

ASSOCIAÇÃO ENTRE ALTERAÇÕES DA COMPOSIÇÃO CORPORAL E O PERFIL CARDIOMETABÓLICO APÓS CIRURGIA METABÓLICA E BARIÁTRICA

MAFALDA RIBEIRO DE SOUSA LICKFOLD

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Nutrição Humana e Metabolismo
na Faculdade de Ciências Médicas | NOVA Medical School da Universidade NOVA de Lisboa

Setembro, 2022

nms.unl.pt

ASSOCIAÇÃO ENTRE ALTERAÇÕES DA COMPOSIÇÃO CORPORAL E O PERFIL CARDIOMETABÓLICO APÓS CIRURGIA METABÓLICA E BARIÁTRICA

Mafalda Ribeiro de Sousa Lickfold

Orientadora: Catarina Roquette Durão, Professora Auxiliar Convidada da Faculdade de Ciências
Médicas

| NOVA Medical School da Universidade NOVA de Lisboa

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Nutrição Humana e Metabolismo

Setembro, 2022

AGRADECIMENTOS

A minha profunda gratitude,

À minha orientadora, Prof. Doutora Catarina Roquette Durão, pela transmissão e partilha de conhecimentos, por toda a boa disposição e alegria que me transmite e por toda a disponibilidade e dedicação. Agradeço profundamente a oportunidade que tive em conhecê-la e em poder trabalhar consigo.

A todo corpo docente da NOVA Medical School / Universidade NOVA de Lisboa, pela disponibilidade em ajudar sempre que necessário.

À minha família, em especial à minha mãe, por me terem ensinado a nunca desistir e a lutar para conseguir alcançar os meus objetivos.

A ti, Rafael, por me fazeres esquecer os problemas nos momentos mais difíceis e por acreditares sempre em mim desde o primeiro dia. O teu incentivo diário deu-me forças para chegar até aqui.

ABREVIATURAS

CMB	Cirurgia Metabólica Bariátrica
BGYR	<i>Bypass</i> Gástrico em Y de Roux
GS	Gastrectomia em <i>Sleeve</i>
DCV	Doença Cardiovascular
DMT2	Diabetes <i>Mellitus</i> Tipo 2
IMC	Índice de Massa Corporal
MG	Massa Gorda
MME	Massa Muscular Esquelética
CT	Colesterol Total
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
HDL	Lipoproteína de Elevada Densidade
VLDL	Lipoproteína de Muito Baixa Densidade
TG	Triacilgliceróis
GJ	Glicose em Jejum
HbA1c	Hemoglobina Glicada A1c
IC	Intervalo de Confiança

ABSTRACT

Background: Some evidence suggests that different changes in body composition after Metabolic and Bariatric Surgery (MBS) may be distinctly associated with specific cardiometabolic outcomes. However, evidence is scarce and longitudinal studies describing body composition changes and their association with cardiometabolic markers are warranted.

Objective: To evaluate the association of weight and body composition changes with the cardiometabolic profile, after MBS, considering a possible heterogeneity between Roux-en-Y Gastric Bypass (Bypass) and Sleeve Gastrectomy (Sleeve).

Methodology: Longitudinal retrospective study in patients undergoing MBS at CUF Tejo Hospital, between September 2018 and March 2021. Anthropometric and body composition assessment data [weight, BMI, Fat Mass (FM) and Skeletal Muscle Mass (SMM)], as well as cardiometabolic markers [Total Cholesterol (TC), LDL, HDL and VLDL, Triacylglycerols, Fasting Glucose (FG) and Glycated Haemoglobin A1c], were collected in the electronic medical record from the preoperative evaluation until the follow-up of 6 months post-surgery, at four time points (pre-surgery, 1, 3, and 6 months after surgery). Associations of anthropometric and body composition changes with cardiometabolic outcomes were estimated by regression coefficients (β) and respective 95% confidence intervals (95%CI) by separate linear regression models for each marker.

Results: No significant heterogeneity was observed between Bypass and Sleeve on the association with cardiometabolic markers. One month after surgery, we observed that decreased weight and BMI were significantly associated with lower HDL cholesterol levels at 3 months (β = -2,118 mg/dL; 95%CI: -2,970; -1,267; β = -7,192 mg/dL; 95%CI: -9,485 ; -4,900, respectively). A decreased in SMM at 3 months after MBS, was associated with lower HDL cholesterol and TC at 6 months (β = -9,612 mg/dL; 95%CI: -13,583; -5,640; β = -16,296 mg/dL; 95%CI: -29,243; -3,349, respectively). After adjustment for sociodemographic characteristics, no significant associations were observed with the remaining cardiometabolic markers.

Conclusion: Weight loss and the corresponding decrease in BMI are associated with a decrease in HDL cholesterol at 3 and 6 months of follow-up, with loss of SMM being the factor most strongly associated with this decrease.

Keywords: Metabolic and Bariatric Surgery, Sleeve Gastrectomy, Roux-en-Y Bypass, Cardiometabolic Markers, Body Composition.

RESUMO

Introdução: Alguma evidência sugere que diferentes alterações na composição corporal após Cirurgia Metabólica e Bariátrica (CMB) se associem distintamente a *outcomes* cardiometabólicos específicos. Contudo, a evidência é escassa e estudos longitudinais que descrevam alterações da composição corporal e sua associação com perfil cardiometabólico são necessários.

Objetivo: Avaliar a associação de alterações ponderais e de composição corporal com o perfil cardiometabólico, após CMB, tendo em conta uma possível heterogeneidade entre *Bypass* em Y de Roux (*Bypass*) e Gastrectomia Vertical em *Sleeve* (*Sleeve*).

Metodologia: Estudo longitudinal retrospectivo em doentes submetidos a CMB no Hospital CUF Tejo entre setembro de 2018 e março de 2021. Dados de avaliação antropométrica e de composição corporal [peso, IMC, Massa Gorda (MG) e Massa Muscular Esquelética (MME)], bem como marcadores cardiometabólicos [colesterol Total (CT), LDL, HDL e VLDL, triacilgliceróis, Glicémia em Jejum (GJ) e Hemoglobina Glicada A1c], foram recolhidos nos registos clínicos eletrónicos, desde a avaliação pré-operatória até aos 6 meses de seguimento, em quatro momentos (pré-cirurgia, 1, 3 e 6 meses após cirurgia). As associações das alterações antropométricas e de composição corporal com *outcomes* cardiometabólicos foram estimadas por coeficientes de regressão (β) e respetivos intervalos de confiança a 95% (IC 95%) através de modelos de regressão linear ajustados, em separado, para cada marcador.

Resultados: Não se observou heterogeneidade significativa entre *Bypass* e *Sleeve* na associação com marcadores cardiometabólicos. Um mês após cirurgia, observou-se que a diminuição de peso e IMC se associaram significativamente a menores níveis de colesterol HDL aos 3 meses (β = -2,118 mg/dL; IC95%: -2,970; -1,267; β = -7,192 mg/dL; IC95%: -9,485; -4,900, respetivamente). A diminuição de MME nos 3 meses após CMB associou-se à diminuição do colesterol HDL e do CT aos 6 meses (β = -9,612 mg/dL; IC95%: -13,583; -5,640; β = -16,296 mg/dL; IC95%: -29,243; -3,349, respetivamente). Após ajuste para características sociodemográficas, não se observaram associações significativas com os restantes marcadores cardiometabólicos.

Conclusão: A perda de peso e correspondente diminuição do IMC estão associadas à diminuição do colesterol HDL aos 3 e 6 meses de seguimento, sendo a perda de MME o fator mais fortemente associado com esta diminuição.

Palavras-chave: Cirurgia Metabólica e Bariátrica, Gastrectomia em *Sleeve*, *Bypass* em Y de Roux, Marcadores Cardiometabólicos, Composição Corporal.

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS	iii
ABREVIATURAS.....	iv
ABSTRACT.....	v
RESUMO	vi
ÍNDICE	vii
ÍNDICE DE TABELAS	viii
ÍNDICE DE FIGURAS.....	ix
INTRODUÇÃO	10
OBJECTIVOS	13
MÉTODOS.....	14
RESULTADOS	20
DISCUSSÃO.....	27
CONCLUSÃO.....	32
REFERÊNCIAS	33

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Características pré-cirúrgicas dos participantes, de acordo com tipologia cirúrgica.

Tabela 2. Antropometria e composição corporal após cirurgia, de acordo com tipologia cirúrgica.

Tabela 3. Alterações ponderais e de composição corporal após cirurgia, de acordo com tipologia cirúrgica.

Tabela 4. Associações entre as alterações ponderais e de composição corporal dos 0 ao 1 mês e parâmetros cardiometabólicos aos 3 meses após cirurgia.

Tabela 5. Associações entre as alterações ponderais e de composição corporal dos 1 aos 3 meses e parâmetros cardiometabólicos aos 6 meses após cirurgia.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Exposição, *outcome* e momentos de avaliação considerados para análise.

Figura 2. Participantes, exclusões e subamostra.

Figura 3. Períodos de seguimento para avaliação das alterações ponderais e de composição corporal em estudo.

INTRODUÇÃO

Atualmente, a obesidade e o excesso de peso têm dimensão epidémica na Europa e a nível mundial, estimando-se que em 2025 mais de 20% da população mundial tenha obesidade [1]. Esta doença é fator de risco reconhecido de doenças metabólicas como a Hipertensão (HTA), a Dislipidemia e a Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DMT2), que geram um ambiente pró-inflamatório com uma contribuição importante para o risco de Doença Cardiovascular (DCV) [2], principal causa de morte em todo o Mundo.

