

UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA

IZABELLA BIANCA MAGALHÃES COSTA

**FFAR2 DE NEUTRÓFILOS E MONÓCITOS NO PRÉ E PÓS-OPERATÓRIO DE
CIRURGIA BARIÁTRICA E SUA RELAÇÃO COM PERFIL METABÓLICO,
INFLAMATÓRIO E DE INGESTÃO ALIMENTAR**

**VIÇOSA – MINAS GERAIS
2021**

IZABELLA BIANCA MAGALHÃES COSTA

**FFAR2 DE NEUTRÓFILOS E MONÓCITOS NO PRÉ E PÓS-OPERATÓRIO DE
CIRURGIA BARIÁTRICA E SUA RELAÇÃO COM PERFIL METABÓLICO,
INFLAMATÓRIO E DE INGESTÃO ALIMENTAR**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

Orientadora: Carla de Oliveira Barbosa Rosa

Coorientadoras: Helen Hermana Miranda Hermsdorff
Nayara Ingrid de Medeiros

VIÇOSA – MINAS GERAIS

2021

**Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da Universidade
Federal de Viçosa - Campus Viçosa**

T

C837f
2021
Costa, Izabella Bianca Magalhães, 1995-
FFAR2 de neutrófilos e monócitos no pré e pós-operatório
de cirurgia bariátrica e sua relação com perfil metabólico,
inflamatório e de ingestão alimentar / Izabella Bianca Magalhães
Costa. – Viçosa, MG, 2021.
67 f. : il. ; 29 cm.

Inclui anexo.

Inclui apêndices.

Orientador: Carla de Oliveira Barbosa Rosa.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa.

Inclui bibliografia.

1. Obesidade. 2. Receptores acoplados a proteínas-G.
3. Cirurgia bariátrica. 4. Inflamação. I. Universidade Federal de
Viçosa. Departamento de Nutrição e Saúde. Programa de
Pós-Graduação em Ciência da Nutrição. II. Título.

CDD 22. ed. 616.398

IZABELLA BIANCA MAGALHÃES COSTA

**FFAR2 DE NEUTRÓFILOS E MONÓCITOS NO PRÉ E PÓS-OPERATÓRIO DE
CIRURGIA BARIÁTRICA E SUA RELAÇÃO COM PERFIL METABÓLICO,
INFLAMATÓRIO E DE INGESTÃO ALIMENTAR**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

APROVADA: 27 de janeiro de 2021.

Assentimento:



Izabella Bianca Magalhães Costa
Autora



Carla de Oliveira Barbosa Rosa
Orientadora

Dedico essa conquista a Deus, aos meus pais e a todos que contribuíram para a conclusão deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, pela força e coragem em toda a minha vida acadêmica, por guiar meus passos e me permitir chegar até aqui.

À minha família, pelo amor, carinho, paciência e por todo o apoio nos momentos que precisei. Agradeço em especial aos meus pais, Perpétua e José Antônio, pelo exemplo de dedicação, amor incondicional e coragem diante das dificuldades. Também ao meu irmão, Juliano, por todos os conselhos e por acreditar nos meus sonhos.

Ao meu namorado, Guilherme, por todo o amor, companheirismo, paciência e compreensão nessa caminhada.

Aos meus amigos de infância, por sempre se fazerem presentes independente da distância. Aos meus amigos de Viçosa, por dividirem comigo os momentos de dificuldade e por tornarem esse período mais fácil e prazeroso.

À minha orientadora, Prof^{ra}. Dr^a Carla de Oliveira Barbosa Rosa, pela oportunidade de realizar esse trabalho e por sempre acreditar no meu potencial. Obrigada por ter confiado em mim, me fazendo arriscar e seguir em frente.

À minha coorientadora, Prof^a. Dr^a. Helen Hermana Miranda Hermsdorff, por compartilhar comigo seus conhecimentos e pelos diversos conselhos que me deu durante essa caminhada. Obrigada pelas valiosas contribuições para esse trabalho.

Às Doutoradas Nayara Ingrid de Medeiros e Bruna Fernandes Pinto, pelo acolhimento, conselhos e paciência durante a elaboração da dissertação e por todo o auxílio nas análises estatísticas.

À Prof^{ra}. Dr^a. Jacqueline Isaura Alvarez Leite, por todas as contribuições para o trabalho e por gentilmente permitir que eu usasse o Laboratório de Aterosclerose e Bioquímica Nutricional (LABIN-UFMG) para realização das análises.

À Prof^a. Dr^a. Juliana de Assis Silva Gomes por todo o apoio e por abrir as portas do Laboratório de Biologia das Interações Celulares no Departamento de Morfologia da UFMG para mim.

A todos os professores e funcionários da Universidade Federal de Viçosa, em especial do Departamento de Nutrição e Saúde, que contribuíram para a minha formação acadêmica e profissional.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

A todos que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho e que torceram por mim, muito obrigada!

RESUMO

COSTA, Izabella Bianca Magalhães, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, janeiro de 2021. **FFAR2 de Neutrófilos e Monócitos no Pré e Pós-Operatório de Cirurgia Bariátrica e sua Relação com Perfil Metabólico, Inflamatório e de Ingestão Alimentar.** Orientadora: Carla de Oliveira Barbosa Rosa. Coorientadoras: Helen Hermana Miranda Hermsdorff e Nayara Ingrid de Medeiros

Introdução: A obesidade é uma doença caracterizada pelo acúmulo de tecido adiposo e é considerada um grave problema de saúde pública no mundo devido ao seu crescimento nas últimas décadas. O tecido adiposo é constituído por diversas células imunológicas, como monócitos e neutrófilos, e, consequentemente, contribui para o desenvolvimento de um estado inflamatório crônico de baixo grau. Dentre os tratamentos disponíveis, a cirurgia bariátrica resulta em acentuada perda de peso e redução da inflamação. Além disso, componentes da dieta, como as fibras alimentares, podem regular esse estado inflamatório. As fibras alimentares são fermentadas pela microbiota intestinal, produzindo ácidos graxos de cadeia curta (AGCC). Os AGCC dependem da ativação do receptor de ácidos graxos livres (FFAR2) para atuar na regulação do sistema imune e da adiposidade corporal. Entretanto, não há estudos que avaliem a relação desse receptor com componentes alimentares, metabólicos e inflamatórios no pré e pós-operatório de cirurgia bariátrica. **Objetivos:** Avaliar o receptor FFAR2 em neutrófilos e monócitos no pré e pós-operatório de cirurgia bariátrica e sua relação com o perfil metabólico, inflamatório e da dieta. **Metodologia:** Estudo transversal realizado com 31 indivíduos divididos em três grupos (pré-bariátrico, pós-bariátrico e controle). A avaliação antropométrica foi realizada por meio do cálculo do índice de massa corporal (IMC) e dos percentuais de perda de excesso de peso (%PEP) e perda de peso total (%PPT) e a composição corporal foi avaliada por bioimpedância. O consumo alimentar foi avaliado por meio de um registro alimentar de 72 horas. O perfil bioquímico foi avaliado através da análise de amostras de sangue periférico. O FFAR2 de neutrófilos e monócitos foi analisado por meio da citometria de fluxo. A diferença entre os grupos foi determinada pelo teste *Kruskal-Wallis*, seguido pelo teste de *Dunn*, além do teste qui-quadrado de *Pearson*. Além disso, a correlação de *Spearman* e a regressão linear multivariada foram aplicadas para testar a relação entre o FFAR2 e as variáveis de interesse. Foi adotado o nível de significância estatística de 5% para todas as análises. **Resultados:** A frequência de neutrófilos FFAR2⁺ foi maior no grupo controle quando comparado ao pré-bariátrico (p = 0,02). A média da frequência de neutrófilos e de monócitos FFAR2⁺ se

correlacionou com a porcentagem de massa magra (ρ : 0,369; p = 0,04) e massa gorda (ρ : -0,369; p = 0,04), ingestão de selênio (ρ : 0,413; p = 0,02), das vitaminas B1 (ρ : -0,490; p = 0,005), D (ρ : 0,524; p = 0,002) e E (ρ : 0,363; p = 0,04), concentração sanguínea de ácido fólico (ρ : 0,424; p = 0,02), triglicerídeos (ρ : -0,378; p = 0,03), PCR (ρ : -0,443; p = 0,02) e razão adiponectina/PCR (ρ : 0,427; p = 0,01). Quando os grupos foram analisados separadamente, houve correlação entre o FFAR2 e a ingestão de vitamina B1 (ρ : -0,721; p = 0,01) no grupo pré-bariátrico, com o consumo de zinco (ρ : -0,555; p = 0,04) e vitaminas B1 (ρ : -0,753; p <0,001) e D (ρ : 0,642; p = 0,01) no pós-bariátrico e com fibra solúvel (ρ : 0,738; p = 0,03), selênio (ρ : 0,738; p = 0,03) e vitamina B1 (ρ : -0,500; p = 0,02) no grupo controle. **Conclusão:** o FFAR2 de neutrófilos e monócitos apresentou relação com a composição corporal, marcadores do estado inflamatório e componentes alimentares, o que sugere um papel desse receptor na modulação das respostas imunológicas e de adiposidade.

Palavras-chave: Obesidade. FFAR2. Cirurgia Bariátrica. Inflamação. Neutrófilos. Monócitos.

ABSTRACT

COSTA, Izabella Bianca Magalhães, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, January, 2021.
FFAR2 of Neutrophils and Monocytes in the Pre and Post-Operative Periods of Bariatric Surgery and its Relationship with Metabolic, Inflammatory and Food Intake Profiles.
Adviser: Carla de Oliveira Barbosa Rosa. Co-advisers: Helen Hermana Miranda Hermsdorff and Nayara Ingrid de Medeiros.

Introduction: Obesity is a disease characterized by the accumulation of adipose tissue and is considered a serious public health problem worldwide due to its growth in recent decades. Adipose tissue consists of several immune cells, such as monocytes and neutrophils, and, consequently, contributes to the development of a low-grade chronic inflammatory state. Among the treatments available, bariatric surgery results in marked weight loss and reduced inflammation. In addition, diet components, such as dietary fibers, can regulate this inflammatory state. Dietary fibers are fermented by intestinal microbiota, producing short-chain fatty acids (SCFAs). SCFAs depend on the activation of free fatty acid receptor (FFAR2) to act on the regulation of the immune system and body adiposity. However, there are no studies that evaluate the relationship of this receptor with dietary, metabolic and inflammatory components in the pre and postoperative periods of bariatric surgery. **Objectives:** To evaluate the FFAR2 in neutrophils and monocytes in the pre and postoperative periods of bariatric surgery and its relationship with the metabolic, inflammatory and dietary profiles. **Methodology:** Cross-sectional study conducted with 31 individuals divided into three groups (pre-bariatric, post-bariatric and control). Anthropometric evaluation was performed by calculating body mass index (BMI) and percentages of excess weight loss (%EWL) and total weight loss (%TWL), and body composition was assessed by bioelectrical impedance. Food consumption was assessed using a 72-hour food record. Biochemical profile was evaluated through the analysis of peripheral blood samples. FFAR2 of neutrophils and monocytes was analyzed using flow cytometry. The difference between groups was determined by Kruskal-Wallis' test, followed by Dunn's test, in addition to Pearson's chi-square test. In addition, were performed Spearman's correlation and multivariate linear regression to test the relationship between FFAR2 and variables of interest. The level of statistical significance of 5% was for all analyzes. **Results:** The frequency of FFAR2⁺ neutrophils was higher in the control group when compared to pre-bariatric group ($p = 0.02$). The mean frequency of FFAR2⁺ neutrophils and monocytes correlated with the percentage of lean mass ($\rho: 0.369$; $p = 0.04$) and fat mass ($\rho: -0.369$; p

= 0.04), intake of selenium (rho: 0.413; p = 0.02), vitamins B1 (rho: -0.490; p = 0.005), D (rho: 0.524; p = 0.002) and E (rho: 0.363; p = 0.04), blood concentrations of folic acid (rho: 0.424; p = 0.02), triglycerides (rho: -0.378; p = 0.03), CRP (rho: -0.443; p = 0.02) and adiponectin/CRP ratio (rho: 0.427; p = 0.01). When groups were analyzed separately, FFAR2 was correlated with vitamin B1 intake (rho: -0.721; p = 0.01) in pre-bariatric group, with consumption of zinc (rho: -0.555; p = 0.04) and vitamins B1 (rho: -0.753; p <0.001) and D (rho: 0.642; p = 0.01) in post-bariatric group and with soluble fiber (rho: 0.738; p = 0.03), selenium (rho: 0.738; p = 0.03) and vitamin B1 (rho: -0.500; p = 0.02) in control group. **Conclusions:** FFAR2 in neutrophils and monocytes is related to body composition, inflammatory markers and food components, suggesting a role of this receptor in the modulation of immune responses and adiposity.

Keywords: Obesity. FFAR2. Bariatric Surgery. Inflammation. Neutrophils. Monocytes.

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Table 1. Sociodemographic, clinical and anthropometric characteristics by group.....	37
Table 2. Food consumption by group.....	38
Figure 1. Frequency of FFAR2 ⁺ neutrophils and subpopulations of monocytes (A) and Mean fluorescence intensity of FFAR2 per group (B); P values according to Kruskal-Wallis test; Different letters represent statistical difference (p<0.05). FFAR2: free fatty acid receptor; MFI: Mean Fluorescence Intensity.....	39
Table 3. Spearman's correlation between the mean frequency of FFAR2 ⁺ neutrophils and monocytes and anthropometric and metabolic variables.....	40
Table 4. Spearman's correlation between the mean frequency of FFAR2 ⁺ neutrophils and monocytes and food consumption by group.....	41
Table 5. Multivariate linear regressions to explain the variation in the mean frequency of FFAR2 ⁺ neutrophils and monocytes.....	41

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

%PEP	Percentual de perda de excesso de peso
%PPT	Percentual de perda de peso total
µg	Microgramas
AGCC	Ácidos graxos de cadeia curta
APC	<i>Allophycocyanin</i>
APC-Cy7	<i>Allophycocyanin with cyanin-7</i>
BIA	Bioimpedância elétrica
CD14	<i>Cluster of differentiation 14</i>
CD16	<i>Cluster of differentiation 16</i>
CO ₂	Dióxido de carbono
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
ETNO	Equipe de Terapia Nutricional da Obesidade Grave
FFAR2	<i>Free fatty acid receptor</i>
FFAR2 ⁺	Células que expressam o FFAR2
FITC	<i>Fluorescein isothiocyanate</i>
g	Gramas
GGT	Gama glutamil transferase
GLP-1	Peptídeo semelhante ao glucagon 1
GPCR 43	<i>G protein-coupled receptor 43</i>
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HLA-DR	<i>Human leukocyte antigen</i>

IAG	Instituto Alfa de Gastroenterologia
ICB	Instituto de Ciências Biológicas
IL-10	Interleucina 10
IL-1 β	Interleucina 1 beta
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de massa corporal
kg	Quilogramas
kg/m ²	Quilogramas por metro quadrado
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LPS	Lipopolissacarídeo
mg	Miligramas
MIF	Intensidade média de fluorescência
mL	Mililitro
PCR	Proteína C reativa
PCR-us	Proteína C reativa ultrassensível
PERCP-Cy5.5	<i>Peridinin chlorophyll protein complex with cyanin-5.5</i>
PYY	Peptídeo YY
TACO	Tabela Brasileira de Composição de Alimentos
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGF- β	<i>Transforming growth factor beta</i>
TGO	Transaminase gama oxalacética
TGP	Transaminase gama pirúvica
TNF	Fator de necrose tumoral
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais

USDA *United States Department of Agriculture*

WHO *World Health Organization*

μL Microlitro

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO GERAL	16
1.1. Referências	17
2. REVISÃO DE LITERATURA	19
2.1. Obesidade e Inflamação	19
2.2. Cirurgia Bariátrica e Obesidade	21
2.3. Fibras alimentares, Ácidos Graxos de Cadeia Curta (AGCC) e Receptor de Ácidos Graxos Livres (FFAR2)	22
2.4. Referências	24
3. OBJETIVOS	30
3.1. Objetivo Geral	30
3.2. Objetivos Específicos	30
4. METODOLOGIA	31
4.1. Delineamento do Estudo	31
4.2. Critérios de Inclusão	31
4.3. Critérios de Não Inclusão	32
4.4. Avaliação Antropométrica e Composição Corporal	32
4.5. Avaliação do Consumo Alimentar	32
4.6. Avaliação Bioquímica	33
4.7. Avaliação das adipocinas	33
4.8. Avaliação do FFAR2 e Estratégia de Análise	33
4.9. Análise Estatística	34
4.10. Referências	34
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	35
6. CONCLUSÕES GERAIS	56
7. ANEXOS	57

ANEXO A – Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Minas Gerais.	57
8. APÊNDICES	62
APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	62
APÊNDICE B – Questionário de Anamnese.....	65
APÊNDICE C – Formulário de Registro Alimentar	67

1. INTRODUÇÃO GERAL

A obesidade é uma doença multifatorial caracterizada pelo peso corporal excessivo e acúmulo de tecido adiposo, devido principalmente ao desequilíbrio entre a ingestão alimentar e a redução do gasto energético. Esta enfermidade atingiu cerca de 19,8% da população brasileira em 2018 e estima-se que em 2025 cerca 700 milhões de adultos no mundo serão obesos (ABESO, 2016; VIGITEL, 2018; MCCAFFERTY et al., 2020). O aumento da prevalência de obesidade pode elevar a incidência de distúrbios metabólicos, tendo em vista que é um fator de risco para doenças como a apneia obstrutiva do sono, hipertensão arterial, doenças cardiovasculares e dislipidemia (SMYTH &HERON, 2006; MECHANICK et al., 2019; MCCAFFERTY et al., 2020).

