. 6, p. 772-83, 2006.
- TONG, W.; LAI, H.; YANG, C.; REN, S.; DAI, S.; LAI, SHENGHAN. Age, gender and metabolic syndrome-related coronary heart disease in U.S. adults. *International Journal of Cardiology*, v.104, p. 288-91, 2005.
- TOPIC, A.; KALIMANVSKA, V. S.; ZELJKOVIC, A.; VEKIC, J.; IVANOVIC, Z. J. Gender-related effect of Apo E polymorphism on lipoprotein particle sizes in the middle-aged subjects. *Clinical Biochemistry*, v. 41, p. 361-67, 2008.
- TRAKKHTENBROIT, M. A.; LEICHMAN, J. G.; ALGAHIM, M. F.; MILLER, C. C.; MOODY, F. G.; LUX, T. R.; TAEGTMEYER, H. Body weight, insulin resistance, and serum adipokine levels 2 years after 2 types of bariatric surgery. *The American Journal of Medicine*, v. 122, p. 435-42, 2009.
- TRAYHURN, P. Adipocyte biology. *Obesity reviews*, v. 8, p. 41-44, 2007.

- TREMBLAY, A. J.; BERGERON, J.; GAGNÉ, J. M.; GAGNÉ, C.;COUTURE, P.
Influence of apolipoprotein E genotype on the reliability of the Friedewald formula in the estimation of low-density lipoprotein cholesterol concentrations. *Metabolism Clinical and Experimental*, v. 54, p. 1014-19, 2005.
- TRINDER, P. Determination of Glucose in Blood Using Glucose Oxidase with an Alternative Oxygen Receptor. *Annals of Clinical Biochemistry*, v. 6, p. 24-27, 1969.
- TZOTZAS, T.; EVANGELOU, P.; KIORTSIS, D. N. Obesity, weight loss and conditional cardiovascular risk factors. *Obesity Reviews*, p. 1-6, 2010.
- VALDEZ, R.; HOWARD, B. V.; STERN, M. P.; HAFFNER, S. M. Apolipoprotein E polymorphism and insulin levels in a biethnic population. *Diabetes Care*, v. 18, p. 992-1000, 1995.
- VALEZI, A. C.; JUNIOR, J. M.; MENEZES, M. A.; BRITO, E. M.; SOUZA, S. A. F. Weight loss outcome after silastic ring Roux-en-Y gastric bypass: 8 years of follow-up. *Obesity Surgery*, v. 20, p.1491-5, 2010.
- VELÁSQUEZ-MELÉNDEZ, G.; GAZZINELLI, A.; CÔRREA-OLIVEIRA, R.; MARÇAL, A. P.; Kac, P. Prevalence of metabolic syndrome in a rural area of Brazil. *Sao Paulo Medical Journal*, v. 125, p.155-62, 2007.
- VENDRELL, J. ; BROCH, M.; VILARRASA, N.; MOLINA, A.; GÓMEZ, J. M.; GUTIERREZ, C.; SIMON, I.; SOLER, J.; RICHART. Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin and proinflammatory cytokines: relationships in obesity. *Obesity Research*, v. 12, p. 962-71, 2004.
- VERGES, B. Insulin sensitivity and lipids. *Diabetes Metabolism*, v. 27, p. 223-27, 2001.
- VIIRI, L. E.; VIIRI, K. M.; ILVESKOSKI, E.; HUHTALA, H.; MAKI, M.; TIENARI, P. J.; PEROLA, M.; LEHTIMAKI, T.; KARHUNCN, P. J. Interactions of functional apolipoprotein E gene promoter polymorphisms with smoking on aortic atherosclerosis. *Circulation Cardiovascular Genetics*, v.1, p. 107-16, 2008.