Tratamentos conservadores da obesidade como alteração de estilos de vida (incluindo restrição energética, aumento da atividade física, mudanças comportamentais) associada a terapêutica farmacológica, apresentam uma taxa de sucesso a longo-prazo de apenas 10%, ao fim de 1 ano e uma manutenção da perda ponderal em 5,3% dos doentes, ao fim de 8 anos [3]. O tratamento cirúrgico da obesidade tem mostrado resultados de maior magnitude, mais sustentados no tempo, com a melhoria ou remissão de várias comorbilidades e com a redução da taxa de mortalidade [4]. Os efeitos da cirurgia na insulinoresistência e na DMT2, são tão profundos e precoces que a atual nomenclatura usada é a de Cirurgia Metabólica Bariátrica (CMB).

Após CMB, a diminuição ponderal – seja expressa em percentagem do peso em excesso perdido, em peso, ou em Índice de Massa Corporal – tem sido associada a melhor perfil cardiometabólico. Contudo, as medidas ponderais refletem o conjunto dos vários compartimentos de composição corporal, não permitindo distinguir associações específicas relativas a alterações de massa magra, massa muscular e MG. Estudos que incluam medidas diretas da composição corporal, para além de alterações ponderais, são consideravelmente mais escassos, apesar de haver evidência [5] que suporta a relevância clínica da avaliação da composição corporal, mostrando que o nível de MG pré-cirúrgico influencia a resposta metabólica após cirurgia. Estudos recentes indicam que não só o peso, mas sobretudo a MG, são importantes para o risco cardiovascular e mortalidade [6].

Para além de alterações ponderais e de alterações de massa gorda observadas após cirurgia, verificam-se alterações consideráveis na massa livre de gordura e na massa muscular [7] que podem ter implicações clínicas, sendo que as primeiras semanas de pós-operatório são cruciais para limitar a sua perda, uma vez que mais de 50% da perda total ocorre nos 3 meses após a cirurgia [8]. Alguns autores [9], defendem que a maior perda de massa muscular se dá nos primeiros 6 meses, sendo explicada pela diminuição da ingestão proteica e pela restrição energética, nomeadamente de glícidos, mas também pela falta de atividade física, durante os primeiros meses, após a cirurgia [10].

Em relação ao tipo de cirurgia, tipologias de cariz exclusivamente restritivo parecem provocar menor perda muscular em comparação com cirurgias malabsortivas, o que poderá estar

relacionado com a menor libertação de grelina pós-prandial nesta cirurgia, que possui ação anabólica e orexigénica sobre o crescimento do músculo esquelético [11].

A perda de tecido muscular, vai afetar as reservas proteicas, de glicogénio e tecido adiposo e poderá ter um impacto negativo no sucesso da cirurgia a longo prazo [12]. Consequentemente, a sua redução pode ter consequências metabólicas na regulação glicémica, podendo estar associada ao desenvolvimento de DM2, parecendo existir uma associação negativa entre a massa muscular e os níveis de glicemia [13]. Alguns autores [14] defendem que menores perdas de massa muscular, estão associadas a melhores níveis de glicemia 3 meses após cirurgia e que doentes com diabetes perdem mais massa muscular ao fim de 1 ano [14], havendo evidência [15] que sugere que o ganho de massa muscular possa estar associado a menor risco de desenvolver diabetes *Mellitus* tipo 2. No entanto, a evidência não é consistente, tendo sido reportado [16], apesar da redução de massa muscular após a cirurgia, não haver associação aos níveis de glicose sanguínea. A evidência relativamente à associação entre alterações da massa muscular e *outcomes* metabólicos e funcionais, em doentes submetidos a CMB é inconsistente e ainda particularmente escassa [8].

Em relação ao perfil lipídico, em obesidade, o risco cardiovascular aumentado está associado a um baixo colesterol das lipoproteínas de alta densidade (HDL), por diversos fatores como a hipertrigliceridemia, a diminuição da expressão da enzima lipoproteína lípase (responsável pelo metabolismo do colesterol HDL), a forte correlação com os baixos níveis de grelina e adiponectina, a presença de inatividade física e o consumo aumentado de gordura saturada e glícidos [17]. Após CMB, tem sido mostrada uma redução dos marcadores cardiometabólicos lipídicos, com redução da hipertrigliceridemia e melhorias subsequentes na insulinoresistência com benefícios no colesterol HDL. Contudo, estes benefícios não parecem acontecer nos primeiros meses após a cirurgia, podendo a perda de massa muscular esquelética e a pouca ou nenhuma prática de exercício físico nos primeiros meses após cirurgia estar associados a uma diminuição do colesterol HDL [18,19].

Em contrapartida, nem todas as alterações no risco cardiometabólico, são explicadas pelas alterações na composição corporal. As melhorias nos parâmetros lipídicos, podem ocorrer mesmo antes de haver perda de peso, podendo envolver alterações metabólicas e endócrinas, com mudanças nas secreções de hormonas intestinais e adipocinas, diminuição do tecido adiposo local e diminuição da inflamação sistémica, que vão modular positivamente o metabolismo e perfil lipídico-lipoproteico [19]. Um estudo retrospectivo [20], realizado em doentes submetidos a *Bypass*, sugere que fatores inerentes ao próprio procedimento cirúrgico podem contribuir para as reduções do colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e do colesterol total (TC), enquanto melhorias nos níveis de triacilgliceróis (TG) e de colesterol HDL estão provavelmente mais relacionadas com a perda de peso.

Por outro lado, na sequência da cirurgia, a diminuição da ingestão energética e a perda de MG tendem a promover a diminuição da inflamação sistêmica e a melhoria da sensibilidade à insulina [21]. Um estudo numa coorte de mulheres submetidas a *Bypass* [22] mostrou que a massa muscular foi o fator-chave para a melhoria da sensibilidade à insulina, independentemente do IMC e da idade, enquanto a MG não mostrou ser o fator principal associado aos níveis de lípidos plasmáticos. Com resultados contrários, num estudo prospetivo longitudinal [23] em doentes submetidos a *Sleeve*, mostrou-se que os marcadores do metabolismo lipídico (TC, LDL, HDL e TG) e glicémico (GJ e HbA1c) mudaram a par das alterações na MG, com exceção do HDL que aumentou a partir do 6º mês após cirurgia e da HbA1c que diminuiu entre o 1º e 3º ano após cirurgia.

Numa revisão sistemática, publicada em 2021, concluiu-se que a CMB tem um impacto positivo na composição corporal, na capacidade funcional e nos parâmetros metabólicos, sendo salientada a escassez de evidência, onde se estudem as alterações da composição corporal e a sua associação com *outcomes* cardiovasculares [24]. Tendo isso em conta, e alguns resultados contraditórios, são necessários mais estudos longitudinais que descrevam alterações de composição corporal e que avaliem a sua associação com diferentes marcadores cardiometabólicos.

Após CMB, diferentes alterações da composição corporal podem mostrar-se distintamente associadas a marcadores cardiometabólicos específicos, consoante o compartimento de composição corporal considerado (MG ou MME). Assim, hipotizamos que um maior decréscimo de peso, consequente IMC e MG se associa à diminuição de marcadores cardiometabólicos lipídicos (TC; LDL; HDL; VLDL; TG), enquanto alterações da MME se associem a outros marcadores como o perfil glicémico (GJ; HbA1c). Adicionalmente, poderá existir heterogeneidade entre *Bypass* e *Sleeve* na associação com marcadores cardiometabólicos.

OBJETIVOS

O objetivo principal desta tese foi estimar a associação entre diferentes alterações da composição corporal e distintos marcadores cardiometabólicos após CMB.

Assim, esta tese pretende responder aos seguintes objetivos específicos:

- Descrever as alterações ponderais e da composição corporal após CMB;
- Comparar as alterações da composição corporal e marcadores cardiometabólicos, entre duas tipologias cirúrgicas, nomeadamente *Bypass* e *Sleeve*;
- Avaliar o perfil cardiometabólico no período pré-operatório, bem como aos 3 e 6 meses após cirurgia;
- Avaliar os parâmetros antropométricos e de composição corporal desde o período pré-operatório até aos 6 meses de seguimento;
- Avaliar a associação entre diminuição ponderal e alteração dos diferentes compartimentos de composição corporal e marcadores cardiometabólicos.

MÉTODOS

Contexto e desenho do estudo

Esta tese baseia-se em dados de doentes seguidos regularmente na Unidade de Cirurgia da Obesidade e Metabólica (UCOM) do Hospital CUF Tejo. Conforme o protocolo da unidade, os doentes são avaliados antes da cirurgia (avaliação pré-cirúrgica) sendo, depois, monitorizados aos 1, 3, 6, 9 e 12 meses no primeiro ano. A partir daí – nos segundo, terceiro e quarto anos de seguimento – são avaliados bianualmente, passando, regra geral, a ser monitorizados anualmente do quinto ano em diante.

Desenhou-se um estudo longitudinal retrospectivo numa amostra de doentes submetidos a CMB entre setembro de 2018 e março de 2021, considerando o seguimento nos 6 meses após cirurgia (figura 1). A exposição de interesse (perda ponderal e alterações de composição corporal) foi avaliada antes da cirurgia, bem como aos 1, 3 e 6 meses após cirurgia. Os marcadores cardiometabólicos (medidas de *outcome*) foram avaliados antes e após (3 e 6 meses) cirurgia. Os dados foram recolhidos retrospectivamente, entre abril e julho de 2022 (Figura 1), considerando dois intervalos de tempo para avaliação da associação entre exposição e *outcomes*: i) alterações ponderais e de composição corporal no primeiro mês com marcadores cardiometabólicos aos 3 meses após cirurgia; ii) alterações ao final de 3 meses com marcadores cardiometabólicos aos 6 meses após cirurgia.