O tecido adiposo é um órgão endócrino ativo e constituído de diversas células imunológicas, sendo os neutrófilos e monócitos clássicos as mais abundantes. Em indivíduos com obesidade, há uma infiltração de células inflamatórias, principalmente neutrófilos e monócitos clássicos, e consequente produção de citocinas pró-inflamatórias. Por isso, a obesidade é reconhecida como uma doença inflamatória crônica de baixo grau (WONG et al., 2011; STOLARCZYK et al., 2017; KARCZEWSKI et al., 2018). Nesse contexto, dentre os tratamentos disponíveis para a obesidade, a cirurgia bariátrica resulta em acentuada perda de peso e, conseqüentemente, reduz a inflamação do tecido adiposo e os índices de mortalidade e de comorbidades clínicas (HELMIO et al., 2012; MECHANICK et al., 2019).

Por sua vez, os hábitos alimentares, bem como nutrientes específicos da dieta, parecem modular esse estado inflamatório crônico de baixo grau e, conseqüentemente as comorbidades relacionadas à obesidade (ANDRADE et al., 2019; MENEGUELLI et al., 2019). Dentre os nutrientes que exibem um perfil anti-inflamatório, podemos destacar as fibras alimentares, que apresentam um efeito protetor contra a obesidade (HERMSDORFF et al., 2012; SONNENBURG et al., 2016; MCLOUGHLIN et al., 2017).

As fibras alimentares são fermentadas e produzem os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) por meio da ação da microbiota intestinal. Os AGCC exercem diversos efeitos benéficos no organismo, dentre eles a imunomodulação. Para isso, eles dependem da ligação e ativação do receptor de ácidos graxos livres (FFAR2) (BROOKS et al., 2017; KIMURA et al., 2014; KIMURA et al., 2019). O FFAR2 está presente em células do tecido adiposo, do intestino e em células imunes, como neutrófilos e monócitos. Nesse sentido, evidências apontam que esse receptor está associado à regulação da inflamação e da adiposidade (MASLOWSKI et al.,

2009; MASUI et al., 2013; SMITH et al., 2013; KAMP et al., 2016; LU et al., 2016; BROOKS et al., 2017; YANG et al., 2018; KIMURA et al., 2019).

Apesar do papel das células inflamatórias na obesidade ser amplamente estudado, não há estudos que avaliam o FFAR2 em humanos e sua relação com fatores alimentares, antropométricos e metabólicos em indivíduos com obesidade grave antes e após a cirurgia bariátrica. Diante do exposto, entender o papel desse receptor na modulação da resposta imune pode contribuir para direcionar o tratamento e melhorar o prognóstico da obesidade e dos distúrbios associados a essa enfermidade.

1.1. Referências

ABESO. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Diretrizes Brasileiras de Obesidade 2016/ABESO. 4.ed. São Paulo: Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica; 2016.

ANDRADE, P. A. et al. Baseline pro-inflammatory diet is inversely associated with change in weight and body fat 6 months following-up to bariatric surgery. **Obesity surgery**, v. 29, n. 2, p. 457-463, 2019.

BROOKS, L. et al. Fermentable carbohydrate stimulates FFAR2-dependent colonic PYY cell expansion to increase satiety. **Molecular metabolism**, v. 6, n. 1, p. 48-60, 2017.

HELMIO, M. et al. SLEEVEPASS: a randomized prospective multicenter study comparing laparoscopic sleeve gastrectomy and gastric bypass in the treatment of morbid obesity: preliminary results. **Surgical endoscopy**, v. 26, n. 9, p. 2521-2526, 2012.

HERMSDORFF, H. H. M. et al. Vitamin C and fibre consumption from fruits and vegetables improves oxidative stress markers in healthy young adults. **British journal of nutrition**, v. 107, n. 8, p. 1119-1127, 2012.

KAMP, M. E. et al. G protein-coupled receptor 43 modulates neutrophil recruitment during acute inflammation. **PLoS One**, v. 11, n. 9, p. e0163750, 2016.

KARCZEWSKI, J. et al. Obesity and inflammation. **European cytokine network**, v. 29, n. 3, p. 83-94, 2018.

KIMURA, I. et al. Free fatty acid receptors in health and disease. **Physiological reviews**, v. 100, n. 1, p. 171-210, 2019.

KIMURA, I. et al. The SCFA receptor GPR43 and energy metabolism. **Frontiers in endocrinology**, v. 5, p. 85, 2014.

LU, Y. et al. Short chain fatty acids prevent high-fat-diet-induced obesity in mice by regulating G protein-coupled receptors and gut microbiota. **Scientific reports**, v. 6, n. 1, p. 1-13, 2016.

MASLOWSKI, K. M. et al. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. **Nature**, v. 461, n. 7268, p. 1282, 2009.

MASUI, R. et al. G protein-coupled receptor 43 moderates gut inflammation through cytokine regulation from mononuclear cells. **Inflammatory bowel diseases**, v. 19, n. 13, p. 2848-2856, 2013.

MCCAFFERTY, B. J.; HILL, J. O.; GUNN, A. J. Obesity: scope, lifestyle interventions, and medical management. **Techniques in vascular and interventional radiology**, v. 23, n. 1, p. 100653, 2020.

MCLOUGHLIN, R. F. et al. Short-chain fatty acids, prebiotics, synbiotics, and systemic inflammation: a systematic review and meta-analysis. **The American journal of clinical nutrition**, v. 106, n. 3, p. 930-945, 2017.

MECHANICK, J. I. et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutrition, metabolic, and nonsurgical support of patients undergoing bariatric procedures—2019 update: cosponsored by american association of clinical endocrinologists/american college of endocrinology, the obesity society, american society for metabolic & bariatric surgery, obesity medicine association, and american society of anesthesiologists. **Endocrine Practice**, v. 25, n. s2, p. 1-75, 2019.

MENEGUELLI, T. S. et al. Dietary Inflammatory Index is Associated with Excessive Body Weight and Dietary Patterns in Subjects with Cardiometabolic Risk. **Journal of Food and Nutrition Research**, v. 7, n. 7, p. 491-499, 2019.

SMITH, P. M. et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. **Science**, v. 341, n. 6145, p. 569-573, 2013.

SMYTH, S.; HERON, A. Diabetes and obesity: the twin epidemics. **Nature medicine**, v. 12, n. 1, p. 75-80, 2006.

SONNENBURG, E. D. et al. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. **Nature**, v. 529, n. 7585, p. 212, 2016.

STOLARCZYK, E. Adipose tissue inflammation in obesity: a metabolic or immune response?. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 37, p. 35-40, 2017.

VIGITEL, Brasil. Saúde Suplementar: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. **Agência Nacional de Saúde Suplementar – Brasília: Ministério da Saúde**, 2018.

WONG, K. L. et al. Gene expression profiling reveals the defining features of the classical, intermediate, and nonclassical human monocyte subsets. **Blood**, v. 118, n. 5, p. e16-e31, 2011.

YANG, G. et al. Implication of G protein-coupled receptor 43 in intestinal inflammation: a mini-review. **Frontiers in immunology**, v. 9, p. 1434, 2018.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Obesidade e Inflamação

A obesidade é uma doença crônica caracterizada pelo excesso de tecido adiposo corporal, que causa prejuízos à saúde. O tecido adiposo é um órgão endócrino ativo e constituído por diversas células imunológicas. Em indivíduos saudáveis há um equilíbrio entre as células e a produção de citocinas pró e anti-inflamatórias. Por outro lado, células e citocinas com perfil pró-inflamatório são predominantes em indivíduos com obesidade, o que caracteriza a obesidade como uma doença inflamatória crônica de baixo grau. Esse excesso de adiposidade está relacionado ao desenvolvimento de complicações como a resistência à insulina, doenças cardiovasculares e diabetes mellitus do tipo 2 (DE HEREDIA et al., 2012; ABESO, 2016; KARCZEWSKI et al., 2018).

O tecido adiposo é responsável por diversas funções no organismo, como o armazenamento de energia na forma de triglicerídeos, regulação da temperatura corporal, proteção mecânica ao trauma, secreção de hormônios e moléculas de sinalização. É constituído por células com papel na regulação energética, metabólica e imunológica, como adipócitos, fibroblastos, células endoteliais e células imunológicas (macrófagos, mastócitos, eosinófilos, linfócitos B e T) (SILVEIRA et al., 2009; ALVEZ, 2006; FRANCISCO et al., 2018).

As principais moléculas secretadas pelos adipócitos são as adipocinas (adiponectina, leptina e resistina), que contribuem para o controle do sistema imunológico. A maioria dessas moléculas estão aumentadas na obesidade devido à expansão exacerbada do tecido adiposo, o que contribui para o estado inflamatório de baixo grau associado, com exceção da adiponectina que normalmente está em concentrações diminuídas. Nesse contexto, a obesidade está relacionada a alterações na função imunológica (TILG & MOSCHEN, 2006; EXLEY et al., 2014; FRANCISCO et al., 2018).

Em um indivíduo saudável, as células do tecido adiposo trabalham para manter a homeostase, com predomínio de células T reguladores, células T Natural Killers e monócitos não clássicos. Elas secretam citocinas anti-inflamatórias, como a IL-10 e o TGF- β , e hormônios, como a adiponectina, para contribuir com a manutenção da homeostase (LUMENG et al., 2007; OSBORN & OLEFSKY, 2012; CHMELAR et al., 2013). Já em indivíduos com obesidade, as adipocinas, como por exemplo a leptina, recrutam células do sistema imune inato (monócitos clássicos e neutrófilos), com consequente aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias,

como a IL-1 β , IL-6 e TNF, e diminuição de moléculas com ação anti-inflamatória (ZEYDA & STULNIG, 2007; CHMELAR et al., 2013; FRANCISQUETI et al., 2015; MATTOS et al., 2016). De fato, os neutrófilos e monócitos clássicos são células predominantes no processo inflamatório associado à obesidade. Essas células fazem parte do sistema imune inato, que corresponde a primeira linha de defesa do organismo contra antígenos estranhos, e participam ativamente da manutenção da homeostase tecidual (CRUVINEL et al., 2010; GANESHAN & CHAWLA, 2014).

Os neutrófilos são um tipo de leucócito polimorfonuclear que estão presentes em abundância no sangue periférico, patrulham os vasos sanguíneos e são recrutados para tecidos lesados. Tipicamente, são os primeiros a chegar no local da inflamação, ativados por diversos estímulos, como quimiocinas e citocinas. São capazes de produzir grandes quantidades de citocinas, incluindo TNF e IL-1 β , o que permite recrutar mais células do sistema imunológico, em particular os monócitos (KOLACZKOWSKA & KUBES, 2013; LEE & LEE, 2014; BENARAFÁ & SIMON, 2017).

Por sua vez, os monócitos são células imunes que dão origem aos macrófagos, especializadas na defesa do hospedeiro, iniciação e resolução da inflamação, fagocitose, proliferação celular e restauração de tecidos lesionados. Além disso, processam e apresentam antígenos aos linfócitos e produzem mediadores capazes de potencializar a resposta mediada por linfócitos (CRUVINEL et al., 2010). São classificados em subpopulações a partir da expressão das moléculas de superfície CD14 e CD16 e diferem em proporção, fenótipo e função: clássicos (CD14⁺⁺CD16⁻), intermediários ou inflamatórios (CD14⁺⁺CD16⁺) e não clássicos ou patrulhadores (CD14⁺CD16⁺⁺) (GRAD et al., 2017; THALER et al., 2016). Os monócitos clássicos apresentam perfil pró-inflamatório e alta capacidade de fagocitose. Por outro lado, os monócitos não clássicos possuem perfil anti-inflamatório e estimulam a cicatrização e a fibrose. Os intermediários caracterizam o fenótipo de transição entre as subpopulações. Logo, os monócitos podem apresentar respostas anti ou pró-inflamatórias, que vão depender do perfil de citocinas presentes no microambiente celular (ZIEGLER-HEITBROCK et al., 2010; WONG et al., 2011).

Diante disso, a produção de citocinas pelas células do sistema imune inato desencadeia o recrutamento e ativação das células da imunidade adquirida, que potencializam o estado inflamatório crônico em indivíduos com obesidade. Logo, a infiltração de neutrófilos e monócitos no tecido adiposo e a ativação dos leucócitos circulantes agravam o estado de

inflamação crônica de baixo grau (CRUVINEL et al., 2010; SUN et al., 2012; EXLEY et al., 2014; GANESHAN & CHAWLA, 2014).

2.2. Cirurgia Bariátrica e Obesidade

A cirurgia bariátrica é uma alternativa para o tratamento da obesidade grave. Considerado seguro e eficaz, esse procedimento é indicado para indivíduos com Índice de Massa Corporal (IMC) $> 40 \text{ kg/m}^2$ e IMC entre $35\text{-}40 \text{ kg/m}^2$ que apresentem comorbidades graves associadas. O tratamento cirúrgico proporciona aos pacientes redução nos índices de mortalidade e melhora de comorbidades clínicas (SJÖSTRÖM et al., 2007; HELMIÖ et al., 2012; FRÜHBECK, 2015; ABESO 2016). Dentre os procedimentos disponíveis, o bypass gástrico em Y de Roux é o mais utilizado no mundo e apresenta baixa taxa de complicações (ANGRISANI et al., 2013).

Geralmente, a perda máxima de peso ocorre depois de 18 meses após a cirurgia. O tratamento cirúrgico da obesidade é considerado de sucesso quando uma perda de, no mínimo, 50% do excesso de peso ocorre. Essa redução ponderal resulta em efeitos benéficos sobre as doenças associadas à obesidade, como a hipertensão e o diabetes mellitus do tipo 2 (ABESO, 2016).

Embora a cirurgia bariátrica produza acentuada perda de peso em curto prazo, há considerável variabilidade entre pessoas submetidas a esse tratamento. Além disso, muitos recuperam o peso gradualmente após atingir a perda ponderal máxima. A perda de peso após o tratamento cirúrgico pode ser influenciada pelo peso e IMC basais, idade avançada, diabetes mellitus e histórico familiar de obesidade. Porém, os mecanismos que levam a recuperação de peso após a cirurgia bariátrica ainda não foram totalmente elucidados (ANDREASEN & ANDERSEN, 2009; FOX et al., 2015; AL-KHYATT et al., 2017; STEINBEISSER et al., 2017).