- VITOLA, B. E.; DEIVANAYAGAM, S.; STEIN, R.; MOHAMMED, B. S.; MAGKOS, F.; KIRK, E. P.; KLEIN, S. Weight loss reduces liver fat and improves hepatic and skeletal muscle insulin sensitivity in obese adolescents. *Obesity*, v. 17, p. 1744-48, 2009.
- VOLCIK, K. A.; BARKLEY, R. A.; HUTCHINSON, R. G.; MOSLEY, T. H.; HELSS, G.; SHARRETT, A. R.; BALLANTYNE, C. M.; BOERWINKLE, E. Apolipoprotein E polymorphisms predict low density lipoprotein cholesterol levels and carotid artery wall thickness but not incident coronary heart disease in 12,491 ARIC study participants. *American Journal Epidemiology*, v. 164, p. 342-48, 2006.
- WALLS, H. L.; PEETERS, A.; PROIETTO, J.; MCNEIL, J. Public health campaigns and obesity – a critique. *BMC Public Health*, v.11. p. 2-7, 2011.
- WARD, H.; MITROU, P. N.; BOWMAN, R.; LUBEN, R.; WARHAM, N. J.; KHAW, K. T.; CHIR, M. B. B.; BINGHAM, S. Apo E genotype, lipids, and coronary heart disease risk. *Archives of Internal Medicine*, v. 169, p. 1424-29, 2009.
- WARNICK G. R, BENDERSON J. M, ALBERS JJ: Quantitation of high densitylipoprotein Subclasses after separation by dextran sulphate and Mg₂ precipitation. *Clinical Chemistry*, v.28, p.1379–88,1982.
- WEINBERGER, M. H. Obesity, blood pressure, and renal sodium handling. *Current Hypertension Reports* , v. 1, p. 145-48, 1999.
- WEINTRABU, M. S.; EISENBERG, S.; BRESLOW, J. L. Dietary fat clearance in normal subjects is regulated by genetic variation in Apolipoprotein E. *Journal Clinical Investigation*, v. 80, p. 1571-77, 1987.
- WESTERTEP-PLANTENGA, M. S.; NIEUWENHUIZEN, A.; TOME, D.; SOENEN, S.; WESTERTEP, K. R. Dietary protein, weight loss, and weight maintenance. *Annual Review of Nutrition*, v. 29, p. 21-41, 2009.

WILD, S.H; BYRNE, C. D.; TZOULAKI, I.; LEE, A. J.; RUMLEY, A.; LOWE, G. D. O.; FOWKES, F. G. Metabolic syndrome, homeostatic and inflammatory markers, cerebrovascular and peripheral arterial disease: The Edingurgh Artery Study. *Atherosclerosis*, v. 203, p. 604-9, 2009.

WINKLER, K.; HOFFMANN, M. M.; KRANE, V.; MARZ, W.; DRECHSLER, C. W. Apolipoprotein E genotype predicts cardiovascular endpoints in dialysis patients with type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis*, v. 208, p. 192-202, 2010.

WONG, S. Y. S.; LAU, E. M.C.; LI, M.; CHUNG, T.; SHAM, A.; WOO, J. The prevalence of Apo E4 genotype and its relationship to bone mineral density in Hong Kong Chinese. *Journal Bone Mineer Metabolic*, v. 23, p. 261-65, 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, Report of a WHO consultation, 1999.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity. Preventing and managing the global epidemic. Geneva, 1997.

XANTHAKOS, S. A. Nutritional deficiencies in obesity and after bariatric surgery. *Pediatric Clinics of North America*, v. 5, p.1105-21, 2009.

YAMAMOTO, T.; CHOI, H. W.; RYAN, R. O. Apolipoprotein E isoform-specific binding to the low-density lipoprotein receptor. *Analytical Biochemistry*, v. 372, p. 222-226, 2008.

YANG, W. S.; LEE, W. J.; FUNAHASHI, T.; TANAKA, S.; MATSUZAWA, Y.; CHAO, C. L.; CHEN, C. L.; TAI, T. Y.; CHUANG, L. M. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v.86, p. 3815-9, 2001.

YIANNIKOURIS, F.; GUPTA, M.; PUTNAM, K.; CASSIS, L. Adipocinas and blood pressure control. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, v.19, p. 1-6, 2010.

YURCISIN, B. M.; GADDOR, M. M.; DEMARIA, E. J. Obesity and bariatric surgery. *Clinics in Chest Medicine*, v. 30, p. 539-53, 2009.

ZILBERSTEIN, B.; NETO, M. G.; RAMOS, A. C. O papel da cirurgia no tratamento da obesidade. *Revista Brasileira de Medicina*, v. 59, p. 258-67, 2002.