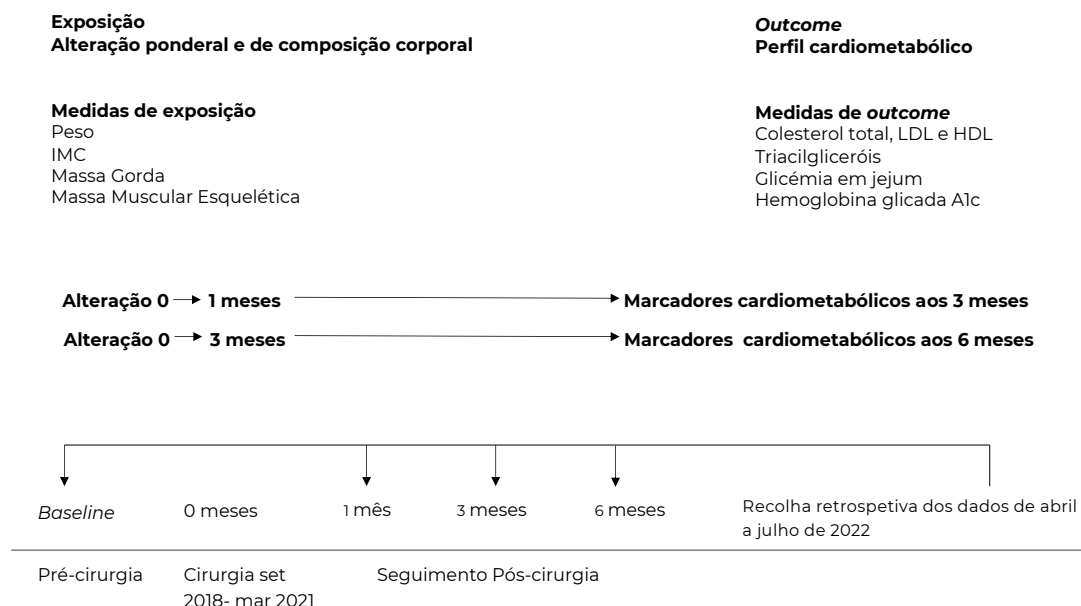


Figura 1. Exposição, *outcome* e momentos de avaliação considerados para análise

Participantes, recrutamento, critérios de inclusão e de exclusão

Este estudo inclui uma amostra de doentes com obesidade da UCOM do Hospital CUF tejo, considerando os seguintes critérios de inclusão: i) doentes submetidos a CMB; ii) com idades compreendidas entre os 18 e os 65 anos; iii) e com cirurgia realizada há mais de 6 meses. Consideraram-se os seguintes critérios de exclusão: i) complicações que comprometessem a alimentação e nutrição como sintomas gastrointestinais sugestivos de estenose por corpo estranho, de fístula ou de herniação; ii) doentes submetidos a cirurgia de revisão; iii) e doentes que não aceitaram fazer avaliação da composição corporal ou que não cumpriram o protocolo de preparação para a realização do exame de Bioimpedância.

Conforme ilustrado na Figura 2, em função dos critérios de inclusão, 133 doentes foram considerados como potenciais elegíveis. Após exclusão de 70 doentes com critério de exclusão [complicações ($n=4$), cirurgia de revisão ($n=8$), ausência de dados completos ou válidos da bioimpedância ($n=58$)], um total de 63 doentes foram considerados elegíveis. O recrutamento decorreu de abril a junho de 2022. Todos os doentes elegíveis foram convidados pelo investigador principal, mediante contacto digital (e-mail e mensagem telefónica). Um total de 13 doentes não aceitou participar, restando uma amostra final de 50 doentes para análise. Uma vez que alguns doentes realizam colheita sanguínea fora do Hospital CUF Tejo e não responderam ao pedido de envio de resultados para este estudo, dados completos para marcadores cardiometabólicos aos 1, 3 e 6 meses existem para uma subamostra de 29 doentes (Figura 2).

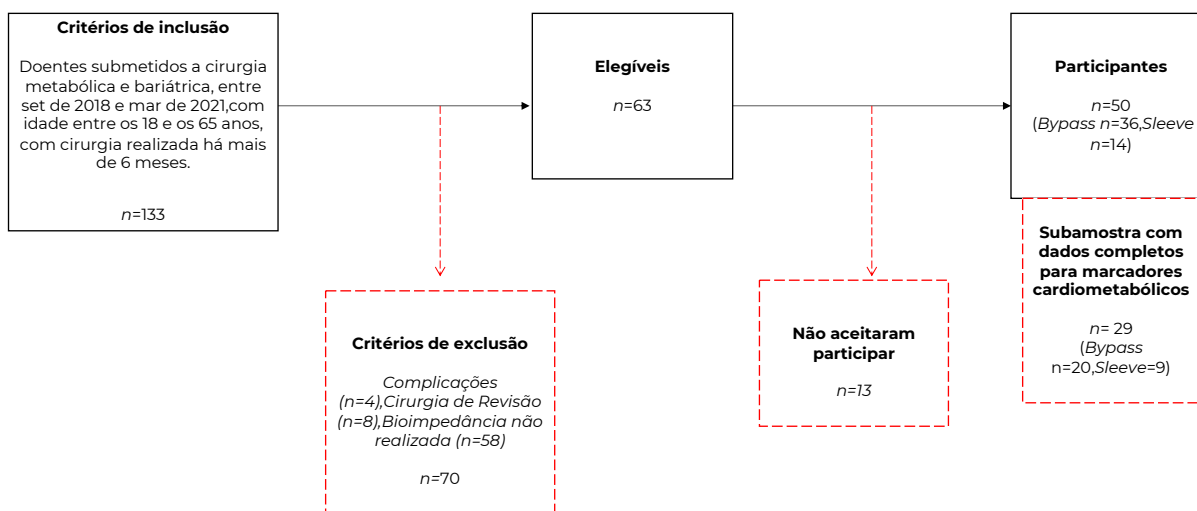


Figura 2. Participantes, exclusões e subamostra

Este estudo foi aprovado pelas Comissões de Ética em Investigação da NOVA Medical School e da CUF Tejo. Todos os procedimentos do estudo foram realizados segundo os requisitos descritos para estudos com participantes humanos publicados na declaração de Helsínquia de 1964 com as suas posteriores alterações, bem como, com as normas estabelecidas pela Autoridade Portuguesa de Proteção de Dados. Um consentimento informado online, foi recolhido de cada participante.

Recolha de informação

Todos os dados usados no presente estudo foram coligidos retrospectivamente através da consulta do registo clínico eletrónico de cada doente.

Dados antropométricos e de composição corporal

Os parâmetros de avaliação antropométrica e de composição corporal [Peso (kg), MG em kg e %, e MME em kg], foram recolhidos através de consulta do registo clínico referente à avaliação antropométrica e de composição corporal realizada nas consultas de nutrição, no pré-operatório e aos 1, 3 e 6 meses após cirurgia.

A estatura foi medida, por nutricionista treinado, ao milímetro mais próximo através de estadiómetro de parede (Seca®, Hamburgo, Alemanha), segundo procedimentos padronizados [25,26]. O peso foi medido com a precisão de 0.1 kg, por nutricionista treinado, segundo procedimentos padronizados [25,26], nomeadamente em roupa interior, após esvaziar bexiga e usando a InBody 770 (InBody® Co. Ltd., Seoul, Korea).

A avaliação da composição corporal foi realizada segundo o protocolo da UCOM, que obedece a procedimentos padronizados [27]. Para realizar bioimpedância, o doente teria de estar em jejum por pelo menos 3 horas, não ter realizado exercício físico nas 24 horas anteriores e não ter ingerido bebidas com cafeína ou etanol nas 24 h precedentes ao exame. A composição corporal foi medida através de Bioimpedância Segmentar Direta Multi-frequência DSM-BI, tetrapolar com 8 elétrodo InBody 770 (InBody® Co. Ltd., Seoul, Korea).

Marcadores cardiometabólicos

Os marcadores cardiometabólicos de interesse, foram avaliados antes da cirurgia, bem como aos 3 e 6 meses após intervenção cirúrgica. Na UCOM, os doentes são aconselhados a realizar a colheita de sangue para análise de parâmetros bioquímicos no Hospital CUF Tejo, em jejum, e obedecendo a procedimentos padronizados. A maior parte dos doentes realiza todos os exames e análises no hospital, através do centro de medicina laboratorial Germano de Sousa [28] que presta este serviço no Hospital. Neste Centro [28] o colesterol total é medido através do método do colesterol oxidase-esterase, sendo o colesterol HDL analisado por ensaio enzimático

colorimétrico homogéneo direto. Os triacilgliceróis são avaliados pelo método do glicerol fosfato oxidase peroxidase e os níveis de VLDL são calculados pela equação de Friedwald [29]. A glicémia em jejum é medida pela metodologia da hexoquinase-glicose-6-fosfato desidrogenase e a HbA1c é medida por cromatografia líquida de alta-definição.

Alguns doentes realizaram colheita de sangue e análises noutro centro de análises – o Laboratório Joaquim Chaves [30]. Neste Centro [30] são utilizados os seguintes métodos de avaliação: colesterol total medido por ensaio enzimático colorimétrico colesterol esterase/oxidase (PAP); triacilgliceróis e VLDL medidos por ensaio colorimétrico enzimático GPO/Trinder; colesterol HDL e LDL medidos por ensaio colorimétrico enzimático homogéneo direto de 3ª geração; glicémia em jejum medida através da hexoquinase, Glucose-6-Fosfato Desidrogenase e a HbA1c medida por imunoturbidimetria.

Para o presente estudo, consultaram-se os processos eletrónicos dos participantes recolhendo informação relativa aos seguintes marcadores: colesterol total (mg/dL); colesterol HDL (mg/dL); colesterol LDL (mg/dL); VLDL (mg/dL); triacilgliceróis (mg/dl); glicémia em jejum (mg/dL) e HbA1c (%). Os resultados das análises realizadas no centro de medicina laboratorial Germano de Sousa, são automaticamente carregados no sistema de registo clínico eletrónico. Os resultados de análises realizadas noutros centros são trazidos pelos doentes e verificados em consulta com registo dos parâmetros alterados. Neste último caso, as análises completas não ficam automaticamente em sistema, de modo que os participantes com valores em falta foram contactados neste estudo, de forma a completar os dados.