Além da acentuada perda ponderal, a cirurgia bariátrica melhora a qualidade de vida, diminui o risco cardiovascular, complicações relacionadas ao diabetes e uso de medicamentos (incluindo hipoglicêmicos orais, insulina, agentes de redução de lipídios e anticoagulantes). Ademais, evidências apontam que a cirurgia bariátrica é eficaz na redução da inflamação do tecido adiposo e, conseqüentemente, de marcadores inflamatórios em indivíduos com obesidade (HERRERA et al., 2010; MALLIPEDHI et al., 2014; SCHAUER et al., 2014; RANDELL et al., 2018; ZHANG et al., 2018).

Nesse sentido, Sell et al. (2010), Dillard et al. (2013), Sdralis et al. (2013) e Alfadda et al. (2014), observaram que após a cirurgia bariátrica os níveis circulantes de adiponectina aumentaram. Outros autores também encontraram que a concentração de leptina diminuiu após o tratamento cirúrgico da obesidade (CANCELLO et al., 2005; CATALÁN et al., 2007; ARON-WISNEWSKY et al., 2009; PARDINA et al., 2012). Com relação às citocinas inflamatórias, a IL-6 reduziu após o procedimento cirúrgico em alguns estudos, sendo a redução mais aparente à longo prazo (SELL et al., 2010; DILLARD et al., 2013; LIMA et al., 2013). Por outro lado, não houve alteração nos níveis séricos dessa interleucina até 3 meses após o procedimento cirúrgico (LIMA et al., 2013; SDRALIS et al., 2013).

Ademais, Canello et al. (2005) descobriram que o número de macrófagos diminuiu de forma significativa no tecido adiposo subcutâneo três meses após o procedimento cirúrgico. A cirurgia bariátrica modificou o fenótipo de macrófagos de um perfil pró-inflamatório para menos inflamatório no tecido adiposo subcutâneo três meses após a cirurgia em estudo realizado por Aron-Wisnewsky et al. (2009). Esse efeito se manteve após 12 a 24 meses de pós-cirúrgico em outros estudos (LIU et al., 2016; MORENO-NAVARRETE et al., 2013).

Esses achados sugerem que a cirurgia bariátrica pode contribuir para minimizar o estado inflamatório associado à obesidade. Porém, mais estudos são necessários para entender o efeito do tratamento cirúrgico nas células do sistema imunológico e na inflamação crônica de baixo grau.

2.3. Fibras alimentares, Ácidos Graxos de Cadeia Curta (AGCC) e Receptor de Ácidos Graxos Livres (FFAR2)

No contexto da dieta como agente imunomodulador, o consumo de fibras alimentares está associado à diminuição das concentrações de marcadores inflamatórios no sangue (GALLAND, 2010). Porém, os hábitos alimentares atuais incluem um baixo consumo de alimentos fontes desse nutriente, além da elevada ingestão de alimentos processados e ultraprocessados. Isso contribui para uma dieta de perfil pró-inflamatório e, consequentemente, para o desenvolvimento de doenças inflamatórias crônicas, como a obesidade (SONNENBURG et al., 2016; ZOU et al., 2018; ANDRADE et al., 2019; MENEGUELLI et al., 2019).

As fibras alimentares são carboidratos não digeridos no organismo, pois são resistentes à ação das enzimas digestivas humanas. Estão presentes nos cereais, frutas, hortaliças e oleaginosas e são fermentadas pela microbiota intestinal. A fermentação microbiana produz

diversos metabólitos fisiologicamente ativos, em especial os AGCC (SLEETH et al., 2010; BROOKS et al., 2017; KIMURA et al., 2019).

Os AGCC são ácidos carboxílicos caracterizados por apresentar até 6 átomos de carbono e estão relacionados à diversas funções no organismo, participando da manutenção da integridade e função da mucosa intestinal e atuam também como fonte energética, moléculas sinalizadoras e substratos para moléculas mais complexas, como lipídeos e glicose. Os AGCC mais abundantes produzidos pela fermentação das fibras alimentares são o acetato, propionato e butirato (DEN BESTEN et al., 2013; BOLOGNINI et al., 2016; BROOKS et al., 2017).

Os AGCC regulam a ação dos neutrófilos, monócitos e macrófagos (COX et al., 2009; KIMURA et al., 2019). Suas funções no organismo dependem da ligação à receptores acoplados à proteína G (GPCR). O principal receptor ativado pelos AGCC é o FFAR2, antes chamado de GPCR43. O FFAR2 é altamente expresso em células do tecido adiposo, intestino e células imunes, como monócitos e neutrófilos (MASLOWSKI et al., 2009; MASUI et al., 2013; KIMURA et al., 2014; BÓDIS et al., 2018; YANG et al., 2018). Evidências apontam que o FFAR2 desempenha um importante papel nas respostas imunes através da sua ativação pelos AGCC (BROWN et al., 2003; NILSSON et al., 2003; MASUI et al., 2013; CORRÊA-OLIVEIRA et al., 2016; BROOKS et al., 2017).

Maslowski et al (2009), Masui et al. (2013) e Smith et al. (2013) utilizaram modelos de camundongos com colite e relataram que a condição inflamatória agravou em camundongos deficientes em FFAR2, quando comparados com os do tipo selvagem. Da mesma forma, outro estudo com modelo animal demonstrou que a deficiência em FFAR2 acarretou em maior adesão de neutrófilos intravasculares em resposta a presença de lipopolissacarídeos (LPS) e o tratamento com acetato diminuiu a migração de neutrófilos em camundongos do tipo selvagem, sugerindo que os AGCC modulam a migração de neutrófilos durante o processo inflamatório através do FFAR2 (KAMP et al., 2016). Nesses estudos, o tratamento com AGCC melhorou a condição inflamatória e esse efeito foi regulado pelo FFAR2. Nakajima et al. (2017) descobriram que a ativação de FFAR2 por AGCC resultou na indução da citocina pró-inflamatória TNF em macrófagos do tipo M2 (não clássicos) no tecido adiposo de camundongos e esse efeito não foi observado em macrófagos M1 (clássicos). Kim et al. (2013) e Vieira et al. (2015) concluíram em seus estudos que o FFAR2 medeia e regula a imunidade e a inflamação do tecido em camundongos.

Com relação à obesidade, estudos mostram que o FFAR2 também pode influenciar no tratamento desta doença. Lu et al. (2016) observaram que os AGCC preveniram a obesidade induzida pela dieta rica em gordura em camundongos através a ativação do FFAR2, além de aumentar a hidrólise de triglicerídeos, a oxidação de ácidos graxos livres no tecido adiposo e inibir a inflamação crônica. Também em modelo animal, Brooks et al. (2017) demonstraram que o FFAR2 mediou os efeitos benéficos da suplementação de carboidratos fermentáveis no peso corporal, aumentou a liberação do peptídeo YY (PYY) e melhorou a homeostase da glicose. Outros estudos evidenciaram que a ativação do FFAR2 inibiu o acúmulo de gordura no tecido adiposo e a sua deficiência induziu a obesidade em modelo animal (KIMURA et al., 2013; KIMURA et al., 2014). Além disso, Tolhurst et al. (2012) apontaram que os AGCC, por meio do FFAR2, aumentaram a liberação do peptídeo semelhante a glucagon 1 (GLP-1). Ademais, Ge et al. (2008) apontaram que a ativação do FFAR2 diminuiu os ácidos graxos livres no plasma sanguíneo.

Por outro lado, Zou et al. (2018) relataram que a deficiência de FFAR2 não afetou a capacidade dos AGCC, provenientes da suplementação com inulina, em suprimir a adiposidade induzida pela dieta em modelo animal. Além disso, Bjursell et al. (2011) observaram que o FFAR2 não protegeu contra a obesidade e sua deficiência melhorou o controle glicêmico em camundongos alimentados com dieta rica em gordura. Já Hong et al. (2015) demonstraram que o FFAR2 estimulou o acúmulo de lipídeos e inibiu a lipólise no tecido adiposo de camundongos. Esses resultados contraditórios podem ser explicados por uma variedade de fatores, como diferenças nos protocolos utilizados (ANG; DING, 2016).

Os resultados encontrados indicam até o momento um potencial do FFAR2 no tratamento da obesidade. Porém, os efeitos da ativação do FFAR2 na regulação do sistema imune e da obesidade ainda são controversos e os resultados publicados atualmente se baseiam principalmente em modelos animais. Logo, novos estudos são necessários para elucidar o papel do FFAR2 na fisiologia humana. Além disso, não há estudos que avaliam a expressão e ativação desse receptor em indivíduos submetidos a cirurgia bariátrica.

2.4. Referências

ABESO. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Diretrizes Brasileiras de Obesidade 2016/ABESO. 4.ed. São Paulo: Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica; 2016.

ALFADDA, A. A. et al. A proteomic analysis of excreted and circulating proteins from obese patients following two different weight-loss strategies. **Experimental Biology and Medicine**, v. 239, n. 5, p. 568-580, 2014.

AL-KHYATT, W. et al. Predictors of inadequate weight loss after laparoscopic gastric bypass for morbid obesity. **Obesity surgery**, v. 27, n. 6, p. 1446-1452, 2017.

ALVEZ, M. N. R. Os efeitos da obesidade na resposta imune. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**, v. 21, n. 4, p. 316-9, 2006.

ANDRADE, P. A. et al. Baseline pro-inflammatory diet is inversely associated with change in weight and body fat 6 months following-up to bariatric surgery. **Obesity surgery**, v. 29, n. 2, p. 457-463, 2019.

ANDREASEN, C. H.; ANDERSEN, G. Gene–environment interactions and obesity— further aspects of genomewide association studies. *Nutrition*, v. 25, n. 10, p. 998-1003, 2009.

ANG, Z.; DING, J. L. GPR41 and GPR43 in obesity and inflammation—protective or causative?. **Frontiers in immunology**, v. 7, p. 28, 2016.

ANGRISANI, L. et al. Bariatric surgery worldwide 2013. **Obesity surgery**, v. 25, n. 10, p. 1822-1832, 2015.

ARON-WISNEWSKY, J. et al. Human adipose tissue macrophages: m1 and m2 cell surface markers in subcutaneous and omental depots and after weight loss. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 94, n. 11, p. 4619-4623, 2009.

BENARAF, C.; SIMON, H. Role of granule proteases in the life and death of neutrophils. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 482, n. 3, p. 473-481, 2017.

BJURSELL, M. et al. Improved glucose control and reduced body fat mass in free fatty acid receptor 2-deficient mice fed a high-fat diet. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 300, n. 1, p. E211-E220, 2010.

BÓDIS, K. et al. Reduced expression of stearoyl-CoA desaturase-1, but not free fatty acid receptor 2 or 4 in subcutaneous adipose tissue of patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. **Nutrition & diabetes**, v. 8, 2018.

BOLOGNINI, D. et al. A novel allosteric activator of free fatty acid 2 receptor displays unique Gi-functional bias. **Journal of Biological Chemistry**, v. 291, n. 36, p. 18915-18931, 2016.

BROOKS, L. et al. Fermentable carbohydrate stimulates FFAR2-dependent colonic PYY cell expansion to increase satiety. **Molecular metabolism**, v. 6, n. 1, p. 48-60, 2017.

BROWN, A. J. et al. The Orphan G protein-coupled receptors GPR41 and GPR43 are activated by propionate and other short chain carboxylic acids. **Journal of Biological Chemistry**, v. 278, n. 13, p. 11312-11319, 2003.

- CANCELLO, R. et al. Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss. **Diabetes**, v. 54, n. 8, p. 2277-2286, 2005.
- CATALÁN, V. et al. Proinflammatory cytokines in obesity: impact of type 2 diabetes mellitus and gastric bypass. **Obesity surgery**, v. 17, n. 11, p. 1464-1474, 2007.
- CHMELAR, J.; CHUNG, K. J.; CHAVAKIS, T. The role of innate immune cells in obese adipose tissue inflammation and development of insulin resistance. **Thrombosis and haemostasis**, v. 109, n. 03, p. 399-406, 2013.
- CORRÊA-OLIVEIRA, R. et al. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. **Clinical & translational immunology**, v. 5, n. 4, p. e73, 2016.
- COX, M. A. et al. Short-chain fatty acids act as antiinflammatory mediators by regulating prostaglandin E2 and cytokines. **World journal of gastroenterology: WJG**, v. 15, n. 44, p. 5549, 2009.
- CRUVINEL, W. M. et al. Sistema imunitário: Parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. **Revista Brasileira de Reumatologia**, 2010.
- DE HEREDIA, F. P.; GÓMEZ-MARTÍNEZ, S.; MARCOS, A. Obesity, inflammation and the immune system. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 71, n. 2, p. 332-338, 2012.
- DEN BESTEN, G. et al. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. **Journal of lipid research**, v. 54, n. 9, p. 2325-2340, 2013.
- DILLARD, T. H. et al. Omentectomy added to Roux-en-Y gastric bypass surgery: a randomized, controlled trial. **Surgery for obesity and related diseases**, v. 9, n. 2, p. 269-275, 2013.
- EXLEY, M. A. et al. Interplay between the immune system and adipose tissue in obesity. **Journal of Endocrinology**, v. 223, n. 2, p. R41-R48, 2014.
- FOX, B. et al. Dietary and psych predictors of weight loss after gastric bypass. **Journal of Surgical Research**, v. 197, n. 2, p. 283-290, 2015.
- FRANCISCO, V. et al. Obesity, fat mass and immune system: role for leptin. **Frontiers in Physiology**, v. 9, p. 640, 2018.
- FRANCISQUETI, F. V.; NASCIMENTO, A. F.; CORRÊA, C. R. Obesidade, inflamação e complicações metabólicas. **Nutrire**, p. 81-89, 2015.
- FRÜHBECK, G. Bariatric and metabolic surgery: a shift in eligibility and success criteria. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 11, n. 8, p. 465-477, 2015.
- GALLAND, L. Diet and inflammation. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 25, n. 6, p. 634-640, 2010.

GANESHAN, K.; CHAWLA, A. Metabolic regulation of immune responses. **Annual review of immunology**, v. 32, p. 609-634, 2014.

GE, H. et al. Activation of G protein-coupled receptor 43 in adipocytes leads to inhibition of lipolysis and suppression of plasma free fatty acids. **Endocrinology**, v. 149, n. 9, p. 4519-4526, 2008.

GRAD, E. et al. The role of monocyte subpopulations in vascular injury following partial and transient depletion. **Drug delivery and translational research**, v. 8, n. 4, p. 945-953, 2018.

HELMIO, M. et al. SLEEVEPASS: a randomized prospective multicenter study comparing laparoscopic sleeve gastrectomy and gastric bypass in the treatment of morbid obesity: preliminary results. **Surgical endoscopy**, v. 26, n. 9, p. 2521-2526, 2012.

HERRERA, M. F. et al. Potential additional effect of omentectomy on metabolic syndrome, acute-phase reactants, and inflammatory mediators in grade III obese patients undergoing laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: a randomized trial. **Diabetes care**, v. 33, n. 7, p. 1413-1418, 2010.

HONG, Y. H. et al. Acetate and propionate short chain fatty acids stimulate adipogenesis via GPCR43. **Endocrinology**, v. 146, n. 12, p. 5092-5099, 2005.

KAMP, M. E. et al. G protein-coupled receptor 43 modulates neutrophil recruitment during acute inflammation. **PLoS One**, v. 11, n. 9, p. e0163750, 2016.

KARCZEWSKI, J. et al. Obesity and inflammation. **European cytokine network**, v. 29, n. 3, p. 83-94, 2018.

KIM, M. H. et al. Short-chain fatty acids activate GPR41 and GPR43 on intestinal epithelial cells to promote inflammatory responses in mice. **Gastroenterology**, v. 145, n. 2, p. 396-406. e10, 2013.

KIMURA, I. et al. Free fatty acid receptors in health and disease. **Physiological reviews**, v. 100, n. 1, p. 171-210, 2019.

KIMURA, I. et al. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43. **Nature communications**, v. 4, p. 1829, 2013.