APÊNDICES

1 – Termo de Consentimento

Consentimento para Participação no Projeto

Presença e evolução de SM em pacientes submetidas à cirurgia bariátrica e sua correlação com as diferentes isoformas da apo E.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PESQUISA

Prezada Senhor,

Você foi selecionada para participar de uma pesquisa para verificar a Presença e evolução de SM em Pacientes submetidas à Cirurgia Bariátrica e sua correlação com as diferentes isoformas da apo E.

O objetivo deste estudo é observar se há correlação entre a presença de alterações metabólicas, bem como redução do HDL-C (bom colesterol), aumento da pressão arterial, dos níveis de triglicérides e glicemia e presença de obesidade abdominal, quadro este denominado SM com as diferentes isoformas de apolipoproteína E (que atua no metabolismo do colesterol) e é considerado um fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. A obtenção destes dados nos permitirá conhecer melhor as alterações metabólicas e sua relação com o isoforma de apo E e orientar melhor outros pacientes que submeterão à cirurgia.

SUA PARTICIPAÇÃO NESSE ESTUDO É COMPLETAMENTE VOLUNTÁRIA

Caso concorde em participar da pesquisa, seus dados serão verificados através de consultas no prontuário e, se necessário complementação, você passará por uma consulta com o grupo fará novos exames bioquímicos no Laboratório de Análises Clínicas do HC/UFMG que são parte da rotina de acompanhamento de pacientes do grupo. Você também terá seu peso, altura, pressão arterial medidos e coleta de *swab* (células da boca), o que não acarretará em nenhum mal previsto a você. Todos os dados coletados são sigilosos. *Você poderá tirar as dúvidas a respeito desse estudo ou desistir de participar em qualquer momento no decorrer da pesquisa.* Os dados e resultados encontrados serão informados para você ao final o estudo.

CASO NÃO QUEIRA PARTICIPAR DO ESTUDO, SINTA-SE LIVRE PARA FAZÊ-LO, SEM NENHUM PREJUÍZO PARA VOCÊ.

Se você necessitar de mais esclarecimentos a respeito desta pesquisa, por favor, entre em contato com a Dra. Jacqueline Alvarez-Leite pelo telefone (031) 34992652 ou no Ambulatório Borges da Costa nas 4^{as} feiras de 8 às 12 horas. Caso tenha dúvidas sobre o aspecto ético ou o andamento da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em pesquisa da UFMG que a aprovou no endereço: Avenida Antonio Carlos, nº6627, prédio da Reitoria, 7º andar, sl. 6627, Bairro São Francisco, Belo Horizonte/MG, telefone (31) 34094592.

Eu, _____, concordo em participar do estudo.

_____ (_ _ _)

Assinatura do voluntário

Pesquisador Responsável

Belo Horizonte, _____ de _____ de 20__.

2 – Técnica de aferição da circunferência abdominal

Foto da Técnica usual de medição da circunferência abdominal

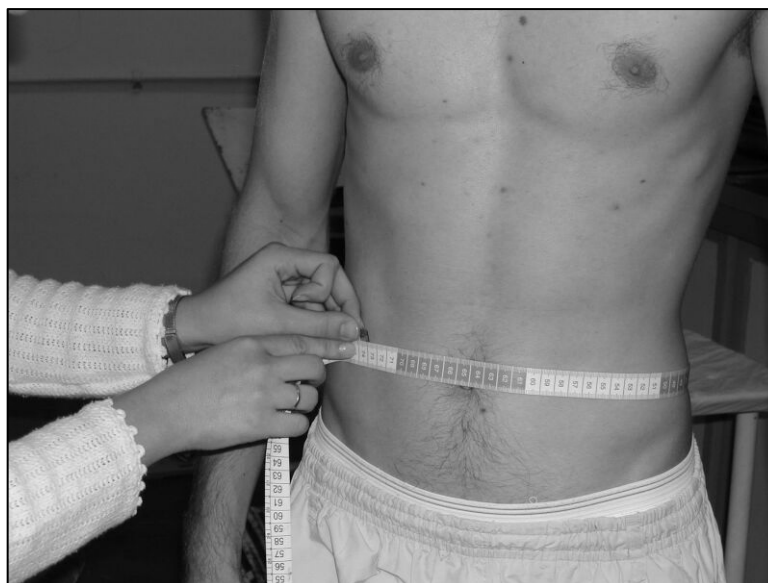


Foto de paciente em tratamento com a Equipe de Terapia Nutricional na Obesidade (ETNO), evidenciando a dificuldade de se mensurar a circunferência abdominal pelo método usual devido à presença do abdômen em forma de avental.