Dados sociodemográficos

Foi desenvolvido um questionário para recolha de dados cujo *link* foi enviado para o email pessoal de todos os participantes. O questionário visava recolher informação sociodemográfica como: nível de escolaridade; rendimento do agregado familiar; número de membros do agregado; estado civil atual; data de nascimento e sexo dos participantes.

Potenciais Fatores de Confundimento

Potenciais fatores de confundimento derivaram da revisão da literatura, tendo sido considerados os seguintes em todas as análises; nível de escolaridade (número de anos completos de escolaridade); idade exata dos participantes (calculada em anos completos através da data de nascimento); rendimento per capita mensal (calculado em euros através do rendimento mensal e número de elementos do agregado familiar); o sexo, a estatura dos pacientes e a prática de exercício físico (aos 3 e 6 meses após cirurgia).

Análise estatística

Para variáveis contínuas, após verificada uma distribuição simétrica dos dados, optou-se por expressar os resultados como médias e respetivos desvios padrão (DP). Para variáveis categóricas, os resultados são expressos em número absoluto e respetivas percentagens. Diferenças entre proporções, foram testadas com o teste Qui-Quadrado. A comparação de médias entre as duas tipologias cirúrgicas foi realizada pelo teste T-student para amostras independentes.

Dois períodos de seguimento foram considerados para alterações ponderais e da composição corporal, nomeadamente alteração entre a avaliação pré-cirúrgica e o 1º mês de seguimento (0-1 m) e da pré-cirurgia aos 3 meses de seguimento (0-3 m). As alterações de Peso, IMC, MG e MME foram calculadas mediante subtração (Figura 3).

1º momento **Alteração entre a avaliação pré cirúrgica e o 1º** **mês de seguimento;**

- [(Peso(kg) pré cirurgia – Peso(kg) 1 mês após)]
- [(IMC kg/m² pré cirurgia – IMC kg/m² 1 mês após)]
- [(MG (kg) pré cirurgia – MG (kg) 1 mês após)]
- [(MME(kg) pré cirurgia- MME(kg) 1 mês após)]

2º momento **Alteração entre a avaliação pré cirúrgica e os 3** **meses de seguimento;**

- [(Peso(kg) pré cirurgia – Peso(kg) 3 meses após)]
- [(IMC kg/m² pré cirurgia – IMC kg/m² 3 meses após)]
- [(MG (kg) pré cirurgia – MG (kg) 3 meses após)]
- [(MME(kg) pré cirurgia- MME(kg) 3 meses após)]

Figura 3. Períodos de seguimento para avaliação das alterações ponderais e de composição corporal em estudo

Para avaliar a associação entre a exposição de interesse (alterações ponderais e da composição corporal) e os *outcomes* (marcadores cardiometabólicos) foram estimados coeficientes de regressão (β) e respetivos intervalos de confiança a 95% (IC 95%) por modelos de regressão linear, brutos e ajustados, individualmente para cada medida de *outcome* (CT, LDL e HDL; VLDL, Triacilgliceróis; Glicémia e HbA1c). Os potenciais fatores de confundimento foram, um-a-um, testados em cada modelo e aqueles que não alteravam as associações de interesse, não foram incluídos na análise final [estatura, rendimento e prática de exercício físico]. Assim, os modelos finais foram ajustados para sexo (feminino vs masculino como categoria de referência), idade (em anos, como variável contínua), escolaridade (anos completos, como variável contínua).

Para testar estatisticamente a hipótese de heterogeneidade entre tipologias cirúrgicas (*Bypass* vs. *Sleeve*) na associação das alterações (ponderais e de composição corporal) com os marcadores cardiometabólicos, testou-se a interação entre alteração (ponderal ou de composição corporal) e tipologia cirúrgica mediante adição de termos multiplicativos (alteração x tipologia) nos modelos ajustados.

A análise estatística foi realizada com o Software de estatística SPSS, versão 25 (IBM SPSS Statistics corporation, Chicago, IL, USA) e um nível de significância de 5% foi adotado.

RESULTADOS

Na Tabela 1 podem observar-se as características iniciais (sociodemográficas, ponderais, de composição corporal e cardiometabólicas) dos doentes, por tipologia cirúrgica. Os doentes submetidos a *Bypass* apresentavam valores significativamente superiores aos de *Sleeve* na percentagem de peso em excesso (Média=71,0, DP=25,79 vs. Média=54,2, DP=23,12 kg; $P=0,038$) e no IMC (Média=42,6, DP=6,42 vs. Média=38,4, DP=5,76 kg/m², $P=0,038$). Não se observaram diferenças estatisticamente significativas para as restantes características pré-cirurgia.

Tabela 1. Características pré-cirúrgicas dos participantes, de acordo com tipologia cirúrgica

	Bypass em Y de Roux (n=36, 72%)				Gastrectomia em Sleeve (n=14,28%)				valor-P ^a
	Média	DP	n	%	Média	DP	n	%	
Características sociodemográficas									
Sexo									
Feminino			25	69,4			8	57,1	0,511
Idade, anos	48,4	9,92			46,1	11,92			0,492
Escolaridade, anos	14,5	2,58			14,9	3,52			0,924
Rendimento, € per capita	994,4	594,98			777,4	519,29			0,246
Estado civil									
Em coabitação			23	76,7			8	57,1	0,288
Características ponderais e de composição corporal									
Peso, Kg	115,9	21,22			109,7	25,70			0,388
Peso em excesso, %	71,0	25,79			54,2	23,12			0,038
IMC, Kg/m²	42,6	6,42			38,4	5,76			0,038
Perímetro da cintura, cm	127,7	12,39			126,1	12,85			0,786
MG, kg	53,8	11,15			49,5	9,96			0,235
MG, %	47,1	6,25			44,8	4,67			0,231
MME, Kg	33,6	6,97			33,0	8,20			0,799
Características cardiometabólicas									
Colesterol Total, mg/dL	209,1	37,30			196,1	24,46			0,275
Colesterol LDL, mg/dL	131,4	40,31			123,2	18,15			0,504
Colesterol HDL, mg/dL	49,0	13,32			49,1	11,40			0,991
VLDL, mg/dL	27,1	11,37			24,6	7,54			0,520
Triacilgliceróis, mg/dL	129,8	60,10			118,8	38,91			0,565
Glicose em jejum, mg/dL	99,3	20,97			95,8	5,33			0,415
HbA1C, %	5,8	0,86			6,2	1,58			0,304

DP, Desvio Padrão; IMC, Índice de Massa Corporal; MG, Massa Gorda; MME, Massa Muscular Esquelética; LDL, *Low-Density Lipoprotein*; HDL, *High-Density Lipoprotein*; VLDL, *Very-Low-Density Lipoprotein*; HbA1c Hemoglobina glicada A1C.

^a As proporções foram comparadas com o Teste qui-quadrado; As médias foram comparadas com o Teste T-student para amostras independentes

Após cirurgia (Tabela 2), observa-se descida substancial das medidas antropométricas e de composição corporal nos doentes submetidos a ambas as tipologias cirúrgicas. O IMC médio desce cerca de 12 kg/m² no *Bypass* [de 42,6 kg/m² na avaliação pré-cirúrgica (Tabela 1), para 30,8 kg/m² aos 6 meses (Tabela 2)] e cerca de 10 kg/m² no *Sleeve* [de 38,4 kg/m² na avaliação pré-cirúrgica (Tabela 1) para 28,0 kg/m² aos 6 meses (Tabela 2)]. Um mês após cirurgia ainda se observam diferenças estatisticamente significativas entre *Bypass* e *Sleeve* na percentagem de peso em excesso (Média=54,3, DP=24,23 vs. Média=38,7, DP=20,79; *P*=0,039) e no IMC (Média=38,4, DP=6,03 vs. Média=34,5, DP=5,18 kg/m²; *P*=0,039), que deixam de ser significativas aos 3 e 6 meses de seguimento.

Tabela 2. Antropometria e composição corporal após cirurgia, de acordo com tipologia cirúrgica

	Bypass em Y de Roux (n=36, 72%)		Gastrectomia em Sleeve (n=14, 28%)		valor- <i>P</i> ^a
	Média	DP	Média	DP	
1 mês após cirurgia					
Peso, Kg	104,4	18,95	98,7	23,01	0,388
Peso em Excesso, %	54,3	24,23	38,7	20,79	0,039
IMC, Kg/m²	38,4	6,03	34,5	5,18	0,039
MG, kg	47,7	12,08	41,9	9,87	0,178
MG, %	46,1	7,18	43,1	2,91	0,065
MME, Kg	30,4	6,21	30,4	7,82	0,981
3 meses após cirurgia					
Peso, Kg	93,8	17,50	91,0	23,10	0,666
Peso em excesso, %	39,3	23,47	28,2	22,06	0,156
IMC, Kg/m²	34,7	5,84	31,9	5,49	0,156
MG, kg	41,1	12,68	35,2	9,69	0,220
MG, %	43,0	8,36	37,3	5,40	0,071
MME, Kg	29,6	5,85	31,5	7,82	0,452
6 meses após cirurgia					
Peso, Kg	84,6	14,63	77,6	19,44	0,219
Peso em excesso, %	23,5	18,78	12,3	21,04	0,107
IMC, Kg/m²	30,8	4,68	28,0	5,24	0,107
MG, kg	30,6	10,23	25,2	6,33	0,133
MG, %	36,0	9,24	32,3	6,28	0,248
MME, Kg	29,9	6,13	28,7	5,88	0,585

DP, Desvio Padrão; IMC, Índice de Massa Corporal; MG, Massa Gorda; MME, Massa Muscular Esquelética; LDL, *Low-Density Lipoprotein*; HDL, *High-Density Lipoprotein*; VLDL, *Very-Low-Density Lipoprotein*; HbA1c Hemoglobina glicada A1C.