KIMURA, I. et al. The SCFA receptor GPR43 and energy metabolism. **Frontiers in endocrinology**, v. 5, p. 85, 2014.

KOLACZKOWSKA, E.; KUBES, P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. **Nature reviews immunology**, v. 13, n. 3, p. 159, 2013.

LEE, H.; LEE, I. S.; CHOUE, R. Obesity, inflammation and diet. **Pediatric gastroenterology, hepatology & nutrition**, v. 16, n. 3, p. 143-152, 2013.

LIMA, M. M. O. et al. Visceral fat resection in humans: Effect on insulin sensitivity, beta-cell function, adipokines, and inflammatory markers. **Obesity**, v. 21, n. 3, p. E182-E189, 2013.

LIU, Y. et al. Accumulation and changes in composition of collagens in subcutaneous adipose tissue after bariatric surgery. **The Journal of Clinical Endocrinology**, v. 101, n. 1, p. 293-304, 2016.

LU, Y. et al. Short chain fatty acids prevent high-fat-diet-induced obesity in mice by regulating G protein-coupled receptors and gut microbiota. **Scientific reports**, v. 6, n. 1, p. 1-13, 2016.

LUMENG, C. N.; BODZIN, J. L.; SALTIEL, A. R. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. **The Journal of clinical investigation**, v. 117, n. 1, p. 175-184, 2007.

MALLIPEDHI, A. et al. Changes in inflammatory markers after sleeve gastrectomy in patients with impaired glucose homeostasis and type 2 diabetes. **Surgery for Obesity and Related Diseases**, v. 10, n. 6, p. 1123-1128, 2014.

MASLOWSKI, K. M. et al. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. **Nature**, v. 461, n. 7268, p. 1282, 2009.

MASUI, R. et al. G protein-coupled receptor 43 moderates gut inflammation through cytokine regulation from mononuclear cells. **Inflammatory bowel diseases**, v. 19, n. 13, p. 2848-2856, 2013.

MATTOS, R. T. et al. Chronic low-grade inflammation in childhood obesity is associated with decreased IL-10 expression by monocyte subsets. **PLoS One**, v. 11, n. 12, p. e0168610, 2016.

MENEGUELLI, T. S. et al. Dietary Inflammatory Index is Associated with Excessive Body Weight and Dietary Patterns in Subjects with Cardiometabolic Risk. **Journal of Food and Nutrition Research**, v. 7, n. 7, p. 491-499, 2019.

MORENO-NAVARRETE, J. M. et al. The MRC1/CD68 ratio is positively associated with adipose tissue lipogenesis and with muscle mitochondrial gene expression in humans. **PLoS One**, v. 8, n. 8, p. e70810, 2013.

NAKAJIMA, A. et al. The short chain fatty acid receptor GPR43 regulates inflammatory signals in adipose tissue M2-type macrophages. **PloS one**, v. 12, n. 7, p. e0179696, 2017.

NILSSON, N. E. et al. Identification of a free fatty acid receptor, FFA2R, expressed on leukocytes and activated by short-chain fatty acids. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 303, n. 4, p. 1047-1052, 2003.

OSBORN, O.; OLEFSKY, J. M. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. **Nature medicine**, v. 18, n. 3, p. 363, 2012.

PARDINA, E. et al. Alterations in the common pathway of coagulation during weight loss induced by gastric bypass in severely obese patients. **Obesity**, v. 20, n. 5, p. 1048-1056, 2012.

RANDELL, E. W. et al. Pre-operative and post-operative changes in CRP and other biomarkers sensitive to inflammatory status in patients with severe obesity undergoing laparoscopic sleeve gastrectomy. **Clinical biochemistry**, v. 52, p. 13-19, 2018.

SCHAUER, P. R. et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes—3-year outcomes. **New England Journal of Medicine**, v. 370, n. 21, p. 2002-2013, 2014.

SDRALIS, E. et al. A prospective randomized study comparing patients with morbid obesity submitted to sleeve gastrectomy with or without omentectomy. **Obesity surgery**, v. 23, n. 7, p. 965-971, 2013.

SELL, H. et al. Chemerin correlates with markers for fatty liver in morbidly obese patients and strongly decreases after weight loss induced by bariatric surgery. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 95, n. 6, p. 2892-2896, 2010.

SILVEIRA, M. R. et al. Correlação entre obesidade, adipocinas e sistema imunológico. **Revista Brasileira de Cineantropometria & Desempenho Humano**, v. 11, n. 4, p. 466-472, 2009.

SJÖSTRÖM, L. et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. **New England journal of medicine**, v. 357, n. 8, p. 741-752, 2007.

SLEETH, M. L. et al. Free fatty acid receptor 2 and nutrient sensing: a proposed role for fibre, fermentable carbohydrates and short-chain fatty acids in appetite regulation. **Nutrition research reviews**, v. 23, n. 1, p. 135-145, 2010.

SMITH, P. M. et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. **Science**, v. 341, n. 6145, p. 569-573, 2013.

SONNENBURG, E. D. et al. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. **Nature**, v. 529, n. 7585, p. 212, 2016.

STEINBEISSER, M.; MCCracken, J.; KHARBUTLI, B. Laparoscopic sleeve gastrectomy: preoperative weight loss and other factors as predictors of postoperative success. **Obesity surgery**, v. 27, n. 6, p. 1508-1513, 2017.

SUN, S. et al. Mechanisms of inflammatory responses in obese adipose tissue. **Annual review of nutrition**, v. 32, p. 261-286, 2012.

THALER, B. et al. Differential in vivo activation of monocyte subsets during low-grade inflammation through experimental endotoxemia in humans. **Scientific reports**, v. 6, p. 30162, 2016.

TILG, H.; MOSCHEN, A. R. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. **Nature Reviews Immunology**, v. 6, n. 10, p. 772, 2006.

TOLHURST, G. et al. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. **Diabetes**, v. 61, n. 2, p. 364-371, 2012.

VIEIRA, A. T. et al. A role for gut microbiota and the metabolite-sensing receptor GPR43 in a murine model of gout. **Arthritis & Rheumatology**, v. 67, n. 6, p. 1646-1656, 2015.

WONG, K. L. et al. Gene expression profiling reveals the defining features of the classical, intermediate, and nonclassical human monocyte subsets. **Blood**, v. 118, n. 5, p. e16-e31, 2011.

YANG, G. et al. Implication of G protein-coupled receptor 43 in intestinal inflammation: a mini-review. **Frontiers in immunology**, v. 9, p. 1434, 2018.

ZEYDA, M.; STULNIG, T. M. **Adipose tissue macrophages. Immunol Lett**, v. 112, p. 61-67, 2007.

ZHANG, C. et al. More than an anti-diabetic bariatric surgery, metabolic surgery alleviates systemic and local inflammation in obesity. **Obesity surgery**, v. 28, n. 11, p. 3658-3668, 2018.

ZIEGLER-HEITBROCK, L. et al. Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood. **Blood**, v. 116, n. 16, p. e74-e80, 2010.

ZOU, J. et al. Fiber-mediated nourishment of gut microbiota protects against diet-induced obesity by restoring IL-22-mediated colonic health. **Cell host & microbe**, v. 23, n. 1, p. 41-53. e4, 2018.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

Avaliar o receptor FFAR2 em neutrófilos e monócitos no pré e pós-operatório de cirurgia bariátrica e sua relação com o perfil metabólico, inflamatório e da dieta.

3.2. Objetivos Específicos

- Caracterizar o perfil alimentar da amostra, segundo procedimento da cirurgia bariátrica;
- Determinar medidas antropométricas e composição corporal dos participantes do estudo;
- Determinar as concentrações plasmáticas dos marcadores bioquímicos e das adipocinas leptina e adiponectina;
- Avaliar o perfil fenotípico de neutrófilos e subpopulações de monócitos no sangue periférico dos participantes através da expressão dos receptores HLA-DR, CD14, CD16 e FFAR2;
- Comparar a médias variáveis antropométricas, bioquímicas e de ingestão alimentar entre os grupos;

- Investigar a associação entre a expressão de FFAR2 e variáveis antropométricas, bioquímicas e de ingestão alimentar;

4. METODOLOGIA

4.1. Delineamento do Estudo

Trata-se de um estudo transversal, no qual foram avaliados indivíduos no pré e pós-operatório de cirurgia bariátrica, atendidos no ambulatório da Equipe de Terapia Nutricional da Obesidade Grave (ETNO) do Instituto Alfa de Gastroenterologia (IAG), no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Brasil. Também foram recrutados indivíduos eutróficos por meio de cartazes no campus da mesma universidade para compor o grupo controle.

O presente estudo faz parte de um projeto guarda-chuva intitulado “Caracterização de marcadores da imunidade inata e adaptativa para monitoramento e acompanhamento da evolução clínica em obesos no pré e pós-operatório de cirurgia bariátrica”, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP/UFMG) (nº do parecer: 1.966.953/2017) (ANEXO A).

A amostra do estudo foi de conveniência e constituída pelos pacientes que aceitaram participar da pesquisa, após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A). Os questionários utilizados para anamnese foram os padronizados pela ETNO (APÊNDICE B).

4.2. Critérios de Inclusão

Para inclusão no estudo os indivíduos deveriam ser pacientes atendidos no ambulatório ETNO. O estudo foi composto por três grupos distintos: pré-bariátrico, pós-bariátrico e controle. Foram incluídos indivíduos adultos de ambos os sexos, que atendiam os seguintes critérios: idade entre 18 e 60 anos; índice de massa corporal (IMC) $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ ou $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ associado à comorbidades clínicas no grupo pré-bariátrico; percentual de perda de excesso de peso (%PEP) $\geq 50\%$ após a cirurgia no grupo pós-bariátrico; IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m^2 no grupo controle.

4.3. Critérios de Não Inclusão

Os indivíduos que faziam uso de medicamentos anti-inflamatórios, apresentaram doenças infecciosas e/ou autoimunes, foram vacinados até dois meses antes da coleta de dados mulheres após a menopausa não foram incluídos no estudo.

4.4. Avaliação Antropométrica e Composição Corporal

A avaliação antropométrica e de composição corporal foi realizada no ambulatório ETNO. O peso dos participantes foi aferido em uma balança tipo plataforma com capacidade de 300kg e a altura foi determinada por meio de um estadiômetro acoplado à balança (*Filizola Electrónica* 300 kg, São Paulo, Brasil). O IMC foi calculado a partir da relação peso (kg)/altura² (m) e classificado de acordo com proposto pela WHO (2000). A avaliação da composição corporal foi realizada pelo método de Bioimpedância (BIA) (modelo *Biodynamics* 310e, marca TBW, São Paulo, Brasil). A perda de peso no grupo pós-bariátrico foi avaliada pelo cálculo do %PEP e pelo percentual de perda de peso total (%PPT). O %PEP foi obtido pela seguinte fórmula:

$$\%PEP = (\text{Peso pré-operatório} - \text{Peso atual}) \div (\text{Peso pré-operatório} - \text{Peso ideal}) \times 100$$

O peso ideal foi calculado de acordo com o IMC de 25kg/m².

4.5. Avaliação do Consumo Alimentar

O consumo alimentar foi avaliado na mesma semana da coleta de sangue por meio de um registro alimentar de 72h, aplicado por uma nutricionista em dias não consecutivos, sendo um no fim de semana (APÊNDICE C). A determinação do tamanho das porções foi realizada com o auxílio de um álbum fotográfico e um manual padrão de porções de alimentos e medidas caseiras.

A análise da composição nutricional da dieta foi realizada no Software DietPRO® (versão 5.8), usando a Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO) (LIMA et al., 2011) em combinação com o banco de dados Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (USDA). A análise incluiu a ingestão calórica (kcal), carboidrato (g), proteína (g), gorduras totais (g), saturadas (g), monoinsaturadas (g), poli-insaturadas (g) e trans (g), colesterol (g), fibra alimentar (g), fibra solúvel (g), fibra insolúvel (g), cálcio (mg), magnésio (mg), fósforo (mg), ferro (mg), sódio (mg), potássio (mg), cobre (mg), zinco (mg), selênio (µg), vitaminas A (µg), D (µg), E (mg), K (µg), C (mg) e vitaminas do complexo B (mg).

4.6. Avaliação Bioquímica

A avaliação bioquímica foi realizada no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital das Clínicas da UFMG, conforme protocolo padrão adotado no serviço. Amostras de sangue periférico de cada indivíduo foram coletadas por punção venosa em tubos Vacutainer de 5mL contendo anticoagulante EDTA. Os marcadores analisados foram: hemograma, avaliado em contador hematológico eletrônico de células; Proteína C Reativa ultrasensível (PCR-us) e hemoglobina glicada, dosadas pelo método de Imunoturbidimetria utilizando o aparelho Image (Beckman coulter, USA); colesterol total, triglicerídeos, HDL (high density lipoprotein), LDL (low density lipoprotein), glicemia de jejum, TGO (transaminase gama oxalacética), TGP (transaminase gama pirúvica), GGT (gama glutamil transferase), glicose e ferritina, determinados pelo método colorimétrico enzimático; ácido fólico, vitamina B12 e insulina, dosados pelo método de quimioluminescência; creatinina e ferro sérico, pelo método cinético enzimático.

4.7. Avaliação das adipocinas

A adiponectina e a leptina do plasma sanguíneo foram analisadas no Laboratório de Aterosclerose e Bioquímica Nutricional do Instituto de Ciências Biológicas (ICB) da UFMG, sendo mensuradas pelo ensaio imunoenzimático ELISA conforme orientações do fabricante (R&D Systems, EUA).

4.8. Avaliação do FFAR2 e Estratégia de Análise

A análise do marcador de superfície FFAR2 foi realizada no Laboratório de Biologia das Interações Celulares no Departamento de Morfologia do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG. As amostras de sangue periférico fresco dos pacientes foram incubadas por 4h em estufa com 5% CO₂ a 37°C, na presença de 20µL de Brefeldina A (SIGMA, EUA), com concentração final de 10 µg/mL. Após o período de incubação, as células foram ressuspensas, colocadas em tubos contendo uma combinação de anticorpos monoclonais para identificação de moléculas de superfície e incubadas por 30 minutos à temperatura ambiente. Após a incubação, as células foram lisadas em 2mL de FACS Lysing Solution (BD, EUA) por 10 minutos em temperatura ambiente. Posteriormente, as células foram lavadas e fixadas pela adição de solução de formaldeído 4%. As amostras foram, então, usadas para obter dados em citômetro de fluxo (FACS Canto II, BD, EUA). Um total de 70.000 eventos foram analisados. As moléculas de superfície analisadas são: CD14 (clone MφP9), CD16 (clone 3G8), HLA-DR

(clone G46-6) e FFAR2 (BD, EUA). Os anticorpos utilizados para determinação dessas moléculas foram conjugados com FITC, PERCP-Cy5.5, APC ou APC-Cy7.

Todos os dados foram coletados e analisados usando o software FlowJo, versão 10.6.1. Para caracterizar o perfil de neutrófilos do sangue periférico foi criado um gráfico de granulosidade celular e CD14, sendo selecionado por gate a população de neutrófilos CD14⁺CD16⁺⁺, de acordo com Medeiros et al. (2019). Os monócitos foram selecionados a partir da expressão positiva de CD14 e HLA-DR, e subpopulações de monócitos classificados em clássicos CD14⁺⁺CD16⁻, inflamatórios CD14⁺⁺CD16⁺ e patrulhadores CD14⁺CD16⁺⁺. A expressão de FFAR2 em monócitos e neutrófilos foi medida pela intensidade média de fluorescência (MIF) ou frequência (%).