3 – Tabelas

Tabela 27 - Características dos pacientes divididos por alelo e a presença da SM no pré-operatório.

PARÂMETROS	COM SM			SEM SM		
	ε2	ε3	ε4	ε2	ε3	ε4
IMC (kg/m²)	98,6 (68,5 – 128,6)	69,9 (54,4 – 91,6)	82,8 (58,9 – 85,3)	57,3 (53 – 60,6)	52,7 (47 – 58,8)	52,5 (50,4 – 56,6)
CT (mg/dL)	196 (195 – 197)	167 (158 – 195,5)	198 (172 – 207)	173, 5(151 – 190,5)	192 (167 – 214)	172 (162 – 183)
Glicose (mg/dL)	94,5 (90 – 99) ^a	85 (79 – 95) ^b	94 (90 – 96) ^a	97 (82 – 101)	93 (82 – 105)	90 (90 – 99)
TG (mg/dL)	148,5 (135 – 162) ^a	94,5 (71 – 131) ^b	120 (110 – 124) ^b	136, 5 (82 – 161,5)	143 (112 – 186)	130,5 (85 – 163)
HDL-C (mg/dL)	50 (50 -50) ^a	55 (51 – 61) ^b	51,5 (51 – 55) ^b	40 (33,5 – 58)	42 (39 – 49)	42 (39 – 49)
LDL-C (mg/dL)	116,5 (113 – 120)	98 (83,5 – 114,5)	120,5 (94,9 – 131)	97(93 – 124,5) ^{a,b}	115 (98- 133) ^a	104 (93 – 113) ^b
PA sistólica (mmHg)	-	115 (110 – 120)	-	120 (110 – 140)	130 (120 – 140)	125 (110- 140)
PA diastólica (mmHg)	-	115 (110 – 120)	-	80 (70 – 80) ^a	90 ^b (80 – 90)	75 (70 – 80) ^a

Mediana (intervalo interquartil)

Teste Kruskal - Wallis

Obs. Foram excluídos os pacientes que utilizavam medicação para as respectivas variáveis analisadas.

Tabela 28 - Características dos pacientes divididos por alelo e a presença da SM no pós-operatório.

PARÂMETROS	COM SM			SEM SM		
	ε2	ε3	ε4	ε2	ε3	ε4
IMC (kg/m²)	37 (34,3 – 40)	35 (31,4 – 40,4)	35,2 (29,9 – 43,6)	32,5 (30,6 – 34,4)	33,6 (30 – 37,4)	37,8 (37 – 46,5)
CT (mg/dL)	155 (150 – 176)	165,9 (149 – 192)	148 (132 – 160,5)	156,5 (147 – 166) ^a	190 (164 - 229) ^b	145 (145 – 145) ^a
Glicose (mg/dL)	80,5 (66 – 87,5)	79 (73 – 85)	79 (76 – 84)	84,5 (71 – 98)	84 (76 - 94)	84 (67 – 100)
TG (mg/dL)	82 (66,5 – 107,5)	80 (63 – 104)	67 (52 – 86)	185 (180 - 190) ^a	132 (98 - 178) ^b	58 (54 – 98) ^b
HDL-C (mg/dL)	55,5 (47 – 61,5)	57 (51 – 65)	56 (39 – 66)	38,5(29 – 48)	47 (42 – 49)	42 (37 -46)
LDL-C (mg/dL)	83 (71,5 – 111)	90 (75 – 110)	80 (57 – 106)	90,5 (82 – 99)	122 (82 – 141)	97 (82 – 97)
PA sistólica (mmHg)	120 (115 – 135)	120 (110 – 120)	120 (110 - 130)	120 (120 – 120)	135 (120 -140)	110 (110 – 110)
PA diastólica (mmHg)	80 (80 – 90) ^a	75 (70 – 80) ^b	70 (70 – 80) ^{a,b}	70 (70 -70)	90 (70 – 90)	80 (80 – 80)

Mediana (intervalo interquartil)

Teste Kruskal - Wallis

Obs. Foram excluídos os pacientes que utilizavam medicação para as respectivas variáveis analisadas.