^a As médias foram comparadas com o Teste T-student para amostras independentes

Até aos 6 meses, em números absolutos, os doentes submetidos a *Bypass* perdem mais peso (33,0 kg), mais massa gorda (24,9 kg), e mais massa muscular esquelética (4,3 kg) do que os doentes submetidos a *Sleeve* (27,7 kg; 23,1 kg; 2,8 kg, respetivamente), mas nenhuma destas diferenças é estatisticamente significativa. Nos primeiros 6 meses, a perda total de MG é de 77,8% do peso perdido no *Bypass* e de 76,5% do peso perdido no *Sleeve*. Já a perda de MME perfaz, aos 6 meses, 12,8% e 10,7% do peso perdido, no *Bypass* e *Sleeve* respetivamente. Em ambas as tipologias cirúrgicas, a perda relativa de MME é muito mais substancial durante o primeiro mês após cirurgia, diminuindo a partir daí, enquanto aumenta a perda relativa de massa gorda.

Tabela 3. Alterações ponderais e de composição corporal após cirurgia, de acordo com tipologia cirúrgica

	Bypass em Y de Roux (n=36, 72%)		Gastrectomia em Sleeve (n=14, 28%)		
	Média	DP	Média	DP	valor- <i>P</i> ^a
Peso					
0 - 1 mês, kg	11,4	4,01	11,0	3,26	0,729
1 - 3 meses, kg	10,5	3,97	8,2	3,40	0,074
3 - 6 meses, kg	10,6	4,63	10,0	5,24	0,718
Perda total (0 - 6 m), kg	33,0	9,29	27,7	8,60	0,105
Massa Gorda					
0 - 1 mês, kg	7,3	2,71	7,5	2,49	0,820
0 - 1 mês, % peso perdido	63,9	10,28	67,7	16,27	0,520
1 - 3 meses, kg	8,8	3,72	7,7	3,36	0,523
1 - 3 meses, % peso perdido	84,6	15,87	92,5	11,35	0,244
3 - 6 meses, kg	9,1	3,10	9,1	4,73	0,981
3 - 6 meses, % peso perdido	87,7	11,58	87,9	17,61	0,974
Perda total (0 - 6 m), kg	24,9	6,36	23,1	6,51	0,464
Perda total (0 - 6 m), % peso perdido	77,8	12,00	76,5	6,10	0,762
Massa Muscular Esquelética					
0 - 1 mês, kg	2,9	1,01	3,0	1,03	0,800
0 - 1 mês, % peso perdido	26,6	8,57	29,2	8,74	0,414
1 - 3 meses, kg	0,8	0,94	0,7	1,02	0,779
1 - 3 meses, % peso perdido	9,4	8,50	7,5	6,72	0,896
3 - 6 meses, kg	0,4	1,09	0,3	0,78	0,755
3 - 6 meses, % peso perdido	5,4	6,29	7,1	12,29	0,634
Perda total (0 - 6 m), kg	4,3	2,59	2,8	3,38	0,146
Perda total (0 - 6 m), % peso perdido	12,8	6,29	10,7	10,65	0,456

DP desvio padrão

^a As médias foram comparadas com o Teste T-Student para amostras independentes

As estimativas da associação entre alterações ponderais e de composição corporal com os marcadores cardiometabólicos não são apresentadas estratificadas por tipologia cirúrgica, uma vez que nenhum dos termos de interação testados foi estatisticamente significativo, não mostrando heterogeneidade entre *Bypass* e *Sleeve* na associação das alterações ponderais ou da composição corporal com os diferentes marcadores cardiometabólicos. Assim, não havendo justificação estatística que suporte uma diferença de associação consoante tipologia cirúrgica, os resultados são apresentados em conjunto (Tabelas 4 e 5).

Conforme se pode observar na Tabela 4, as alterações ponderais e de composição corporal durante o primeiro mês após cirurgia estão significativamente associadas à diminuição do colesterol HDL aos 3 meses tanto no modelo bruto (Modelo 1) como no modelo ajustado para sexo, escolaridade e idade (Modelo 2).

No primeiro mês após cirurgia, a alteração de medidas antropométricas ou de composição corporal não se mostrou associada aos níveis de colesterol total, LDL, VLDL, triacilgliceróis ou HbA1c aos 3 meses de seguimento. Pelo contrário, estas alterações mostraram-se associadas à diminuição do colesterol HDL aos 3 meses, tanto nos modelos brutos como nos ajustados. Após ajuste para características sociodemográficas, por cada kg de peso perdido no primeiro mês de pós-operatório, o colesterol HDL aos 3 meses diminui em 2,118 mg/dL (IC95%: -2,970; -1,267). No primeiro mês de pós-operatório, por cada kg/m² perdido no IMC a diminuição de colesterol HDL aos 3 meses é de 7,192 mg/dL (IC95%: -9,485; -4,900). Esta diminuição de colesterol HDL deve-se substancialmente à diminuição da massa muscular esquelética (β = -6,491; IC95%: -9,962; -3,020) e menos à diminuição de massa gorda (β = -1,694; IC95%: -3,376; -0,012).

Por cada diminuição de 1 kg no primeiro mês após cirurgia, sobe significativamente a glicémia em jejum aos 3 meses (β =0,880; IC95%: 0,198; 1,561), embora, após ajuste para características sociodemográficas, a associação tenha perdido significância estatística (β =0,785; IC95%: -0,011; -1,581). Do mesmo modo, por cada diminuição de 1 kg/m² no IMC durante o primeiro mês de pós-operatório observa-se um aumento de 2,764 mg/dL da glicémia em jejum (IC95%: 0,363; 5,164) que perde significância após ajuste para características sociodemográficas (β =2,162; IC95%: -0,291; 4,615). A alteração de MG no primeiro mês não se mostrou significativamente associada à glicémia em jejum aos 3 meses. Para o mesmo período, a diminuição de MME mostrou-se positivamente associada à glicémia, embora a associação não atinja significância estatística.

Resultados semelhantes foram observados relativamente a alterações antropométricas e de composição corporal entre o 1 e os 3 meses de seguimento e sua associação com colesterol HDL aos 6 meses. Nos modelos ajustados (Modelo 2), as alterações antropométricas e de composição corporal observadas no segundo e terceiro meses após cirurgia associaram-se significativamente à diminuição do colesterol HDL, no que respeita à perda de peso (β = -1,206; IC95%: -1,847; -0,566), à diminuição de IMC (β = -3,961; IC95%: -5,831; -2,091) e à diminuição de massa muscular esquelética

(β =-9,612; IC95%: -13,583; -5,640). Adicionalmente, uma associação no limiar da significância estatística é observada entre a diminuição de IMC entre o 1 e os 3 meses com o colesterol total aos 6 meses (β =-6,065; IC95%: -12,131; 0,000), estando a perda de massa muscular esquelética significativamente associada a este marcador (β =-16,296; IC95%: -29,243; -3,349).

Tabela 4 Associações entre as alterações ponderais e de composição corporal dos 0 ao 1 mês e parâmetros cardiometabólicos aos 3 meses após cirurgia, n=29

	CT, mg/dL	LDL, mg/dL	HDL, mg/dL	VLDL, mg/dL	TG, mg/dL	GJ, mg/dL	HbA1c, %
	β (IC 95%)	β (IC 95%)	β (IC 95%)	β (IC 95%)	β (IC 95%)	β (IC 95%)	β (IC 95%)
Peso, kg							
Modelo 1 ^a	-2,210(-5,159;0,740)	-0,465(-3,407;2,478)	-1,927(-2,610; -1,244)	0,278(-0,423;0,979)	0,061(-2,815;2,937)	0,880(0,198;1,561)	0,020(-0,015;0,054)
Modelo 2 ^b	-1,574(-4,528;1,380)	-0,049(-3,084;2,986)	-2,118(-2,970; -1,267)	0,432(-0,430;1,294)	0,245(-3,202;3,692)	0,785(-0,011;1,581)	0,007(-0,035;0,048)
IMC, kg/m²							
Modelo 1 ^a	-4,458(-14,919;6,004)	2,029(-8,153;12,210)	-7,172(-9,336; -5,008)	0,686(-1,747;3,118)	0,302(-9,658;10,262)	2,764(0,363;5,164)	0,054(-0,066;0,175)
Modelo 2 ^b	-3,859(-12,866;5,147)	1,867(-7,303;11,036)	-7,192(-9,485; -4,900)	0,927(-1,706;3,560)	0,034(-10,413;10,481)	2,162(-0,291;4,615)	0,008(-0,118;0,134)
MG, kg							
Modelo 1 ^a	-2,503(-8,012;3,006)	-0,809(-6,216;4,599)	-1,904(-3,300; -0,508)	0,348(-1,004;1,700)	-0,766(-6,176;4,644)	0,822(-0,433;2,078)	0,043(-0,016;0,102)
Modelo 2 ^b	-0,098(-5,139;4,944)	0,944(-4,236;6,124)	-1,694(-3,376; -0,012)	0,459(-1,147;2,064)	0,678(-5,727;7,084)	0,656(-0,785;2,096)	0,044(-0,019;0,108)
MME, kg							
Modelo 1 ^a	-6,400(-19,334;6,533)	-0,521(-13,138;12,096)	-6,306(-9,372; -3,241)	1,561(-1,371;4,494)	-1,197(-13,134;10,739)	2,081(-0,689;4,850)	-0,012(-0,146;0,123)
Modelo 2 ^b	0,740(-10,656;12,136)	6,013(-5,339;17,365)	-6,491(-9,962; -3,020)	2,008(-1,357;5,373)	2,687(-11,070;16,445)	2,017(-1,157;5,191)	-0,045(-0,190;0,100)

CT colesterol total; LDL, *Low-Density Lipoprotein*; HDL, *High-Density Lipoprotein*; VLDL, *Very-Low-Density Lipoprotein*; TG triacilgliceróis; GJ glicose em jejum; HbA1c Hemoglobina glicada A1c.; β coeficiente de regressão; IC intervalo de confiança; IMC índice de massa corporal; MG massa gorda; MME massa muscular esquelética