4.9. Análise Estatística

A análise descritiva foi apresentada como média e desvio padrão ou porcentagem. A normalidade da distribuição foi testada pelo teste de *Shapiro-Wilk*. O teste de *Kruskal-Wallis*, seguido pelo teste de comparações múltiplas de *Dunn*, foi aplicado para determinar as diferenças entre os grupos. As variáveis qualitativas foram avaliadas pelo teste qui-quadrado de *Pearson*. A correlação de *Spearman* foi utilizada para verificar a relação entre a média da frequência de neutrófilos e monócitos que expressam o FFAR2 (FFAR2⁺) e as variáveis antropométricas, dietéticas e bioquímicas. Modelos de regressão linear multivariada foram realizados para explicar a variação da média da frequência de neutrófilos e monócitos FFAR2⁺. As análises estatísticas foram realizadas no Software SPSS® versão 23.0 e no GraphPad Prism versão 8.0, considerando o nível de significância estatística de 5%.

4.10. Referências

LIMA, D. M. et al. Tabela brasileira de composição de alimentos TACO: versão IV. NEPA-UNICAMP: Campinas, 2011.

MEDEIROS, Nayara I. et al. Evidence of different IL-1 β activation pathways in innate immune cells from indeterminate and cardiac patients with chronic Chagas disease. **Frontiers in immunology**, v. 10, p. 800, 2019.

USDA. United States Department of Agriculture. Food Composition Databases. Disponível em: <https://ndb.nal.usda.gov/ndb/> . Último acesso: 20/10/2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO. **Obesity: preventing and managing the global epidemic**. Report of a World Health Organization Consultation. Geneva: World Health Organization, 2000. p. 256. WHO Obesity Technical Report Series, n. 284.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

ARTIGO ORIGINAL:

FFAR2 of neutrophils and monocytes is associated with metabolic, inflammatory, and dietary markers in pre- and post-bariatric surgery

Izabella Bianca Magalhães Costa¹, Nayara Ingrid de Medeiros², Bruna Fernandes Pinto², Helen Hermana Miranda Hermsdorff¹, Juliana de Assis Silva Gomes², Jacqueline Isaura Alvarez Leite³, Carla de Oliveira Barbosa Rosa¹

¹Departamento de Nutrição e Saúde, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa – MG, Brazil.

²Laboratório de Biologia das Interações Celulares, Departamento de Morfologia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte – MG, Brazil.

³ Departamento de Bioquímica e Imunologia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte – MG, Brazil.

Corresponding author: Izabella Bianca Magalhães Costa. Department of Nutrition and Health, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa – MG, Brazil. E-mail: Izabellabmcosta@gmail.com

*Artigo a ser submetido à revista *Obesity Surgery*

Classificação Qualis Nutrição: A1

Abstract

Purpose: to determine FFAR2 in neutrophils and monocytes and evaluate its relationship with metabolic, inflammatory, and food intake profiles.

Methodology: This cross-sectional study included 31 individuals (41.9 ± 9.9 years) divided into pre-bariatric, post-bariatric, and control groups. We assessed anthropometric, biochemical, food consumption data and analyzed FFAR2 in leucocytes.

Results: The frequency of FFAR2⁺ neutrophils was higher in the control group when compared to pre-bariatric group ($p = 0.02$). The mean frequency of FFAR2⁺ neutrophils and monocytes correlated with the percentage of lean mass ($\rho: 0.369$; $p = 0.04$) and fat mass ($\rho: -0.369$; $p = 0.04$), intake of selenium ($\rho: 0.413$; $p = 0.02$), vitamins B1 ($\rho: -0.490$; $p = 0.005$), D ($\rho: 0.524$; $p = 0.002$) and E ($\rho: 0.363$; $p = 0.04$), serum folic acid ($\rho: 0.424$; $p = 0.02$), triglycerides ($\rho: -0.378$; $p = 0.03$), CRP ($\rho: -0.443$; $p = 0.02$), and adiponectin/CRP ratio ($\rho: 0.427$; $p = 0.01$). When we analyzed the groups separately, FFAR2 correlated with vitamin B1 intake ($\rho: -0.721$; $p = 0.01$) in pre-bariatric group, with dietary zinc ($\rho: -0.555$; $p = 0.04$), vitamin B1 ($\rho: -0.753$; $p < 0.001$), and vitamin D ($\rho: 0.642$; $p = 0.01$) in post-bariatric group, and with soluble fiber ($\rho: 0.738$; $p = 0.03$), selenium ($\rho: 0.738$; $p = 0.03$) and vitamin B1 ($\rho: -0.500$; $p = 0.02$) in control group.

Conclusion: FFAR2 in neutrophils and monocytes is related to body composition, chronic inflammatory markers and food components.

Key Points:

1. Normal-weight individuals (control group) had a higher frequency of neutrophils that expressed FFAR2 compared to individuals with severe obesity (pre-bariatric surgery).
2. FFAR2 expression was correlated with lean and fat mass, serum biomarkers (folic acid, triglycerides, CRP and adiponectin/CRP ratio), and dietary intake (selenium, vitamins B1, D and E).
3. Lean and fat mass and adiponectin/CRP ratio are associated with FFAR2 variation, regardless of group.

Keywords: Obesity; Bariatric Surgery; Inflammation; FFAR2; Neutrophils; Monocytes.

Introduction

Obesity is a major global public health issue, affecting around 13.1% of adults worldwide in 2016. It is a risk factor for disorders such as diabetes, hypertension and cardiovascular diseases [1, 2]. In addition, obesity is characterized by the massive expansion of adipose tissue, which is an active endocrine organ made up of several immune cells. In normal weight individuals, there is a balance between pro and anti-inflammatory cells and cytokines. On the contrary, in individuals with obesity, there is an infiltration of inflammatory cells, especially neutrophils and classical monocytes, and production of proinflammatory cytokines. Therefore, obesity is regarded as a low-grade chronic inflammatory disease [2–4].

Because it is a disease of multifactorial etiology, the treatment for obesity involves the adoption of healthy eating habits, physical activity, behavioral therapy, use of medication and/or bariatric surgery [5, 6]. Among the different approaches, bariatric surgery results in marked short-term weight loss, besides reducing the inflammation of adipose tissue and indices of mortality and clinical comorbidities in individuals with severe obesity [6, 7].

On the other hand, eating habits are crucial to trigger the inflammatory process associated with obesity. Recent studies have demonstrated the relationship of food patterns and specific dietary components with inflammatory markers [8–13]. Among them are dietary fibers, which have a protective effect against obesity and subclinical inflammation [14–16].

Dietary fibers are fermented by the action of intestinal microbiota, thus generating short-chain fatty acids (SCFAs) as their main products [17–19]. Evidence indicates that SCFAs trigger the effects of dietary fibers in the body, by regulating the inflammatory response and development of obesity, for which they rely on the binding and activation of their free fatty acid receptor (FFAR2) [17–22].

FFAR2 is highly expressed in adipose tissue, intestine and especially in immune cells, such as monocytes and neutrophils [22–25]. In vitro and in vivo studies demonstrated that FFAR2 is associated with reduced inflammatory response, decreased migration of neutrophils and monocytes and to appetite reduction [17, 19, 23, 24, 26–29].

Despite the widely studied role of inflammatory cells in obesity, there are no studies that examined FFAR2 in humans and its relationship with dietary, metabolic and inflammatory factors in individuals with severe obesity before nor after bariatric surgery. Understand the role of this receptor in modulating the immune response can contribute to a new therapeutic

approach to obesity. Accordingly, the purpose of the present study is to determine FFAR2 in neutrophils and monocytes and evaluate its relationship with metabolic, inflammatory, and food intake profiles.

Methodology

Study Population

This is a cross-sectional study whose participants were individuals in the pre- or postoperative periods of bariatric surgery, treated in a severe obesity clinic of a public hospital in Belo Horizonte, Brazil. We also recruited normal weight individuals to the control group. People of both sexes and aged between 18 and 60 years were included. Pre-bariatric group (n = 10) included individuals with body mass index (BMI) $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ or $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ associated with comorbidities. Post-bariatric group (n = 13) included individuals with percentage of excess weight loss (%EWL) $\geq 50\%$. Control group (n = 8) included individuals with BMI between 18.5 and 24.9 kg/m^2 . Individuals were not included when they used anti-inflammatory drugs, had infectious and/or autoimmune diseases, vaccinated up to two months prior to data collection or were postmenopausal women.

The present study was approved by the Research Ethics Committee of the Universidade Federal de Minas Gerais (No. 1.966.953/2017). It is in accordance with ethical standards established in the Declaration of Helsinki (1964). Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Anthropometric Evaluation and Body Composition

Participants' weight was measured on a platform scale with a capacity of 300 kg, whereas height was determined using a stadiometer attached to the scale (*Filizola Eletrônica* 300 kg, São Paulo, Brazil). BMI was calculated through the weight/height² ratio and classified according to the WHO guidelines [30]. Body composition was assessed using bioelectrical impedance method (BIA) (model Biodynamics 310e, brand TBW, São Paulo, Brazil). Weight loss in the postoperative group was assessed using %EWL and percentage of total weight loss (%TWL). %EWL was calculated using the formula: $\%EWL = (\text{preoperative Weight} - \text{current Weight}) \div (\text{preoperative Weight} - \text{ideal Weight}) \times 100$. Ideal weight was calculated according to the BMI of 25 kg/m^2 .

Food Consumption

Food intake was assessed in the same week as blood collection using a 72-hour food record by a nutritionist on non-consecutive days, including one on the weekend. The use of food supplements was included in the record. Analysis of nutritional composition of the diet was performed using DietPRO® software, version 5.8, and Brazilian Food Composition Table [31] combined with United States Department of Agriculture database (USDA) [32]. Analysis included caloric intake, carbohydrate, protein, total fat, saturated fat, monounsaturated fat, polyunsaturated fat, trans fats, cholesterol, dietary fiber, soluble fiber, insoluble fiber, calcium, magnesium, phosphorus, iron, sodium, potassium, copper, zinc, selenium, vitamins A, D, E, K, C and complex B vitamins.

Metabolic Markers

To assess metabolic markers, peripheral blood samples of each individual were collected by venipuncture into 5 mL Vacutainer tubes containing EDTA anticoagulant. Blood count was determined by an electronic blood cell counter. Ultrasensitive C-Reactive Protein (CRP) and glycated hemoglobin were dosed by Immunospectrometry method using Immage system (Beckman coulter, USA). Total cholesterol, triglycerides, HDL (high density lipoprotein), LDL (low density lipoprotein), fasting blood glucose, GOT (glutamic-oxaloacetic transaminase), GPT (glutamic pyruvic transaminase), GGT (gamma-glutamyl transferase), glucose and ferritin were determined by enzymatic colorimetric method. Folic acid, vitamin B12 and insulin were dosed by chemiluminescence method. Creatinine and serum iron were measured by kinetic enzymatic method. Plasma adiponectin and leptin were measured by immunoenzymatic assay (ELISA), according to manufacturer's instructions (R&D Systems, USA).

FFAR2 Evaluation and Analysis Strategy

To analyze FFAR2, fresh peripheral blood samples were incubated for 4 hours at 37°C in a 5% CO₂, with 20 µL of Brefeldin A (SIGMA, USA), with final concentration of 10 µg/mL. Following the incubation period, cells were resuspended, placed in tubes containing a combination of monoclonal antibodies to identify surface molecules, and incubated for 30 minutes at room temperature. Subsequently, the cells were lysed in 2mL of FACS Lysing Solution (BD, EUA) for 10 minutes at room temperature. Then, the cells were washed and fixed by adding a 4% formaldehyde solution. The samples were then used to obtain data in a flow

cytometer (FACS Canto II, BD, USA). A total of 70,000 events were analyzed. The surface molecules analyzed were: CD14 (clone M ϕ P9), CD16 (clone 3G8), HLA-DR (clone G46-6) and FFAR2 (BD, EUA). Antibodies used to determine these molecules were conjugated with FITC, PERCP-Cy5.5, and APC or APC-Cy7.

All data were collected and analyzed using FlowJo software, version 10.6.1. Neutrophils analysis was performed using a dot plot of intermediate CD14 and high CD16 expression, according to Medeiros et al. (2019) [33]. Monocytes were selected from positive expression of CD14 and HLA-DR, and monocyte subsets classified in classical CD14⁺⁺CD16⁻, inflammatory CD14⁺⁺CD16⁺, and patrolling CD14⁺CD16⁺⁺. FFAR2 expression in monocytes and neutrophils were measured by mean fluorescence intensity (MFI) or frequency (%).

Statistical Analyses

Descriptive analysis was presented as mean and standard deviation or percentage. The normality of data distribution was verified using Shapiro-Wilk's test. Kruskal-Wallis' test, followed by Dunn's multiple comparisons test were performed to determine differences between groups. Qualitative variables were analyzed using Pearson's chi-squared test. Spearman's correlation was used to verify the relation between the mean frequency of neutrophils and monocytes expressing FFAR2 (FFAR2⁺) as well as anthropometric, dietetic and biochemical variables. Multivariate linear regression models were used to explain the variation of the mean frequency of FFAR2⁺ neutrophils and monocytes. Statistical analyses were performed using SPSS® Software version 23.0 and GraphPad Prism version 8.0, considering the level of statistical significance of 5%.

Results

We evaluated 31 individuals, distributed in three groups: pre-bariatric (n = 10), post-bariatric (n = 13), and control (n = 8). Participants' mean age was of 41.9 $\pm$ 9.9 years, whereas 80.6% (n = 25) was females. In post-bariatric group, %TWL was 33.6 $\pm$ 9.7%, %EWL was 68 $\pm$ 17,4% and the mean postoperative time was 20.6 $\pm$ 10.4 months. Comorbidities, such as arterial hypertension, pre-diabetes and diabetes mellitus, were identified in 80% (n = 8) of pre-bariatric surgery patients and 38.5% (n = 5) of post-surgery patients.

Regarding anthropometric variables, weight, BMI and percentage of fat mass were higher in the pre-bariatric group, and percentage of lean mass was higher in the post-bariatric group. Concentrations of glucose, insulin, triglycerides, HDL, GGT, CRP, and adiponectin also

differed between groups (Table 1). Food intake assessment revealed that caloric intake was lower in the post-bariatric group when compared to the control group, whereas carbohydrates, proteins and magnesium intake was lower in the post-bariatric group. Consumption of polyunsaturated fat, sodium, selenium and vitamin A was higher in the control group (Table 2).

Interestingly, the frequency of FFAR2⁺ neutrophils was significantly higher in the control group, when compared to the pre-bariatric group. As for the frequency of FFAR2⁺ monocyte subpopulations and FFAR2's MFI, no differences were found (Figures 1A and 1B).

According to correlation analyses, the mean frequency of FFAR2⁺ neutrophils and monocytes was positively correlated with the lean mass (%), intake of selenium and vitamins D and E. FFAR2 expression also correlated positively with biomarkers, such as serum folic acid and adiponectin/CRP ratio. On the other hand, it correlated negatively with fat mass (%), intake of vitamin B1, plasma triglycerides and CRP (Tables 3 and 4).

When we analyzed the relationship of mean frequency of FFAR2⁺ neutrophils and monocytes with dietary intake separately by group, it correlated with intake of vitamin B1 in the three groups, while the correlations with dietary selenium, zinc, vitamin D and soluble fiber were different among groups (Table 4).

Finally, in linear regression model, the frequency of FFAR2⁺ neutrophils and monocytes was positively associated with adiponectin/CRP ratio and lean mass, and negatively associated with fat mass (Table 5).

Discussion

To our knowledge, this is the first study that assessed FFAR2 in neutrophils and monocytes in individuals with obesity before and after bariatric surgery and evaluated its relationship with metabolic, inflammatory and food intake profiles.

Accordingly, the frequency of FFAR2⁺ neutrophils was lower in the pre-bariatric group, when compared to normal-weight individuals in the control group in the present study. FFAR2 is a specific receptor for SCFA, mainly found in neutrophils [34–36]. Corroborating our results, previous studies have shown that FFAR2 plays an important role in regulating the immune response by reducing the migration of neutrophils and monocytes and the inflammatory responses in mice [19, 17, 23, 24, 26–29, 36]. Therefore, it is possible to suggest that severely obese patients lose this regulatory mechanism, which contributes to the development of low-

grade inflammation. Contrary to what we expected, the frequency of FFAR2 was not higher after a successful bariatric surgery.