A letras a, b ilustra diferenças significativas P – valor < 0,05.

Tabela 29 – Características dos pacientes pré e pós-operatório de acordo com a distribuição dos genótipos.

	$\epsilon 2\epsilon 3$ Pré-op	$\epsilon 2\epsilon 3$ Pós-op	P - valor	$\epsilon 3\epsilon 3$ Pré-op	$\epsilon 3\epsilon 3$ Pós-op	P - valor	$\epsilon 3\epsilon 4 + \epsilon 4\epsilon 4$ Pré-op	$\epsilon 3\epsilon 4 + \epsilon 4\epsilon 4$ Pós-op	P - valor
Peso (Kg)	147,7 (132,6 – 179,4)	92,3 (87,4 – 110,8)	<0,05	128,7 (119,9 – 148,4)	86,4 (75,5 – 97)	<0,05	130,5 (114,5 – 150,3)	88,7 (81,3 – 119,4)	<0,05
IMC (kg/m²)	57,3 (53,09 – 62,9)	35 (34 – 40)	<0,05	52,6 (46,9 – 59,3)	34 (30 – 38,3)	<0,05	52,4 (47,4 – 56)	36,4 (32,4 – 45)	<0,05
CT (mg/dL)	183 (161,5 – 196)	155 (150 – 176,5)	0,05	191,5 (162 – 211)	175 (152,8 – 197)	<0,05	180 (157 – 189)	145 (138 – 182)	NS
Glicose (mg/dL)	95 (83 – 99)	71 (69 – 85)	<0,05	92,5 (81 – 103,5)	80 (74 – 88)	<0,05	92 (88 – 99)	81 (76 – 88)	0,05
TG (mg/dL)	141,5 (103,5 – 166)	92 (66,5 – 122)	<0,05	131,5 (94 – 170)	93 (66 – 118)	<0,05	124 (85 – 161)	66 (54 – 114)	<0,05
HDL-C (mg/dL)	43,5 (36 – 53,5)	53 (42 – 57,5)	NS	45 (36 – 56)	55 (48 – 65)	<0,05	42 (39 – 52)	46 (39 – 58)	NS
LDL-C (mg/dL)	108 (93 – 124,5)	83 (77,5 – 111)	NS	114 (97 – 130)	94 (75 – 121)	<0,05	106 (90- 116)	82 (71 – 106)	NS
PA sistólica (mmHg)	130 (120 – 140)	115 (110 – 120)	NS	120 (120 – 130)	115 (100 – 120)	NS	110 (110 – 110)	130 (130 – 130)	NS
PA diastólica (mmHg)	80 (80 – 80)	75 (70 – 80)	NS	80 (80 – 90)	75 (70 – 80)	NS	70 (70 – 70)	70 (70 – 70)	-

Mediana (intervalo interquartil).

Teste Wilcoxon comparando os períodos pré e pós-operatório. Teste de Kruskal - Wallis comparando os três grupos.

Obs. Foi excluído um paciente que apresentava o genótipo ($\epsilon 2\epsilon 4$), além disso, foram retirados os pacientes que utilizavam medicação para as respectivas variáveis analisadas.

Tabela 30 – Comparação das variáveis da SM e de dislipidemia por alelos no pré-operatório.