^a Bruto; ^b Ajustado para sexo, idade e educação

Tabela 5 Associações entre as alterações ponderais e de composição corporal dos 1 aos 3 meses e parâmetros cardiometabólicos aos 6 meses após cirurgia, n=29

	CT, mg/dL	LDL, mg/dL	HDL, mg/dL	VLDL, mg/dL	TG, mg/dL	GJ, mg/dL	HbA1c, %
	β (IC 95%)	β (IC 95%)	β (IC 95%)	β (IC 95%)	β (IC 95%)	β (IC 95%)	β (IC 95%)
Peso, kg							
Modelo 1 ^a	-1,660(-3,411;0,092)	-0,647(-2,342;1,048)	-1,039(-1,583; -0,495)	-0,015(-0,281;0,252)	0,266(-1,088;1,619)	-0,023(-0,470;0,424)	-0,003(-0,022;0,016)
Modelo 2 ^b	-1,926(-3,929;0,078)	-0,801(-2,785;1,182)	-1,206(-1,847; -0,566)	-0,037(-0,352;0,279)	0,244(-1,342;1,829)	-0,017(-0,534;0,500)	-0,009(-0,029;0,011)
IMC, kg/m²							
Modelo 1 ^a	-6,122(-12,255;0,011)	-2,356(-8,321;3,609)	-4,009(-5,831; -2,188)	0,011(-0,927;0,950)	0,857(-3,912;5,625)	0,118(-1,424;1,660)	-0,032(-0,095;0,032)
Modelo 2 ^b	-6,065(-12,131;0,000)	-2,437(-8,469;3,596)	-3,961(-5,831; -2,091)	-0,002(-0,962;0,958)	0,781(-4,039;5,601)	0,175(-1,381;1,731)	-0,039(-0,099;0,022)
MG, kg							
Modelo 1 ^a	0,619(-2,759;3,998)	1,539(-1,757;4,835)	-1,030(-2,032; -0,029)	-0,109(-0,655;0,437)	-0,236(-2,851;2,380)	-0,243(-1,056;0,570)	-0,016(-0,056;0,023)
Modelo 2 ^b	-0,266(-4,169;3,637)	0,584(-3,151;4,319)	-1,112(-2,283;0,058)	-0,137(-0,798;0,525)	-0,111(-3,237;3,014)	-0,234(-1,001;0,532)	-0,039(-0,079;0,001)
MME, kg							
Modelo 1 ^a	-6,497(-16,693;3,699)	-1,785(-11,433;7,863)	-4,790(-8,015; -1,564)	0,177(-1,131;1,485)	0,783(-5,668;7,233)	-1,929(-4,045;0,187)	-0,064(-0,159;0,031)
Modelo 2 ^b	-16,296(-29,243; -3,349)	-6,617(-20,074;6,840)	-9,612(-13,583; -5,640)	-0,370(-2,328;1,587)	-1,188(-10,875;8,499)	-1,017(-4,066;2,032)	-0,093(-0,216;0,030)

CT colesterol total; LDL, *Low-Density Lipoprotein*; HDL, *High-Density Lipoprotein*; VLDL, *Very-Low-Density Lipoprotein*; TG triacilgliceróis; GJ glicose em jejum; HbA1c Hemoglobina glicada A1C.; β coeficiente de regressão; IC intervalo de confiança; IMC índice de massa corporal; MG massa gorda; MME massa muscular esquelética

^a Bruto; ^b Ajustado para sexo, idade e educação

DISCUSSÃO

Este estudo mostra que, ao final de um mês e ao final de 3 meses após CMB, a perda ponderal se associa significativamente à diminuição do colesterol HDL e que o compartimento de composição corporal consistentemente associado a esta diminuição é a diminuição da MME. Com menor consistência, mostra também que a perda ponderal no primeiro mês após cirurgia se associa ao aumento da glicemia em jejum, mas apenas até aos 3 meses de seguimento. Mostra ainda que em doentes submetidos a *Bypass* e *Sleeve*, as perdas totais de peso, MG e MME, ao fim de 6 meses, apesar de superiores no *Bypass*, não são significativamente diferentes e que não se observa evidência de heterogeneidade entre as duas tipologias cirúrgicas na associação de alterações ponderais ou de composição corporal com os marcadores cardiometabólicos.

Estes resultados estão de acordo com a evidência uma vez que, apesar de tipologias cirúrgicas malabsortivas terem sido descritas [11,31] como promovendo maior redução de IMC, de massa gorda e de massa muscular, numa revisão publicada em 2020 o *Bypass* e o *Sleeve* apresentam resultados semelhantes na perda ponderal e em *outcomes* glicémicos até aos 5 anos de seguimento [32].

Relativamente aos perfis cardiometabólicos, após CMB, ocorrem melhorias nos perfis lipoproteicos, através de vários mecanismos, muitos deles ainda por esclarecer, mas que parecem envolver fatores dependentes e não dependentes da perda de peso [18]. Por um lado, a perda de peso após cirurgia, vai levar à melhoria da sensibilidade à insulina, que por sua vez vai influenciar o metabolismo lipídico-lipoproteico. Por outro lado, a evidência científica, mostra que o facto de poder ocorrer remissão da Diabetes *Mellitus* tipo 2, após a cirurgia, antes de se observarem perdas de peso substanciais [33], pode sugerir que estejam implícitos fatores independentes da perda de peso, como alterações hormonais (como o aumento pós-prandial da libertação de várias hormonas secretadas pelo intestino, em particular do peptídeo semelhante ao *glucagon* 1, GLP-1) [34] e de alterações na microbiota intestinal [35].

A perda de MG também parece ter um papel importante na sensibilidade à insulina, estando associada a uma redistribuição do tecido adiposo, para um perfil mais benigno, em que há redução do tamanho dos adipócitos, que pode ser um *target* para a melhoria da sensibilidade à insulina [21]. Apesar disso, neste estudo, as alterações da massa gorda não se mostraram significativamente associadas aos marcadores lipídicos nem à glicemia em jejum aos 3 e 6 meses.

Evidência sobre perda excessiva de massa livre de gordura, em particular de MME, e consequências no controle glicémico [14] é consistente com os resultados observados neste estudo. Apesar de a evidência ainda ser escassa, já é mais reconhecido na comunidade científica que as alterações na MME após a cirurgia, podem ter influência importante no controle glicémico, uma vez que o músculo está envolvido na eliminação da glicose pós-prandial [14]. A perda de

MME foi associada à insulinoresistência [36] e pode ser o elemento-chave entre a obesidade e a DMT2 [37]. De facto, neste estudo, observámos nos modelos brutos uma associação da perda ponderal ao fim de 1 mês de pós-operatório com aumento da glicémia em jejum aos 3 meses de seguimento, sendo de destacar que a perda da massa muscular está positivamente associada à glicémia em jejum embora não atinja significância estatística. Estes resultados são parcialmente comparáveis com os de outros autores [38] que referem que quanto maior a proporção de massa livre de gordura e ganho de MME, maior a remissão de DMT2. Adicionalmente, apesar de ainda ser uma temática pouco explorada, há evidência que mostra que a perda de massa muscular também pode estar relacionada com o controle glicémico, através do seu papel direto no aumento do apetite [36]. A perda de massa muscular vai levar à diminuição da expressão da miostatina muscular, que atua diretamente nas hormonas do apetite e que vai aumentar a sensação de fome.

O aumento do apetite associado à perda de massa muscular, pode estar também relacionado com alterações no sabor e nas preferências alimentares, nomeadamente uma tendência maior para o consumo de doces, gorduras e alimentos densamente energéticos [39], que podem ocorrer após *Bypass* ou *Sleeve*. As alterações pós-operatórias, nomeadamente nas hormonas intestinais, nos nutrientes, nos ácidos biliares, no microbioma e em sinais neurais, vão atuar periféricamente e centralmente nas regiões hedónicas e homeostáticas do cérebro, responsáveis por mediar as alterações no comportamento alimentar pós cirúrgico [40].

Os resultados deste estudo são consistentes com a relação entre glicémia e perfil lipídico descrita por alguns autores [38], sendo de destacar que a melhoria da sensibilidade à insulina leva à diminuição da lipólise do tecido adiposo, resultando numa diminuição do transporte de ácidos gordos livres para o fígado, com menor produção de colesterol VLDL e triacilgliceróis [41,42].

Não encontrar heterogeneidade entre tipologias cirúrgicas na associação com marcadores cardiometabólicos merece discussão. Alguns autores defendem que em doentes com obesidade, com IMC semelhante e com percentagem de peso em excesso equivalentes, a perda de peso após cirurgia, é mais importante do que o tipo de cirurgia, e que os diferentes impactos nos níveis de triacilgliceróis e HDL, podem estar relacionados com as diferenças na quantidade de peso perdido [19]. Por outro lado, outros autores [43] defendem que em cirurgias malabsortivas, quanto maior a quantidade de MG perdida, melhores os parâmetros lipídicos [44] e que, no *Bypass* em particular, a hormona GLP-1 aumentada é responsável por reduzir o armazenamento de ácidos gordos hepáticos e melhorar a resistência periférica à insulina [45]. No presente estudo, não encontrámos evidência estatística de heterogeneidade entre *Bypass* e *Sleeve* na associação com marcadores cardiometabólicos. Uma revisão publicada em 2020 [32] reporta resultados semelhantes entre estas tipologias cirúrgicas quer na perda ponderal, quer no perfil glicémico, suportando os presentes resultados.

Neste estudo, não se observaram associações significativas com VLDL e TG. Seria expectável que estas associações fossem negativamente associadas à perda de MG, uma vez que quando ocorre perda de peso e tecido adiposo, há diminuição do conteúdo de triacilgliceróis dentro do músculo, melhorando a ação da insulina [46]. Além das alterações no colesterol VLDL e nos triacilgliceróis, há evidência forte de que a perda de peso está associada igualmente à diminuição dos restantes marcadores cardiometabólicos lipídicos (colesterol total e LDL) [47,48]. Contudo, no presente estudo não observámos uma associação significativa com estes parâmetros, embora uma associação no limiar da significância estatística tenha sido observada entre perda ponderal e diminuição do colesterol total. Não ter observado a associação hipotética entre perda da MG e perfil lipídico pode dever-se a falta de poder estatístico neste estudo. Contudo, tivemos poder para mostrar associação entre perda muscular, CT e colesterol HDL.