We also assessed participants' food intake profiles and its relationship with FFAR2. For this, we consider that individuals from the post-bariatric group had their capacity to absorb nutrients changed, due to the kind of surgery they underwent (disabsorptive) [6]. Also, the gut microbiota of individuals with severe obesity and bariatric patients differs from those of healthy individuals, which may compromise the fermentation of dietary fibers and the production of SCFAs [37, 38]. As a result, we analyzed the correlation of the mean frequency of FFAR2⁺ neutrophils and monocytes with food intake for the entire sample as well as for each group.

As short-chain fatty acids are a product of the fermentation of dietary fibers through the intestinal microbiota, we anticipated that the ingestion of fibers would be related to FFAR2 [16, 19]. Therefore, we observed that FFAR2 was positively correlated with soluble fiber when we only analyzed the control group. This result corroborates the hypothesis that obesity and bariatric surgery alter the production of short-chain fatty acids, since there was no difference in dietary fiber intake between the groups. However, when analyzing FFAR2 in an animal model, Zou et al. (2018) indicated that the consumption and subsequently fermentation of dietary fiber by intestinal microbiota, particularly soluble fiber, can protect against diet-induced obesity through the regulation of immune system, but this effect is regardless for FFAR2 expression [39]. Despite this, FFAR2 can act indirectly in modulating the immune response, but further studies are still needed to evaluate the mechanisms of signaling and activation of this receptor.

Ingestion of selenium displayed positive correlation in the analysis of the total sample and in the analysis of the control group. This finding indicates a relation of FFAR2 in regulating the immune system, since this mineral modulates the body's inflammatory response due to its antioxidant role [40]. Despite also being an antioxidant mineral, the ingestion of zinc was negatively correlated with FFAR2 when only the post-bariatric group was analyzed, which requires further investigation [41].

Regarding the vitamins, vitamin B1 correlated negatively with FFAR2 in all analyses. Maguire et al. (2018) indicated a possible relationship of this vitamin with obesity [42]. In addition, the mean frequency of FFAR2⁺ neutrophils and monocytes correlated positively to the intake of vitamin D. Evidences suggests that vitamin D may play a role in inflammation and immunoregulation, and may inhibit the expression of proinflammatory cytokines and promote production of anti-inflammatory cytokines [43, 44]. Vitamin E intake, an important antioxidant

and modulator of immune response, also correlated to FFAR2 when the entire sample was considered [45].

By assessing the caloric intake, we found no differences between pre- and post-surgery individuals, unlike findings reported by other authors [46, 47]. The major caloric restriction takes place in the short-term post-operative period, gradually increasing over the months. This may explain our findings, considering the mean post-operative time of 20.6 months. As for the macronutrients, carbohydrate and protein intake significantly decreased following bariatric surgery, as previously reported [46, 47].

The present study also assessed the impact of bariatric surgery on weight loss and body composition and its relation with FFAR2. Hence, we observed lower weight (kg), BMI (kg/m²) and percentage of fat mass, as well as a higher percentage of lean mass, for the post- when compared to the pre-bariatric group, thus corroborating with other studies [11, 48–50]. Weight loss is one of the main factors to determine the success of bariatric surgeries, and can be assessed through %EWL, in which the patient should lose at least 50% of excess weight [6]. Although BMI did not reach the normal range in patients who underwent surgical treatment compared to the normal-weight control group, the surgery is considered successful, since %EWL was on average 68%, and due to a significant improvement of clinical comorbidities. Moreover, we observed that the mean frequency of FFAR2⁺ neutrophils and monocytes was positively correlated with lean mass and negatively correlated with fat mass. Kimura et al. (2013) [51] and Lu et al. (2016) [21] indicated that FFAR2 inhibited fat accumulation in the adipose tissue of mice with high expression of this receptor and exhibited a protective effect against diet-induced obesity, thus substantiating our findings. However, other authors demonstrated that FFAR2 expression did not protect against obesity in mice [39, 52, 53]. Our findings evidenced the potential of this receptor in regulating body adiposity.

Due to the typical chronic inflammatory state of obesity, individuals with obesity may display high values of CRP. CRP is a protein produced in the liver in response to stimuli of proinflammatory cytokines, such as IL-6 and TNF [54, 55]. Similar to previous studies, our findings revealed that bariatric surgery reduced plasma CRP, when compared to preoperative period [55, 56]. Besides, we observed that plasma CRP decreased as the mean frequency of FFAR2⁺ neutrophils and monocytes increased, which may suggest an anti-inflammatory effect of this receptor.

Another inflammatory marker is the adiponectin, an anti-inflammatory hormone produced by the adipocytes, which can prevent atherosclerosis and improve glycemic control. Increased adiponectin has been associated with lower fat mass, while low concentrations are common in individuals with obesity [57, 58]. Correspondingly, several studies demonstrated that adiponectin increased after weight loss resulting from bariatric surgery [58–60]. Nevertheless, in our study the plasma concentration of adiponectin was lower in the post-bariatric group. This may be related to the fact that most patients had not yet reached normal BMI after surgery. In addition, adiponectin alone was not correlated with FFAR2, unlike the findings reported by Lu et al. (2016) [21], who displayed a positive correlation between adiponectin and FFAR2 expression. Since adiponectin is inversely proportional to plasma CRP concentrations, we also examined the adiponectin/CRP ratio [61–63]. As a result, we identified a positive correlation between the mean frequency of FFAR2⁺ neutrophils and monocytes and adiponectin/CRP ratio, which suggests that FFAR2 may have an indirect relationship with adiponectin, contributing to the regulation of the immune response in individuals with obesity.

Plasma triglycerides was another metabolic marker assessed. We observed that post-bariatric group displayed lower triglycerides concentration when compared to pre-bariatric group. Other studies also found improvements in lipid profile after bariatric surgery [37, 64, 65]. After assessing the relation of this marker with FFAR2, we observed that triglycerides concentration decreased as the mean frequency of FFAR2⁺ neutrophils and monocytes increased. In contrast with our findings, Bjursell et al. (2010) [53] assessed the relationship of plasma triglycerides and FFAR2 expression in mice, although no associations were found.

As a limitation, in the present study we assessed different subjects before and after bariatric surgery, although we attempted to achieve a homogeneous sample in both stages through the inclusion and exclusion criteria, as a means to reduce this potential interference, besides the inclusion of a normal-weight group as controls.

Conclusion

Based on our findings, we concluded that FFAR2 in neutrophils and monocytes is related to body composition, chronic inflammatory markers and food components in individuals in the pre- and post-bariatric surgery, which indicates an anti-inflammatory profile of this receptor and a role in the modulation of immune responses and body adiposity. Further studies are necessary to elucidate the mechanisms of action of FFAR2 and how it might be affected by diet.

Funding

This study was funded by CAPES foundation (88887.334872/2019-00) and National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) (104127/2018-0).

Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

References

1. Stolarczyk E. Adipose tissue inflammation in obesity: a metabolic or immune response? *Curr Opin Pharmacol*. 2017;37:35–40.
2. World Health Organization. World health statistics 2020: monitoring health for the SDGs sustainable development goals. Geneva: World Health Organization; 2020.
3. Francisco V, Pino J, Campos-Cabaleiro V, Ruiz-Fernández C, Mera A, Gonzalez-Gay MA, et al. Obesity, fat mass and immune system: Role for leptin. *Front Physiol*. 2018;9:640.
4. Karczewski J, Śledzińska E, Batur A, Jończyk I, Maleszko A, Samborski P, et al. Obesity and inflammation. *Eur Cytokine Netw*. 2018;29(3):83–94.
5. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *N Engl J Med*. 2017;376(3):254–66.
6. Mechanick JI, Apovian C, Brethauer S, Garvey WT, Joffe AM, Kim J, et al. Clinical Practice Guidelines for the Perioperative Nutrition, Metabolic, and Nonsurgical Support of Patients Undergoing Bariatric Procedures - 2019 Update: Cosponsored By American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology, the Obesity Society, American Society for Metabolic & Bariatric Surgery, Obesity Medicine Association, and American Society of Anesthesiologists. *Endocr Pract*. 2019;25:1346–59.
7. Zhang C, Zhang J, Liu Z, Zhou Z. More than an Anti-diabetic Bariatric Surgery, Metabolic Surgery Alleviates Systemic and Local Inflammation in Obesity. *Obes Surg*. 2018;28:3658–68.
8. Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Hébert JR. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutr*. 2014;17(8):1689–96.
9. Shivappa N, Steck SE, Hussey JR, Ma Y, Hebert JR. Inflammatory potential of diet and all-cause, cardiovascular, and cancer mortality in National Health and Nutrition Examination Survey III Study. *Eur J Nutr*. Springer Berlin Heidelberg; 2017;56(2):683–92.

10. da Silveira MR, Frollini AB, Verlengia R, Cavaglieri CR. Correlação entre obesidade, adipocinas e sistema imunológico. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum.* 2009;11:466–72.
11. Andrade PA, Hermsdorff HHM, Leite JIA, Shivappa N, Hébert JR, Henriques HKF, et al. Baseline Pro-inflammatory Diet Is Inversely Associated with Change in Weight and Body Fat 6 Months Following-up to Bariatric Surgery. *Obes Surg. Obesity Surgery;* 2019;29(2):457–63.
12. Meneguelli TS, Hinkelmann JV, Novaes JF, Rosa COB, Filgueiras MS, Silveira BKS, et al. Dietary Inflammatory Index is Associated with Excessive Body Weight and Dietary Patterns in Subjects with Cardiometabolic Risk. *J Food Nutr Res.* 2019;7(7):491–9.
13. Oliveira TMS, Bressan J, Pimenta AM, Martínez-González MÁ, Shivappa N, Hébert JR, et al. Dietary inflammatory index and prevalence of overweight and obesity in Brazilian graduates from the Cohort of Universities of Minas Gerais (CUME project). *Nutrition.* 2020;71:110635.
14. Galland L. Diet and inflammation. *Nutr Clin Pract.* 2010;25(6):634–40.
15. Hermsdorff HHM, Barbosa KBF, Volp ACP, Puchau B, Bressan J, Zulet MÁ, et al. Vitamin C and fibre consumption from fruits and vegetables improves oxidative stress markers in healthy young adults. *Br J Nutr.* 2012;107(8):1119–27.
16. Mcloughlin RF, Berthon BS, Jensen ME, Baines KJ, Wood LG. Short-chain fatty acids, prebiotics, synbiotics, and systemic inflammation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(3):930–45.
17. Brooks L, Viardot A, Tsakmaki A, Stolarczyk E, Howard JK, Cani PD, et al. Fermentable carbohydrate stimulates FFAR2-dependent colonic PYY cell expansion to increase satiety. *Mol Metab [Internet].* 2017;6(1):48–60.
18. Yang G, Chen S, Deng B, Tan C, Deng J, Zhu G, et al. Implication of G protein-coupled receptor 43 in intestinal inflammation: A mini-review. *Front Immunol.* 2018;9:1434.
19. Kimura I, Ichimura A, Ohue-Kitano R, Igarashi M. Free fatty acid receptors in health and disease. *Physiol Rev.* 2019;100(1):171–210.
20. Keenan MJ, Zhou J, Hegsted M, Pelkman C, Durham HA, Coulon DB, et al. Role of resistant starch in improving gut health, adiposity, and insulin resistance. *Adv Nutr.* 2015;6(2):198–205.

21. Lu Y, Fan C, Li P, Lu Y, Chang X, Qi K. Short chain fatty acids prevent high-fat-diet-induced obesity in mice by regulating G protein-coupled receptors and gut Microbiota. *Sci Rep* [Internet]. Nature Publishing Group; 2016;6:1–13.
22. Kimura I, Inoue D, Hirano K, Tsujimoto G. The SCFA receptor GPR43 and energy metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5:85.
23. Maslowski KM, Vieira AT, Ng A, Kranich J, Sierro F, Yu D, et al. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. *Nature*. 2009;461(7268):1282–6.
24. Masui R, Sasaki M, Funaki Y, Ogasawara N, Mizuno M, Iida A, et al. G protein-coupled receptor 43 moderates gut inflammation through cytokine regulation from mononuclear cells. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(13):2848–56.
25. Bódis K, Kahl S, Simon MC, Zhou Z, Sell H, Knebel B, et al. Reduced expression of stearoyl-CoA desaturase-1, but not free fatty acid receptor 2 or 4 in subcutaneous adipose tissue of patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Nutr Diabetes*. 2018;8(1):49.
26. Cox MA, Jackson J, Stanton M, Rojas-Triana A, Bober L, Lavery M, et al. Short-chain fatty acids act as antiinflammatory mediators by regulating prostaglandin E2 and cytokines. *World J Gastroenterol*. 2009;15(44):5549–57.
27. Smith PM, Howitt MR, Panikov N, Michaud M, Gallini CA, Bohlooly-Y M, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science*. 2013;341(6145):569–73.
28. Corrêa-Oliveira R, Fachi JL, Vieira A, Sato FT, Vinolo MAR. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. *Clin Transl Immunol*. 2016;5(4):e73.
29. Kamp ME, Shim R, Nicholls AJ, Oliveira AC, Mason LJ, Binge L, et al. G protein-coupled receptor 43 modulates neutrophil recruitment during acute inflammation. *PLoS One*. 2016;11(9):e0163750.
30. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a World Health Organization Consultation. Geneva: World Health Organization, 2000. WHO Obesity Technical Report Series, n. 284.
31. Lima DM et al. Tabela brasileira de composição de alimentos TACO: versão IV. NEPA-UNICAMP: Campinas; 2011.
32. USDA United States Department of Agriculture. Food Composition Databases [Accessed on 20 Oct 2020]. Available in: <https://ndb.nal.usda.gov/ndb/>

33. Medeiros NI, Pinto BF, Elói-Santos SM, Teixeira-Carvalho A, Magalhães LMD, Dutra WO, et al. Evidence of Different IL-1 β Activation Pathways in Innate Immune Cells From Indeterminate and Cardiac Patients With Chronic Chagas Disease. *Front Immunol.* 2019;10:800.
34. Le Poul E, Loison C, Struyf S, Springael JY, Lannoy V, Decobecq ME, et al. Functional characterization of human receptors for short chain fatty acids and their role in polymorphonuclear cell activation. *J Biol Chem.* 2003;278(28):25481–9.
35. Nilsson NE, Kotarsky K, Owman C, Olde B. Identification of a free fatty acid receptor, FFA2R, expressed on leukocytes and activated by short-chain fatty acids. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;303(4):1047–52.
36. Vinolo MAR, Ferguson GJ, Kulkarni S, Damoulakis G, Anderson K, Bohlooly-Y M, et al. SCFAs induce mouse neutrophil chemotaxis through the GPR43 receptor. *PLoS One.* 2011;6(6): e21205.
37. Magouliotis DE, Tasiopoulou VS, Sioka E, Chatedaki C, Zacharoulis D. Impact of Bariatric Surgery on Metabolic and Gut Microbiota Profile: a Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg.* 2017;27(5):1345–57.
38. Amabebe E, Robert FO, Agbalalah T, Orubu ESF. Microbial dysbiosis-induced obesity: Role of gut microbiota in homoeostasis of energy metabolism. *Br J Nutr.* 2020;123(10):1127–37.
39. Zou J, Chassaing B, Singh V, Pellizzon M, Ricci M, Fythe MD, et al. Fiber-Mediated Nourishment of Gut Microbiota Protects against Diet-Induced Obesity by Restoring IL-22-Mediated Colonic Health. *Cell Host Microbe.* 2018;23(1):41–53.e4.
40. Cavedon E, Manso J, Negro I, Censi S, Serra R, Busetto L, et al. Selenium Supplementation, Body Mass Composition, and Leptin Levels in Patients with Obesity on a Balanced Mildly Hypocaloric Diet: A Pilot Study. *Int J Endocrinol.* 2020;2020.
41. Olechnowicz J, Tinkov A, Skalny A, Suliburska J. Zinc status is associated with inflammation, oxidative stress, lipid, and glucose metabolism. *J Physiol Sci.* Springer Japan; 2018;68(1):19–31.
42. Maguire D, Talwar D, Shiels PG, McMillan D. The role of thiamine dependent enzymes in obesity and obesity related chronic disease states: A systematic review. *Clin Nutr ESPEN* [Internet]. European Society for Clinical Nutrition and Metabolism; 2018;25:8–17.
43. Guillot X, Semerano L, Saidenberg-Kermanac'h N, Falgarone G, Boissier MC. Vitamin D and inflammation. *Jt Bone Spine* [Internet]. Elsevier Masson SAS; 2010;77(6):552–7.