	Alelo ε2			Alelo ε3			Alelo ε4		
	Sem SM	Com SM	P	Sem SM	Com SM	P	Sem SM	Com SM	P
Peso (kg)	164 (132,5 – 195,8)	146 (128,5 – 156,5)	NS	130 (115,4 – 159)	132,6 (119,6–148,4)	NS	146 (122,6 – 153)	136,5 (118 - 154,5)	NS
Excesso de Peso (kg)	62,3 (51,8 – 72,8)	80,3 (68,4 – 91,7)	NS	53,7 (46,9 – 61,5)	68,2 (56,3 – 85)	NS	56,6 (47 – 57,8)	69,3 (61,8 – 82,3)	NS
IMC (kg/m²)	98,6 (68,5 – 128,6)	57,3 (53 – 60,6)	NS	69,9 (54,4 – 91,6)	52,7 (47 – 58,8)	NS	82,8 (58,9 – 85,3)	52,5 (50,4 – 56,6)	NS
CT (mg/dL)	196 (195 – 197)	173, 5 (151–190,5)	<0,05	167 (158 – 195,5)	192 (167 – 214)	NS	198 (172 – 207)	172 (162 – 183)	NS
Glicose (mg/dL)	94,5 (90 – 99)	97 (82 – 101)	NS	85 (79 – 95)	93 (82 – 105)	<0,05	94 (90 – 96)	90 (90 – 99)	NS
TG (mg/dL)	148,5 (135 – 162)	136, 5 (82 – 161,5)	NS	94,5 (71 – 131)	143 (112 – 186)	<0,05	120 (110 – 124)	130,5 (85 – 163)	NS
HDL-C (mg/dL)	50 (50 -50)	40 (33,5 – 58)	NS	55 (51 – 61)	42(39 – 49)	<0,05	51,5 (51 – 55)	42 (39 – 49)	<0,05
LDL-C (mg/dL)	116,5 (113 – 120)	97 (93 – 124,5)	NS	98 (83,5 – 114,5)	115 (98- 133)	<0,05	120,5 (94,9 – 131)	104 (93 – 113)	NS
PA sistólica (mmHg)	-	130 (120 – 140)	-	110 (110 – 120)	130 (130 – 140)	<0,05	-	120 (120- 120)	-
PA diastólica (mmHg)	-	90 (90 – 90)	-	80 (70 – 80)	90 (90 – 90)	<0,05	-	80 (70 – 90)	-

Mediana (intervalo interquartil) - Teste Mann-Whitney

Obs. Foram excluídos os pacientes que utilizavam medicação para as respectivas variáveis analisadas.

Tabela 31 – Comparação das variáveis da SM e de dislipidemia por genótipos no pré-operatório.

	ε2ε3			ε3ε3			ε3ε4 + ε4ε4		
	Sem SM	Com SM	P - valor	Sem SM	Com SM	P - valor	Sem SM	Com SM	P - valor
Peso (kg)	164,2 (132,5 – 195,8)	147,7 (132,6 – 163)	NS	128,8 (115,4 – 153,7)	128,4 (119,8 – 148,3)	NS	146 (99 – 160)	124,5 (118 – 145,6)	NS
Excesso de Peso (kg)	95,5 (68,5 – 128,6)	83,3 (72,5 – 96,6)	NS	69 (54,3 – 91,5)	69,2 (67,8 – 73,4)	NS	82,8 (35 – 87,8)	69,2 (61,8 – 73,4)	NS
IMC (kg/m²)	62,3 (54,3 – 91,5)	57,3 (54,4 – 61,3)	NS	53,7 (54,3 – 91,5)	52,6 (46,9 – 58,3)	NS	55,4 (38,7 – 57,8)	52,4 (50,4 – 53,5)	NS
CT (mg/dL)	169 (195 – 197)	173,5 (154 – 193)	NS	166 (158 – 194,5)	193 (167 – 215)	NS	189 (155- 207)	172 (159,5 – 181,5)	NS
Glicose (mg/dL)	94,5 (90 – 99)	95 (81 – 100)	NS	85 (74 – 95)	93 (82 – 105)	<0,05	92 (88 – 96)	92,5 (88 – 103)	NS
TG (mg/dL)	148,5 (135 – 162)	141,5 (83 – 170)	NS	93 (69,5 – 116,5)	144 (112 – 188)	<0,05	116 (104 – 124)	124,5 (80,5 – 162)	<0,05
HDL-C (mg/dL)	50 (50 – 50)	40 (34 – 57)	NS	55 (52 – 61,5)	43 (36 – 49)	NS	52 (51 – 58)	41 (37,5 – 45,5)	NS
LDL-C (mg/dL)	116,5 (113 – 120)	100,5 (93 – 128)	NS	97,5 (83,5 – 113)	115 (101 – 134)	NS	110 (79,8 – 131)	105 (94,5 – 114,5)	NS
PA sistólica (mmHg)	-	120 (110 – 140)	-	115 (110- 120)	130 (130 -140)	<0,05	-	125 (110 – 140)	-
PA diastólica (mmHg)	-	80 (70 – 80)	-	80 (80 – 80)	90 (90 – 90)	<0,05	-	75 (70 – 80)	-

Mediana (intervalo interquartil)

Teste Mann-Whitney

Obs. Foi excluído um paciente (ε2ε4), além disso, foram retirados os pacientes que utilizavam medicação para as respectivas variáveis analisadas. Diante disso, não foi possível apresentar os resultados de pressão arterial sistólica, devido número insuficiente de pacientes (-).