Relativamente ao colesterol HDL, durante a fase de perda de peso, os seus níveis plasmáticos podem oscilar mais, existindo uma diminuição temporária no pós-operatório [17]. Tal pode ser explicado por, durante a fase de perda de peso ativa, a enzima lipoproteína lípase (responsável por fornecer precursores de HDL através da lipólise de lipoproteínas ricas em triacilgliceróis) estar diminuída retardando a transferência de constituintes básicos para o colesterol HDL e, por isso, levando a uma redução dos seus níveis plasmáticos [19]. Os resultados do presente estudo são compatíveis com evidência que mostra que, após *Bypass*, os níveis de colesterol HDL apresentam um declínio inicial transitório, que dura até aos 6 meses. Após esse período, os níveis tendem a aumentar para valores pré cirurgia [17].

Outros autores defendem que o aumento da atividade enzimática da lipoproteína lípase, só começa a aparecer, quando a perda de peso estabiliza [49]. A não modificação do colesterol HDL reportada por alguns autores, sugere que os mecanismos dependentes da perda de peso, não são os únicos determinantes responsáveis pela sua alteração após cirurgia e que nem sempre as reduções no colesterol HDL, após *Bypass* ou *Sleeve*, estão associadas à quantidade de peso perdido [19]. Uma das possíveis explicações, poderá ser as alterações anatómicas, provocadas pelo tipo de cirurgia [50], nomeadamente as alterações no intestino delgado proximal, que é uma parte importante para a formação de partículas de HDL [50,51]. Por outro lado, as múltiplas interações entre hormonas intestinais e o metabolismo do HDL, são outra possível explicação, nomeadamente o aumento dos níveis de GLP-1, grelina, leptina, adiponectina e de ácidos biliares [52]. No entanto, o impacto destas alterações hormonais no HDL, ainda necessita de investigação adicional [17].

Resultados de outros autores [53], salientam a existência de uma correlação positiva, entre a MMEE, a prática de exercício físico e o aumento do HDL. O tipo de exercício físico também parece ser relevante [54]. Exercícios aeróbicos e agudos, aumentam os níveis plasmáticos de colesterol HDL, através do aumento da expressão de proteínas reguladoras da atividade do PPAR α , no

músculo esquelético [55]. A sua ativação, vai aumentar a produção da apolipoproteína A-I que por sua vez, vai aumentar os níveis plasmáticos de colesterol HDL [55]. Para além disso, este aumento parece existir em forma de dose-resposta, tendo maior influência o volume do exercício do que a intensidade do exercício [56]. No entanto, o mecanismo pelo qual o HDL aumenta, através da massa muscular esquelética ainda não está totalmente esclarecido [53].

No presente estudo, a tendência decrescente da massa muscular, ao longo dos diferentes momentos de avaliação, é evidente, com maior perda percentual ocorrida no 1º mês pós-operatório, para ambas as cirurgias. Para além da restrição energética, imposta pela cirurgia, particularmente de glícidos e proteína e das suas consequências anatómicas, a pouca ou nenhuma prática de atividade física, pode ter contribuído, em grande parte para a perda de MME. Um e três meses após a cirurgia, a perda de MME associou-se à diminuição significativa dos níveis de HDL aos 3 e 6 meses. Seria possível que na presente amostra, o decréscimo de MME estivesse a refletir falta de prática de exercício físico que, por sua vez, levava a menores níveis de HDL. Contudo, quando testado como potencial confundidor, a prática de exercício não alterou a associação com colesterol HDL.

Este estudo tem limitações que importa discutir. O pequeno tamanho amostral pode não ter permitido observar heterogeneidade significativa entre as duas tipologias cirúrgicas na associação das alterações ponderais e de composição corporal com marcadores cardiometabólicos. Contudo, a existência de diferenças por tipologia cirúrgica não é observada noutros estudos [32], suportando os presentes resultados. Por outro lado, nos registos clínicos, a informação sobre exercício físico recolhida não permitiu calcular múltiplos de equivalentes metabólicos (METS) que poderiam medir mais precisamente o efeito deste potencial confundidor na associação entre massa muscular e colesterol HDL. Para além disso, informação sobre adesão à intervenção nutricional é recolhida sistematicamente no seguimento destes doentes e a sua não inclusão pode ser considerada uma limitação. Contudo, tendo em conta que a alimentação nos primeiros meses após cirurgia não tem variabilidade suficiente, bem como que a dieta, mais do que um confundidor, será um determinante da alteração corporal e do perfil cardiometabólico, consideramos que a não inclusão de fatores alimentares e nutricionais é adequada tendo em conta o objetivo do estudo.

Este estudo tem como grande vantagem o facto de, mesmo com um tamanho amostral reduzido, se mostrarem não só alterações ponderais, mas também alterações da composição corporal por tipologia cirúrgica num período de 6 meses. A descrição de alterações de composição corporal ainda é escassa na literatura e mostrar a evolução de diferentes compartimentos de composição corporal com comparação entre diferentes metodologias cirúrgicas é uma vantagem. O desenho longitudinal também uma vantagem, permitindo haver

precedência temporal entre alterações ponderais e de composição corporal e marcadores cardiometabólicos.

A vantagem de se estudarem diferentes compartimentos de composição corporal permitiu mostrar que a diminuição da MME, mesmo sendo relativamente baixa na presente amostra, tem uma associação forte com o perfil cardiometabólico, sobretudo no que diz respeito à diminuição do CT e do colesterol HDL. Este resultado tem implicações importantes na prática clínica, nomeadamente, na melhoria do tratamento e acompanhamento dos doentes submetidos a CMB no sentido de dar particular enfoque à manutenção da MME, sugerindo a necessidade de estudar fatores de estilo de vida (nutricionais, de atividade física ou outros) que possam melhorar os resultados e diminuir a perda de MME.

CONCLUSÃO

Este estudo mostra que a perda de peso e consequente diminuição do IMC, estão associados à diminuição do colesterol HDL aos 3 e 6 meses, sendo a perda de MME, o fator que parece estar mais significativa e fortemente associado a esta diminuição. Conclui-se que, para além do peso, os diferentes componentes da composição corporal, em particular a perda de MME, podem ter influência nos marcadores cardiometabólicos lipídicos e glicémicos, com o aumento da glicémia em jejum, principalmente nos 3 meses após a cirurgia.

É de extrema relevância incluir a avaliação da composição corporal, desde a avaliação pré cirúrgica e nos diferentes períodos de seguimento, no acompanhamento de doentes submetidos a CMB. No entanto, são necessários mais estudos longitudinais, com tempos de seguimento superiores, com um tamanho amostral maior, que permitam estimar e compreender melhor a associação entre os diferentes compartimentos da composição corporal e as alterações lipídicas e glicémicas e que tenham poder estatístico suficiente para estudar potenciais diferenças entre tipologias cirúrgicas.

REFERÊNCIAS

- 1- World Health Organization & World Health Organization Regional Office for Europe. (2022, Março 3). WHO European Regional Obesity Report – 3 March 2022.Retirado de: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/353747/9789289057738-eng.pdf>
- 2- Cohen R, Sforza SN, Clemente GR. Impact of Metabolic Surgery on Type 2 Diabetes Mellitus, Cardiovascular Risk Factors, and Mortality: A Review. *Curr Hypertens Rev.*2021;17(2) :159-169.
- 3- Wolfe BM, Kvach E, Eckel RH. Treatment of Obesity: Weight loss and Bariatric Surgery. *Circ Res.* 2016 May;118(11):1844-55.
- 4- Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med.* 2007; 357: 741-752.
- 5- Velázquez VV, González AR, Ortega SO, Flores MR, Herrera MF, Pantoja JP, et al. Differences in Body Composition in Patients with Obesity 1 Year After Roux-En-Y Gastric Bypass: Successful Vs. Unsuccessful Weight Loss. *Obes Surg.* 2018 Mar;28(3):864-868.
- 6- Dagan SS, Sagi SZ, Buch A, Bar N, Webb M, Sakran N, et al. Prospective Longitudinal Trends in Body Composition and Clinical Outcomes 3 Years Following Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg.* 2019 Dec;29(12):3833-3841.
- 7- Maïmoun L, Lefebvre P, Aouinti S, Picot MC, Goulart DM, Nocca D, et al. Acute and longer-term body composition changes after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2019 Nov;15(11):1965-1973.
- 8- Nuijten MAH, Eijsvogels TMH, Montpellier VM, Janssen IMC, Hazebroek EJ, Hopman MTE. The magnitude and progress of lean body mass, fat-free mass, and skeletal muscle mass loss following bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2022 Jan;23(1): e13370.
- 9- Nuijten MAH, Montpellier VM, Eijsvogels TMH, Janssen IMC, Hazebroek EJ, Hopman MTE. Rate and determinants of excessive fat-free mass loss after bariatric surgery. *Obes Surg.* 2020; 30(8): 3119- 3126.
- 10- Bertoni L, Valentini R, Zattarin A, Belligoli A, Bettini S, Vettor R, et al. Assessment of protein intake in the first three months after sleeve gastrectomy in patients with severe obesity. *Nutrients.* 2021; 13(3): 771.