44. Mousa A, Naderpoor N, Johnson J, Sourris K, De Courten MPJ, Wilson K, et al. Effect of Vitamin D supplementation on inflammation and nuclear factor kappa-B activity in overweight/obese adults: A randomized placebo-controlled trial. *Sci Rep* [Internet]. Springer US; 2017;7(1): 15154.
45. Lewis ED, Meydani SN, Wu D. Regulatory role of vitamin E in the immune system and inflammation. *Physiol Behav. IUBMB Life*. 2019;71(4):487-94.
46. Kanerva N, Larsson I, Peltonen M, Lindroos AK, Carlsson LM. Changes in total energy intake and macronutrient composition after bariatric surgery predict long-term weight outcome: Findings from the Swedish Obese Subjects (SOS) study. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(1):136–45.
47. Vinolas H, Barnetche T, Ferrandi G, Monsaingeon-Henry M, Pupier E, Collet D, et al. Oral Hydration, Food Intake, and Nutritional Status Before and After Bariatric Surgery. *Obes Surg. Obesity Surgery*; 2019;29(9):2896–903.
48. Costa RCNC, Yamaguchi N, Santo MA, Riccioppo D, Pinto-Junior PE. Outcomes on Quality of Life, Weight Loss, and Comorbidities After Roux-En-Y Gastric Bypass. *Arq Gastroenterol*. 2014;51(3):165–70.
49. Fouse T, Brethauer S. Resolution of Comorbidities and Impact on Longevity Following Bariatric and Metabolic Surgery. *Surg Clin North Am* [Internet]. Elsevier Inc; 2016;96(4):717–32.
50. Castanha CR, Ferraz ÁAB, Castanha AR, Belo GDQMB, Lacerda RMR, Vilar L. Evaluation of quality of life, weight loss and comorbidities of patients undergoing bariatric surgery. *Rev Col Bras Cir*. 2018;45(3): e1864.
51. Kimura I, Ozawa K, Inoue D, Imamura T, Kimura K, Maeda T, et al. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43. *Nat Commun* [Internet]. Nature Publishing Group; 2013;4:1829.
52. Hong YH, Nishimura Y, Hishikawa D, Tsuzuki H, Miyahara H, Gotoh C, et al. Acetate and propionate short chain fatty acids stimulate adipogenesis via GPCR43. *Endocrinology*. 2005;146(12):5092–9.
53. Bjursell M, Admyre T, Göransson M, Marley AE, Smith DM, Oscarsson J, et al. Improved glucose control and reduced body fat mass in free fatty acid receptor 2-deficient mice fed a high-fat diet. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011;300(1):211–20.

54. Tedesco AK, Biazotto R, Gebara TSS, Cambi MPC, Baretta GAP. Pré e pós-operatório de cirurgia bariátrica: algumas alterações bioquímicas. *ABCD Arq Bras Cir Dig* (São Paulo). 2016;29:67–71.
55. Migliore R, Gentile JKA, Franca FT, Kappaz GT. Impacto da cirurgia bariátrica no estado inflamatório baseado no valor da PCR. *ABCD Arq Bras Cir Dig* (São Paulo). 2018;31(4): e1402.
56. Illán-Gómez F, Gonzálvez-Ortega M, Orea-Soler I, Alcaraz-Tafalla MS, Aragón-Alonso A, Pascual-Díaz M, et al. Obesity and inflammation: Change in adiponectin, C-reactive protein, tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6 after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2012;22(6):950–5.
57. Whitehead JP, Richards AA, Hickman IJ, Macdonald GA, Prins JB. Adiponectin - A key adipokine in the metabolic syndrome. *Diabetes, Obes Metab*. 2006;8(3):264–80.
58. de Luis DA, Calvo SG, Pacheco D, Ovalle HF, Aller R. Adiponectin gene variant RS rs266729: Relation to lipid profile changes and circulating adiponectin after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. Elsevier Inc.; 2018;14(9):1402–8.
59. Forsythe LK, Wallace JMW, Livingstone MBE. Obesity and inflammation: The effects of weight loss. *Nutr Res Rev*. 2008;21(2):117–33.
60. Unamuno X, Izaguirre M, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Ramírez B, Becerril S, et al. Increase of the adiponectin/leptin ratio in patients with obesity and type 2 diabetes after roux-en-y gastric bypass. *Nutrients*. 2019;11(9):2069.
61. Park KG, Park KS, Kim MJ, Kim HS, Suh YS, Ahn JD, et al. Relationship between serum adiponectin and leptin concentrations and body fat distribution. *Diabetes Res Clin Pract*. 2004;63(2):135–42.
62. Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MIC, Lima FB. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(5):S192–203.
63. Costa MC, Brito LL, Barbosa PJB, Lessa I. Adiponectina e baixo risco cardiometabólico em obesas. *Arq Bras Endocrinol Metab* [Internet]. 2011;55(2):146-54.
64. Lechea E, Popescu M, Dimulescu D, Godoroja D, Copaescu C. The Impact of Bariatric Surgery on Diabetes and Other Cardiovascular Risk Factors. *Chirurgia (Bucur)*. 2019;114(6):725–31.
65. Lins DDC, Gadelha PS, Santa-Cruz F, De Siqueira LT, Campos JM, Ferraz ÁAB. Bariatric surgery and the coronary artery calcium score. *Rev Col Bras Cir* [Internet]. 2019;46(3):e20192170.

Table 1. Sociodemographic, clinical and anthropometric characteristics by group

Variables	Pre-bariatric (n = 10)	Post-bariatric (n = 13)	Control (n = 8)	p values
Age (years)	39.8 ± 9.8	45.9 ± 8.1	39.0 ± 12.2	0.40
Gender				
Female	7 (70.0%)	12 (92.3%)	6 (75.0%)	0.36
Male	3 (30.0%)	1 (7.7%)	2 (25.0%)	
Physical activity				
Active	4 (40.0%)	10 (76.9%)	7 (87.5%)	0.06
Sedentary	6 (60.0%)	3 (23.1%)	1 (12.5%)	
Chronic diseases				
Pre-Diabetes	3 (30.0%)	-	-	0.34
Diabetes	2 (20.0%)	3 (25.0%)	-	0.03
Hypertension	8 (80.0%)	5 (41.7%)	1 (12.5%)	0.04
Weight (kg)	160.1 ± 28.8 ^a	95.0 ± 26.2 ^b	69.3 ± 10.5 ^b	<0.001
Height (m)	1.65 ± 0.06 ^a	1.61 ± 0.09 ^a	1.68 ± 0.11 ^a	0.18
BMI (kg/m²)	58.3 ± 9.5 ^a	37.9 ± 8.8 ^b	24.4 ± 0.7 ^c	<0.001
Lean mass (%)	52.0 ± 4.9 ^a	64.3 ± 6.8 ^b	71.4 ± 9.2 ^b	<0.001
Fat mass (%)	48.0 ± 4.9 ^a	35.7 ± 6.8 ^b	28.7 ± 9.1 ^b	<0.001
Erythrocytes (10⁶/μL)	5.0 ± 0.4 ^a	4.8 ± 0.4 ^a	4.7 ± 0.5 ^a	0.38
Hemoglobin (g/dL)	13.8 ± 1.5 ^a	13.6 ± 1.2 ^a	13.4 ± 0.4 ^a	0.84
MCV (fL)	84.2 ± 5.4 ^a	85.7 ± 4.9 ^a	86.5 ± 7.5 ^a	0.63
MCH (pg)	27.7 ± 2.5 ^a	28.3 ± 1.9 ^a	28.9 ± 3.2 ^a	0.73
RDW (%)	14.8 ± 1.0 ^a	14.5 ± 2.0 ^a	13.2 ± 0.9 ^a	0.13
Leukocytes (10³/μL)	7.9 ± 2.2 ^a	6.7 ± 2.9 ^a	6.2 ± 1.0 ^a	0.23
Neutrophils (10³/μL)	4.3 ± 1.8 ^a	3.3 ± 1.0 ^a	3.5 ± 1.0 ^a	0.51
Monocytes (10³/μL)	0.5 ± 0.1 ^a	0.4 ± 0.3 ^a	0.5 ± 0.2 ^a	0.37
Lymphocytes (10³/μL)	2.8 ± 0.6 ^a	2.8 ± 1.8 ^a	2.0 ± 0.4 ^a	0.12
Platelets (10³/μL)	286.8 ± 49.7 ^a	266.9 ± 65.7 ^a	275.8 ± 61.3 ^a	0.74
Glucose (mg/dL)	136.2 ± 69.3 ^a	90.3 ± 12.7 ^b	88.6 ± 11.6 ^b	0.003
Glycated hemoglobin (%)	6.3 ± 1.6 ^a	5.1 ± 0.3 ^a	5.3 ± 0.5 ^a	0.05
Insulin (μUI/mL)	19.7 ± 9.6 ^a	8.8 ± 5.0 ^b	8.8 ± 2.5 ^b	0.001
Triglycerides (mg/dL)	174.0 ± 80.0 ^a	86.7 ± 27.8 ^b	85.7 ± 30.1 ^b	0.003
HDL (mg/dL)	45.9 ± 12.5 ^a	59.5 ± 10.1 ^b	60.7 ± 7.0 ^b	0.01
LDL (mg/dL)	111.4 ± 33.6 ^a	96.8 ± 26.9 ^a	102.8 ± 17.8 ^a	0.45
Total cholesterol (mg/dL)	192.2 ± 40.9 ^a	174.2 ± 25.2 ^a	189.4 ± 34.4 ^a	0.39
Folic acid (ng/mL)	9.6 ± 3.3 ^a	12.7 ± 6.1 ^a	11.7 ± 3.6 ^a	0.30
Vitamin B12 (pg/mL)	357.2 ± 90.1 ^a	352.7 ± 161.5 ^a	393.8 ± 132.3 ^a	0.66
Serum iron (μg/dL)	84.2 ± 28.4 ^a	97.0 ± 30.4 ^a	124.0 ± 45.6 ^a	0.19
Ferritin (ng/mL)	105.1 ± 72.2 ^a	109.4 ± 53.7 ^a	53.7 ± 55.2 ^a	0.40
Creatinine (mg/dL)	0.7 ± 0.2 ^a	0.7 ± 0.2 ^a	0.8 ± 0.2 ^a	0.39
Urea (mg/dL)	30.4 ± 7.4 ^a	32.1 ± 10.9 ^a	34.1 ± 5.9 ^a	0.49
GOT (U/L)	24.0 ± 3.4 ^a	29.1 ± 14.7 ^a	23.9 ± 8.3 ^a	0.61
GPT (U/L)	27.4 ± 7.6 ^a	26.5 ± 14.3 ^a	21.7 ± 10.6 ^a	0.32
GGT (U/L)	72.7 ± 24.8 ^a	40.6 ± 10.9 ^b	22.3 ± 6.0 ^b	0.01
CRP (mg/L)	14.1 ± 11.3 ^a	8.1 ± 5.7 ^b	5.1 ± 0.2 ^b	0.003
Adiponectin (pg/mL)	2248.0 ± 436.2 ^a	1704.7 ± 467.0 ^b	1959.2 ± 632.2 ^{ab}	0.04
Leptin (pg/mL)	440.7 ± 69.3 ^a	428.1 ± 53.3 ^a	446.9 ± 96.5 ^a	0.89

Data expressed as absolute and relative frequency or mean and standard deviation; P values according to the Kruskal-Wallis test; Different letters represent statistical difference (p < 0.05); BMI: body mass index; MCV: mean corpuscular volume; MCH: mean corpuscular hemoglobin; RDW: red cell distribution width; HDL: high density lipoprotein; LDL: low density lipoprotein; GOT: glutamic-oxaloacetic transaminase; GPT: glutamic pyruvic transaminase; GGT: gamma-glutamyl transferase; CRP: C-reactive protein

Table 2. Food consumption by group

Daily Intake	Pre-bariatric (n = 10)	Post-bariatric (n = 13)	Control (n = 8)	p values
Caloric intake (kcal)	1.389.3 ± 556.4 ^{ab}	1.004.1 ± 228.7 ^a	1.493.1 ± 247.2 ^b	0.007
Carbohydrate (%CI)	51.8 ± 7.2 ^a	19.9 ± 3.2 ^b	30.3 ± 5.2 ^{ab}	0.04
Protein (%CI)	45.5 ± 7.4 ^a	25.3 ± 5.0 ^b	30.9 ± 7.7 ^{ab}	0.02
Total Fat (%CI)	41.2 ± 10.0 ^a	21.5 ± 3.9 ^a	38.1 ± 7.8 ^a	0.06
Saturated Fat (%CI)	8.0 ± 2.8 ^a	8.7 ± 3.0 ^a	9.3 ± 3.0 ^a	0.68
Monounsaturated Fat (%CI)	8.1 ± 3.8 ^a	8.4 ± 2.9 ^a	10.6 ± 4.4 ^a	0.39
Polyunsaturated fat (%CI)	3.9 ± 1.5 ^a	3.8 ± 2.6 ^a	5.4 ± 1.8 ^b	0.03
Trans Fat (%CI)	0.3 ± 0.1 ^a	0.4 ± 0.2 ^a	0.2 ± 0.1 ^a	0.23
Cholesterol (g)	264.8 ± 147.1 ^a	308.0 ± 124.6 ^a	274.8 ± 97.5 ^a	0.70
Dietary Fiber (g)	22.1 ± 12.2 ^a	11.3 ± 5.3 ^a	14.6 ± 6.9 ^a	0.05
Soluble Fiber (g)	2.1 ± 1.3 ^a	2.1 ± 0.8 ^a	2.3 ± 1.6 ^a	0.99
Insoluble Fiber (g)	3.2 ± 1.7 ^a	2.7 ± 0.9 ^a	3.1 ± 1.7 ^a	0.74
Calcium (mg)	486.3 ± 240.7 ^a	546.3 ± 264.4 ^a	592.3 ± 218.8 ^a	0.35
Magnesium (mg)	160.9 ± 53.2 ^a	114.9 ± 36.4 ^b	153.4 ± 45.6 ^{ab}	0.03
Phosphorus (mg)	933.8 ± 350.8 ^a	854.7 ± 258.3 ^a	1082.0 ± 291.6 ^a	0.29
Iron (mg)	9.3 ± 2.7 ^a	7.5 ± 1.1 ^a	10.2 ± 2.9 ^a	0.07
Sodium (mg)	659.1 ± 224.6 ^a	636.6 ± 373.2 ^a	1359.8 ± 580.9 ^b	0.004
Potassium (mg)	1504.4 ± 429.7 ^a	1227.6 ± 339.6 ^a	1547.6 ± 325.3 ^a	0.09
Copper (mg)	1.2 ± 0.6 ^a	0.7 ± 0.3 ^a	0.6 ± 0.2 ^a	0.16
Zinc (mg)	7.6 ± 3.9 ^a	6.2 ± 2.1 ^a	6.9 ± 3.0	0.59
Selenium (µg)	7.5 ± 6.9 ^a	21.5 ± 6.4 ^{ab}	34.7 ± 21.2 ^b	0.01
Vitamin A (µg)	236.9 ± 141.4 ^a	490.0 ± 139.2 ^{ab}	551.5 ± 206.5 ^b	0.03
Vitamin B1 (mg)	0.9 ± 0.5 ^a	0.7 ± 0.3 ^a	1.0 ± 0.2 ^a	0.12
Vitamin B2 (mg)	1.0 ± 0.5 ^a	1.0 ± 0.5 ^a	1.0 ± 0.2 ^a	0.81
Vitamin B3 (mg)	15.5 ± 9.8 ^a	16.1 ± 7.6 ^a	20.8 ± 5.8 ^a	0.07
Vitamin B6 (mg)	0.3 ± 0.1 ^a	0.4 ± 0.3 ^a	0.6 ± 0.3 ^a	0.06
Vitamin B12 (µg)	0.6 ± 0.2 ^a	0.7 ± 0.6 ^a	0.9 ± 0.7 ^a	0.62
Vitamin C (mg)	133.6 ± 88.3 ^a	112.1 ± 65.0 ^a	116.8 ± 44.3 ^a	0.77
Vitamin D (µg)	0.6 ± 0.3 ^a	0.6 ± 0.2 ^a	0.9 ± 0.8 ^a	0.19
Vitamin E (mg)	2.8 ± 1.7 ^a	3.1 ± 0.9 ^a	5.5 ± 3.2 ^a	0.06
Vitamin K (µg)	0.3 ± 0.2 ^a	2.0 ± 1.1 ^a	0.9 ± 0.4 ^a	0.18

Data expressed as mean and standard deviation; P values according to Kruskal-Wallis test; Different letters represent statistical difference (p<0.05); CI: caloric intake.