Tabela 32 – Comparação das variáveis da SM e de dislipidemia por alelos no pós-operatório.

	Alelo ε2			Alelo ε3			Alelo ε4		
	Sem SM	Com SM	P-valor	Sem SM	Com SM	P-valor	Sem SM	Com SM	P-valor
Peso (kg)	91 (87,4 – 110,8)	90,3 (82,3 – 98,3)	NS	87,05 (75,3 – 100)	85,9 (80,8 – 90)	NS	89,7 (76,6 – 111,3)	88 (87,4 – 134,4)	NS
Excesso de Peso (kg)	15,3 (-6,3 – 21,9)	29,2 (1,54 – 56,8)	NS	16,9 (4,6 – 31,2)	18,2 (1,54 – 31,3)	NS	7,2 (-7,4 – 49,6)	42,7 (22,8 – 52,2)	NS
IMC (kg/m²)	37 (34,3 – 40)	32,5 (30,6 – 34,4)	<0,05	35 (31,4 – 40,4)	33,6 (30 – 37,4)	NS	35,2 (29,9 – 43,6)	37,8 (37 – 46,5)	NS
CT (mg/dL)	155 (150 – 176)	156,5 (147 – 166)	NS	165,9 (149 – 192)	190 (164 - 229)	<0,05	148 (132 – 160,5)	145 (145 – 145)	NS
Glicose (mg/dL)	80,5 (66 – 87,5)	84,5 (71 – 98)	NS	79 (73 – 85)	84 (76 - 94)	NS	79 (76 – 84)	84 (67 – 100)	NS
TG (mg/dL)	82 (66,5 – 107,5)	185 (180 - 190)	<0,05	80 (63 – 104)	132 (98 - 178)	<0,05	67 (52 – 86)	58 (54 – 98)	NS
HDL-C (mg/dL)	55,5 (47 – 61,5)	38,5(29 – 48)	<0,05	57 (51 – 65)	47 (42 – 49)	<0,05	56 (39 – 66)	42 (37 -46)	NS
LDL-C (mg/dL)	83 (71,5 – 111)	90,5 (82 – 99)	NS	90 (75 – 110)	122 (82 – 141)	<0,05	80 (57 – 106)	97 (82 – 97)	NS
PA sistólica (mmHg)	120 (115 – 135)	120 (120 – 120)	NS	120 (110 – 120)	135 (120 -140)	<0,05	120 (110 - 130)	110 (110 – 110)	NS
PA diastólica (mmHg)	80 (80 – 85)	70 (70 -70)	<0,05	80 (70 – 80)	85 (70 – 90)	<0,05	70 (70 – 80)	80 (80 – 80)	NS

Mediana (intervalo interquartil) - Teste Mann-Whitney

Obs. Foram excluídos os pacientes que utilizavam medicação para as respectivas variáveis analisadas.

Tabela 33 – Comparação das variáveis da SM e de dislipidemia por genótipos no pós-operatório.