- 11- Kim G, Tan CS, Tan KW, Lim SPPY, So JBY, Shabbir A. Sleeve Gastrectomy and Roux-En-Y Gastric Bypass Lead to Comparable Changes in Body Composition in a Multi-ethnic Asian Population. *J Gastrointestinal Surg.* 2019 Mar;23(3):445-450.
- 12- Wolfe RR. The underappreciated role of muscle in health and disease. *Am J Clin Nutr.* 2006; 84(3): 475- 482.
- 13- Zamaninour N, Pazouki A, Kermansaravi M, Seifollahi A, Kabir A. Changes in Body Composition and Biochemical Parameters Following Laparoscopic One Anastomosis Gastric Bypass: 1-Year Follow-Up. *Obes Surg.* 2021 Jan;31(1):232-238.
- 14- Vauris C, Diméglio C, Charras L, Anduze Y, Chalret du Rieu M, Ritz P. Determinants of changes in muscle mass after bariatric surgery. *Diabetes Metab.* 2015;41(5): 416–21.
- 15- Yeung CHC, Yeung SLA, Fong SSM, Schooling CM. Lean mass, grip strength and risk of type 2 diabetes: a bi-directional Mendelian randomisation study. *Diabetologia.* 2019;62(5):789–99.
- 16- Johnson Stoklossa CA, Sharma AM, Forhan M, Siervo M, Padwal RS, Prado CM. Prevalence of sarcopenic obesity in adults with class II/III obesity using different diagnostic criteria. *J Nutr Metab.* 2017; 2017:7307618.
- 17- Aminian A, Zelisko A, Kirwan JP, Brethauer S, Schauer PR. Exploring the impact of bariatric surgery on high density lipoprotein. *Surg Obes Relat Dis.* 2015 Jan-Feb;11(1):238-47.
- 18- Benaiges D, Goday A, Flores Le Roux JA, Fitó M, Pozo O, Morató JR, et al. Bariatric surgery, and LDL cholesterol (BASALTO) trial study protocol: randomised controlled study evaluating the effect of gastric bypass versus sleeve gastrectomy on high LDL cholesterol. *BMJ Open.* 2020 Sep 10;10(9): e037712.
- 19- Piché ME, Tardif I, Auclair A, Poirier P. Effects of bariatric surgery on lipid-lipoprotein profile. *Metabolism.* 2021 Feb; 115:154441.
- 20- Cunha FM, Oliveira J, Preto J, Saavedra A, Costa MM, Magalhães D, et al. The Effect of Bariatric Surgery Type on Lipid Profile: An Age, Sex, Body Mass Index and Excess Weight Loss Matched Study. *Obes Surg.* 2016 May;26(5):1041-7.
- 21- Thorell A. The 2020 ESPEN Arvid Wretling lecture: Metabolic response in bariatric surgery - Mechanisms and clinical implications. *Clin Nutr.* 2021;40(5) :2602-2608.

- 22- Hogling DE, Bäckdahl J, Thorell A, Rydén M, Andersson DP, et al. Metabolic Impact of Body Fat Percentage Independent of Body Mass Index in Women with Obesity Remission After Gastric Bypass. *Obes Surg*. 2020 Mar;30(3):1086-1092.
- 23- Vigilante A, Signorini F, Marani M, Paganini V, Viscido G, Navarro, et al. Impact on dyslipidemia after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Obes Surg*. 2018; 28:3111–5.
- 24- Haghighat N, Kazemi A, Asbaghi O, Jafarian F, Moeinvaziri N, Hosseini B, et al. Long-term effect of bariatric surgery on body composition in patients with morbid obesity: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr*. 2021 Apr;40(4):1755-1766.
- 25- Direção-Geral da Saúde. Avaliação Antropométrica no Adulto: Orientação no 017/2013. 2013
- 26- Marfell-Jones M, Olds T, Stewart A CJ. International Society for the Advancement of Kinanthropometry. South Africa: Potchefstroom; 2006
- 27- McLester CN, Nickerson BS, Kliszczewicz BM, McLester JR. Reliability and Agreement of Various InBody Body Composition Analyzers as Compared to Dual-Energy X-Ray Absorptiometry in Healthy Men and Women. *J Clin Densitom*. 2020 Jul-Sep;23(3):443-450.
- 28- Análises Clínicas-Germano de Sousa. Centro de Medicina Laboratorial. Disponível em: <https://www.germanodesousa.com/analises-clinicas/Acesso> em:27/08/2022.
- 29- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18 (6):499-502.
- 30- Análises Clínicas-Joaquim Chaves Saúde. Disponível em: https://www.jcs.pt/pt/analises_clinicas/pesquisa_analises.Acesso em:27/08/2022
- 31- Cui B, Zhu L, Zhu S. Effects of Roux-en-Y Gastric Bypass Versus Sleeve Gastrectomy on Body Composition for Patients with a BMI > 35 kg/m² at 1 Year After Surgery. *Obes Surg*. 2022;32(5):1658-1666.
- 32- Arterburn DE, Telem DA, Kushner R, Courcoulas AP. Benefits and Risks of Bariatric Surgery in Adults: A Review. *JAMA*. 2020 Sep 1;324(9):879-887.
- 33- Cummings DV, Rubino F. Metabolic surgery for the treatment of type 2 diabetes in obese individuals. *Diabetologia*. 2018 Feb;61(2):257-264.

- 34- Hutch CR, Saudoval D. The Role of GLP-1 in the Metabolic Success of Bariatric Surgery. *Endocrinology*. 2017 Dec 1;158(12):4139-4151.
- 35- Alquinai MS, Alrashid FF. Bariatric surgery for the management of type 2 diabetes mellitus-current trends and challenges: a review article. *Am J Transl Res*. 2022 Feb 15;14(2):1160-1171
- 36- Grannell A, De Vito G, Murphy JC, Le Roux CW. The influence of skeletal muscle on appetite regulation. *Endocrinol Metab*. 2019 Jul;14(4):267-282.
- 37- Cogollo VJ, Rivera CE, Valera RJ, Cobos MS, Montorfano L, Wasser E, et al. Improvement of glucose metabolism following rapid weight loss after bariatric surgery and its impact on reduction of visceral abdominal fat versus free fat muscle. *Surg Obes Relat Dis*. 2021 May;17(5):933-938.
- 38- Nguyen NTK, Vo NP, Huang SY, Wang W. Fat-Free Mass and Skeletal Muscle Mass Gain Are Associated with Diabetes Remission after Laparoscopic Sleeve Gastrectomy in Males but Not in Females. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Jan 16;19(2):978.
- 39- Durão C, Vaz C, Oliveira VN, Calhau C. Confinement During the COVID-19 Pandemic After Metabolic and Bariatric Surgery—Associations Between Emotional Distress, Energy-Dense Foods, and Body Mass Index. *Obes Surg*. 2021; 31(10): 4452–4460
- 40- Zakeri R, Batterham RL. Potential mechanisms underlying the effect of bariatric surgery on eating behaviour. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2018;25(1):3–11.
- 41- Carswell KA, Belgaumkar AP, Amiel SA, Patel AG. A Systematic Review and Meta-analysis of the Effect of Gastric Bypass Surgery on Plasma Lipid Levels. *Obes Surg*. 2016 Apr;26(4):843-55.
- 42- Heffron SP, Parikh A, Volodarskiy A, Fielding CR, Schwartzbard A, Nicholson J. Changes in Lipid Profile of Obese Patients Following Contemporary Bariatric Surgery: A Meta-Analysis. *Am J Med*. 2016 Sep;129(9):952-9.
- 43- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology*. 2012 Jun;142(7):1592-609.
- 44- Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American

- College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*. 2014 Jun 24;129(25 Suppl 2): S102-38.
- 45- Mells JE, Anania FA. The role of gastrointestinal hormones in hepatic lipid metabolism. *Semin Liver Dis*. 2013 Nov;33(4):343-57.
- 46- Samjool, A.; Safdar, A.; Hamadeh, M.; Glover, A.W.; Mocellin, N.J.; Santana, J.; Little, J.P.; Steinberg, G.; Raha, S.; Tarnopolsky, M.A. Markers of Skeletal Muscle Mitochondrial Function and Lipid Accumulation Are Moderately Associated with the Homeostasis Model Assessment Index of Insulin Resistance in Obese Men. *PLoS ONE* 2013, 8, e66322.
- 47- Piché ME, Vasan SK, Hodson L, Karpe F. Relevance of human fat distribution on lipid and lipoprotein metabolism and cardiovascular disease risk. *Curr Opin Lipidol*. 2018 Aug;29(4):285-292.
- 48- Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011 Jun;32(11):1345-61.
- 49- Rutte PWJ, Smulders JF, Zoete JP, Nienhuijs SW. Outcome of sleeve gastrectomy as a primary bariatric procedure. *Br J Surg*. 2014 May;101(6):661-8.
- 50- Rye KA, Barter PJ. Regulation of high-density lipoprotein metabolism. *Circ Res*. 2014 Jan 3;114(1):143-56.
- 51- Rader DJ. Molecular regulation of HDL metabolism and function: implications for novel therapies. *J Clin Invest*. 2006 Dec;116(12):3090-100.
- 52- Ryan KK, Tremaroli V, Clemmensen C, Datchary PK, Myronovych A, Karns R, et al. FXR is a molecular target for the effects of vertical sleeve gastrectomy. *Nature*. 2014 May 8;509(7499):183-8.
- 53- Ji M, Kim Y, Lee S. Skeletal Muscle Mass is Associated with HDL Cholesterol Levels and the Ratio of LDL to HDL Cholesterol in Young Men: A Pilot Study. *Journal Mens. Health*. 2022;18(8),171.
- 54- Wang Y, Xu D. Effects of aerobic exercise on lipids and lipoproteins. *Lipids in Health and Disease*. 2017; 16: 132.

- 55- Zhang B, Kawachi E, Miura S, Uehara Y, Matsunaga A, Kuroki M, *et al.* Therapeutic approaches to the regulation of metabolism of high-density lipoprotein. Novel HDL-directed pharmacological intervention and exercise. *Circulation Journal*. 2013; 77: 2651–2663.
- 56- Bellicha A, Ciangura C, Roda C, Torcivia A, Wisnewsky JA, Poitou C, *et al.* Effect of exercise training after bariatric surgery: A 5-year follow-up study of a randomized controlled trial. *PLoS One*. 2022 Jul 15;17(7): e0271561.