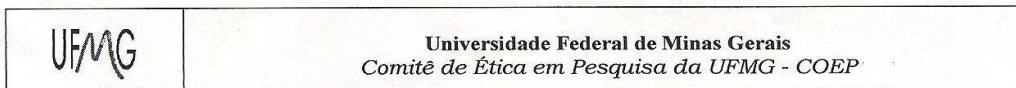
	ε2ε3			ε3ε3			ε3ε4 + ε4ε4		
	Sem SM	Com SM	P - valor	Sem SM	Com SM	P - valor	Sem SM	Com SM	P - valor
Peso (kg)	92,3 (88 – 122)	90,3 (82,3 – 98,3)	NS	86,6 (73,9 – 98,3)	85,9 (80,8 – 90)	NS	89,7 (81,3 – 119,4)	87,7 (77,9 – 111,2)	NS
Excesso de Peso (kg)	15,3 (-4 – 18,2)	29,2 (1,54 - 56,8)	NS	16,9 (5,3 – 30,2)	18,2 (4,3 – 30,6)	NS	23 (-5,4 – 51,9)	32,7 (10,9 – 47,4)	NS
IMC (kg/m²)	37 (34,8 – 40,4)	32,5 (30,6 – 34,4)	NS	35,2 (30 – 39,9)	33,6 (30 – 37,4)	NS	35,2 (30 – 46,5)	37,5 (34,1 – 42,2)	NS
CT (mg/dL)	155 (150 – 187)	156,5 (147 – 166)	NS	169 (149 – 193)	196,9 (168 – 231)	NS	148 (135 – 171,3)	145 (140 – 168,5)	NS
Glicose (mg/dL)	80,5 (69 – 85)	84,5 (71 – 98)	-	79 (74 – 85)	79 (76 -91)	NS	79 (76 – 85)	92 (75,5 – 115,5)	<0,05
TG (mg/dL)	82 (66 – 102)	185 (180 – 190)	<0,05	79 (63 - 105)	132,5 (103 – 175)	<0,05	75 (56 – 100)	78 (56 -115)	NS
HDL-C (mg/dL)	55,5 (43 – 59)	38,5 (29 -48)	NS	57 (51 - 65)	47,5 (43,5 -50,5)	<0,05	56 (42 – 62)	44 (39,5 – 48,5)	NS
LDL-C (mg/dL)	83 (73 – 121)	90,5 (82 – 99)	NS	92 (75 – 110)	128 (86 -143,5)	<0,05	80 (64 – 105)	89,5 (75,5 – 110,3)	NS
PA sistólica (mmHg)	125 (120 – 140)	120 (120 – 120)	NS	110 (110 – 120)	140 (120 – 140)	<0,05	120 (110 -130)	110 (110 – 110)	NS
PA diastólica (mmHg)	80 (80 – 90)	70 (70 – 70)	NS	75 (70 – 80)	90 (70 -90)	NS	70 (70 – 80)	80 (80 – 80)	NS

Mediana (intervalo interquartil) - Teste Mann-Whitney

Obs. Foi excluído um paciente (ε2ε4), além disso, foram retirados os pacientes que utilizavam medicação para as respectivas variáveis analisadas. Diante disso, não foi possível apresentar os resultados de pressão arterial sistólica, devido número insuficiente de pacientes (-).

ANEXOS

1 – Parecer do Comitê de Ética – UFMG.




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

2 – Protocolos do laboratório de Biologia Molecular – FARFAR/UFMG.

Protocolos desenvolvidos pelo Laboratório de Biologia Molecular da Faculdade de Farmácia/UFMG para preparação de reagentes utilizados na eletroforese

TBE 5X

Tris base	54 g
Ácido Bórico	27,5 g
EDTA 0,5M pH: 8,0	20 mL
Água bidestilada	q.s.p. 1000mL

TBE 1X

TBE 5X	200 mL
Água bidestilada	1800 mL

Solução para gel de poliacrilamida 6%

Acrilamida	58 g
Bisacrilamida	2,0 g
TBE 5X	200 mL
Água bidestilada	q.s.p. 1000 mL

Solução para gel de poliacrilamida 12%

Acrilamida	120 g
Bisacrilamida	6,3 g
TBE 5X	300 mL
Água bidestilada	q.s.p. 1000 mL

APS 10%

Persulfato de amônio	58 g
Água	300 mL

Tampão de Amostra 2x

Ficoll 400	12,5 g
Azul de bromofenol	0,05 g
Xilenocianol	0,05 g
TBE 5X	75 mL
Água bidestilada	q.s.p. 1000 mL

Solução Fixadora

Etanol PA	5 mL
Ácido acético glacial	250 μ L
Água destilada	45 mL

Solução de Nitrato de Prata

Nitrato de Prata	0,15 g
Água destilada	50 mL

Solução Reveladora

Hidróxido de sódio	1,5 g
Formaldeído	150 μ L
Água destilada	50 mL

q.s.p. – Quantidade suficiente para