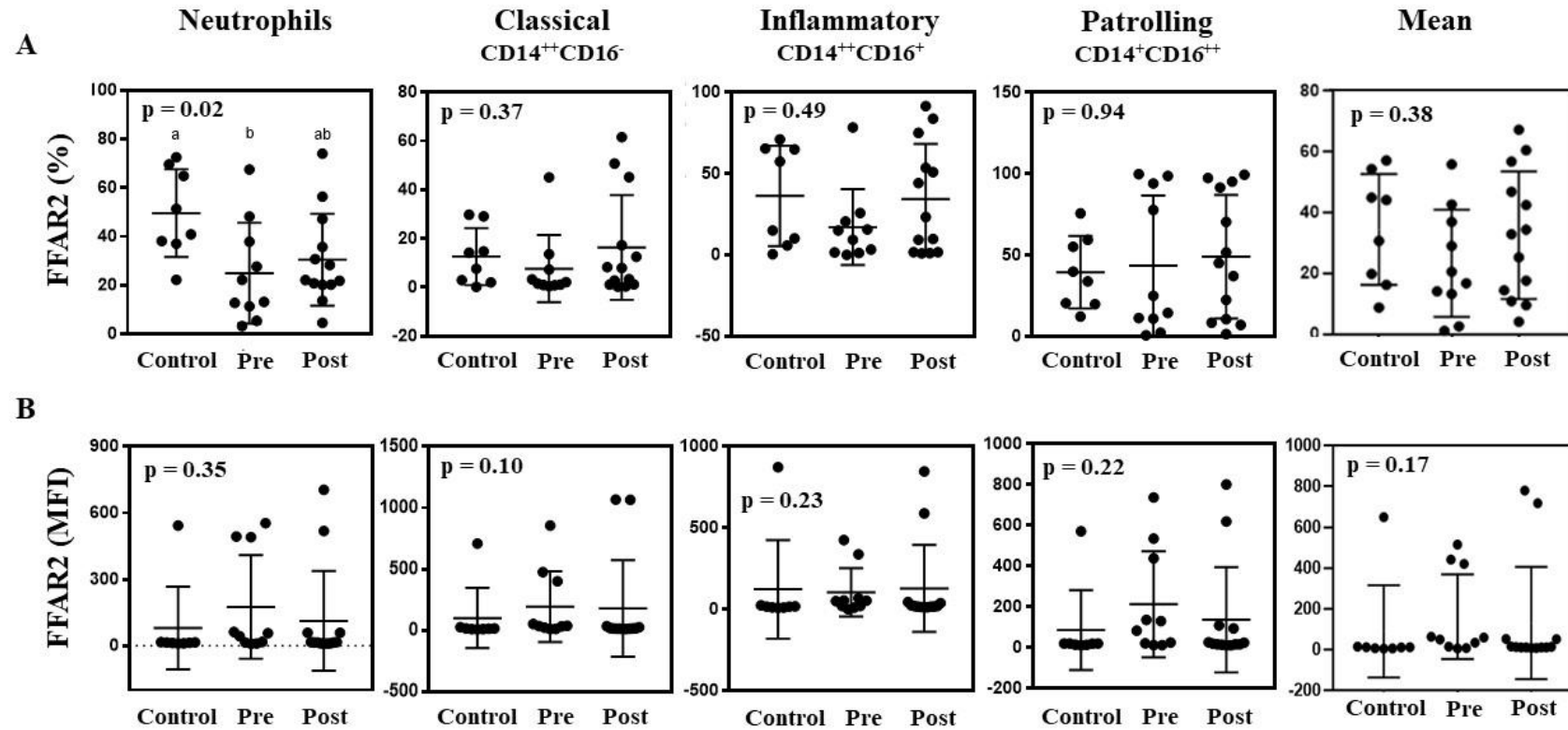


Figure 1. Frequency of FFAR2⁺ neutrophils and subpopulations of monocytes (A) and Mean fluorescence intensity of FFAR2 per group (B); P values according to Kruskal-Wallis test; Different letters represent statistical difference (p<0.05). FFAR2: free fatty acid receptor; MFI: Mean Fluorescence Intensity.

Table 3. Spearman's correlation between the mean frequency of FFAR2⁺ neutrophils and monocytes and anthropometric and metabolic variables

Variables	rho	P values
Age (years)	-0.121	0.51
Weight (kg)	-0.160	0.39
Height (m)	0.228	0.21
BMI (kg/m ²)	-0.279	0.12
Lean mass (%)	0.369	0.04
Fat mass (%)	-0.369	0.04
Erythrocytes (10 ⁶ /μL)	-0.228	0.23
Hemoglobin (g/dL)	0.045	0.81
MCV (fL)	0.171	0.37
MCH (pg)	0.267	0.16
RDW (%)	-0.287	0.13
Leukocytes (10 ³ /μL)	-0.010	0.96
Neutrophils (10 ³ /μL)	0.094	0.62
Monocytes (10 ³ /μL)	-0.093	0.63
Lymphocytes (10 ³ /μL)	-0.060	0.75
Platelets (10 ³ /μL)	-0.285	0.13
Glucose (mg/dL)	-0.331	0.07
Glycated hemoglobin (%)	-0.255	0.17
Insulin (μUI/mL)	-0.347	0.06
Triglycerides (mg/dL)	-0.378	0.03
HDL (mg/dL)	0.075	0.69
LDL (mg/dL)	-0.145	0.45
Total cholesterol (mg/dL)	-0.214	0.25
Folic acid (ng/mL)	0.424	0.02
Vitamin B12 (pg/mL)	-0.202	0.30
Serum iron (μg/dL)	0.315	0.10
Ferritin (ng/mL)	-0.050	0.79
Creatinine (mg/dL)	-0.038	0.84
Urea (mg/dL)	0.133	0.48
GOT (U/L)	0.015	0.93
GPT (U/L)	-0.232	0.22
GGT (U/L)	-0.303	0.11
CRP (mg/L)	-0.443	0.02
Adiponectin (pg/mL)	0.044	0.81
Leptin (pg/mL)	-0.009	0.96
Adiponectin/CRP ratio	0.427	0.01

BMI: body mass index; MCV: mean corpuscular volume; MCH: mean corpuscular hemoglobin; RDW: red cell distribution width; HDL: high density lipoprotein; LDL: low density lipoprotein; GOT: glutamic-oxaloacetic transaminase; GPT: glutamic pyruvic transaminase; GGT: gamma-glutamyl transferase; CRP: C-reactive protein.

Table 4. Spearman's correlation between the mean frequency of FFAR2⁺ neutrophils and monocytes and food consumption by group

Variables	Total		Pre-Bariatric		Post-Bariatric		Control	
	rho	p values	rho	p values	rho	p values	rho	p value
Caloric intake (kcal)	-0.163	0.38	-0.200	0.58	-0.269	0.37	0.333	0.42
Carbohydrate (% CI)	0.118	0.57	0.079	0.82	0.275	0.36	0.333	0.42
Protein (% CI)	0.093	0.62	-0.067	0.85	0.066	0.83	0.095	0.82
Total Fat (% CI)	-0.274	0.13	-0.164	0.65	-0.429	0.14	-0.429	0.28
Saturated Fat (% CI)	-0.038	0.83	0.248	0.48	-0.088	0.77	-0.539	0.16
Monounsaturated Fat (% CI)	0.022	0.90	0.188	0.60	-0.099	0.74	-0.143	0.73
Polyunsaturated fat (% CI)	0.038	0.83	-0.456	0.18	0.214	0.48	0.214	0.61
Trans Fat (% CI)	-0.010	0.95	0.261	0.46	0.066	0.83	-0.252	0.54
Cholesterol (g)	0.181	0.33	-0.285	0.42	0.231	0.44	0.452	0.26
Dietary Fiber (g)	-0.138	0.46	-0.370	0.29	-0.033	0.91	0.500	0.20
Soluble Fiber (g)	0.164	0.37	-0.455	0.18	0.324	0.28	0.738	0.03
Insoluble Fiber (g)	0.222	0.23	-0.406	0.24	0.492	0.08	0.548	0.16
Calcium (mg)	-0.125	0.50	-0.055	0.88	-0.165	0.59	-0.476	0.23
Magnesium (mg)	-0.250	0.17	-0.467	0.17	-0.258	0.39	0.381	0.35
Phosphorus (mg)	-0.273	0.13	-0.491	0.15	-0.198	0.51	-0.095	0.82
Iron (mg)	-0.062	0.74	-0.297	0.40	-0.247	0.41	0.452	0.26
Sodium (mg)	0.058	0.75	-0.297	0.40	0.077	0.80	0.024	0.95
Potassium (mg)	-0.233	0.20	-0.370	0.29	-0.269	0.37	0.381	0.35
Copper (mg)	-0.044	0.81	-0.212	0.55	-0.088	0.77	0.383	0.34
Zinc (mg)	-0.347	0.05	-0.152	0.67	-0.555	0.04	-0.333	0.42
Selenium (µg)	0.413	0.02	0.333	0.34	0.286	0.34	0.738	0.03
Vitamin A (µg)	0.313	0.08	-0.006	0.98	0.236	0.43	0.595	0.12
Vitamin B1 (mg)	-0.490	0.005	-0.721	0.01	-0.753	<0.001	-0.500	0.02
Vitamin B2 (mg)	-0.176	0.34	-0.382	0.27	-0.264	0.38	0.310	0.45
Vitamin B3 (mg)	-0.144	0.44	-0.333	0.34	-0.143	0.64	0.405	0.32
Vitamin B6 (mg)	0.132	0.48	-0.170	0.63	0.181	0.55	0.119	0.77
Vitamin B12 (µg)	0.302	0.09	0.304	0.39	0.258	0.39	0.238	0.57
Vitamin C (mg)	0.025	0.89	0.079	0.82	-0.445	0.12	0.643	0.08
Vitamin D (µg)	0.524	0.002	0.305	0.39	0.642	0.01	0.190	0.65
Vitamin E (mg)	0.363	0.04	0.176	0.62	0.374	0.20	0.405	0.32
Vitamin K (µg)	0.160	0.39	0.417	0.23	-0.193	0.52	0.268	0.52

CI: caloric intake.

Table 5. Multivariate linear regressions to explain the variation in the mean frequency of FFAR2⁺ neutrophils and monocytes

Independent Variables	β (CI 95%)	Adjusted-R ²	p values
Adiponectin/CRP	0.033 (0.006 a 0.061)	0.143	0.02
Lean mass (%)	0.627 (0.007 a 1.247)	0.230	0.04
Fat mass (%)	-0.630 (-1.252 a -0.008)	0.231	0.04

CI: Confidence interval; CRP: C-reactive protein.

6. CONCLUSÕES GERAIS

Considerando os resultados encontrados, concluímos que os indivíduos eutróficos do grupo controle apresentaram maior frequência de neutrófilos que expressavam o FFAR2 em relação aos indivíduos com obesidade grave no pré-operatório. Além disso, a cirurgia bariátrica não influenciou significativamente a expressão desse receptor no grupo pós-bariátrico. Com relação à antropometria, o FFAR2 apresentou associação com os percentuais de massa magra e massa gorda corporal nos grupos estudados e também se relacionou com as concentrações sanguíneas de ácido fólico, triglicerídeos, PCR e razão adiponectina/PCR.

No que diz respeito a ingestão alimentar, o FFAR2 foi correlacionado com o consumo de selênio e das vitaminas B1, D e E ao analisar a amostra total do estudo. Quando os grupos foram analisados separadamente, o FFAR2 apresentou relação com o consumo de fibra solúvel, selênio e vitamina B1 no grupo de indivíduos eutróficos, com a ingestão de vitamina B1 em pessoas com obesidade grave e o consumo de zinco e das vitaminas B1 e D em indivíduos submetidos à cirurgia bariátrica.

Em resumo, o FFAR2 presente em monócitos e neutrófilos apresentou relação com marcadores metabólicos, inflamatórios e dietéticos nos grupos estudados. Os resultados encontrados sugerem um papel do FFAR2 na modulação das respostas imunológicas e de adiposidade. Mais estudos são necessários para elucidar os mecanismos de ação do FFAR2 e sua relação com os constituintes da dieta, bem como a interferência da microbiota intestinal e da ação dos AGCC na ativação do FFAR2 de monócitos e neutrófilos em pacientes com obesidade grave e após a cirurgia bariátrica.

7. ANEXOS

ANEXO A – Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Minas Gerais.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Caracterização de marcadores da imunidade inata e adaptativa para monitoramento e acompanhamento da evolução clínica em obesos no pré e pós-operatório de cirurgia bariátrica.

Pesquisador: JACQUELINE ISAURA ALVAREZ LEITE

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 45251215.3.0000.5149

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.966.953

Apresentação do Projeto:

"Caracterização de marcadores da imunidade inata e adaptativa para monitoramento e acompanhamento da evolução clínica em obesos no pré e pós-operatório de cirurgia bariátrica."

O projeto de pesquisa tem como foco de investigação a caracterização de marcadores da resposta imune inata e adaptativa em pacientes obesos pré e pós-operatório para cirurgia bariátrica, atendidos no ambulatório da Equipe de Terapia Nutricional da Obesidade Grave (ETNO) do Instituto Alfa de Gastroenterologia (IAG). A presente proposta tem por objetivo estudar o perfil lipídico, glicídico e hepático, presença de adipocinas, citocinas e quimiocinas plasmáticas, resistência à insulina, expressão de moléculas de sinalização intracelular e fatores de transcrição, bem como do perfil fenotípico e funcional de células do sangue periférico de indivíduos obesos pré cirúrgicos e acompanhar a evolução (possíveis alterações) desses parâmetros no pós-operatório (3, 6, 9, 12, 24, 36, 48 e 60 meses). Assim será possível testar a associação entre o perfil imunológico e os parâmetros clínicos, nutricionais e laboratoriais em indivíduos obesos no pré e pós-cirúrgicos. As metodologias a serem utilizadas serão: 1) atendimento nutricional dos indivíduos no ambulatório para caracterização do estado nutricional e avaliação dietética; 2) dosagens sanguíneas de marcadores bioquímicos, hormonais e cardiovasculares; 3) dosagens celulares e moleculares de

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad Sl 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 1.966.953

marcadores imunológicos; 4) análise estatística dos dados.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- Caracterizar os marcadores solúveis e celulares da resposta imune inata e adaptativa em indivíduos obesos pré e pós-cirúrgicos para cirurgia bariátrica, atendidos no ambulatório da Equipe de Terapia Nutricional da Obesidade Grave (ETNO) do Instituto Alfa de Gastroenterologia (IAG).

Objetivos Secundários:

- Realizar a avaliação antropométrica dos participantes do estudo;
- Aplicar o Recordatório Quantitativo de Frequência Alimentar (QQFA);
- Verificar o perfil lipídico, glicídico e hepático, através das dosagens de colesterol total, LDL, HDL e triglicerídeos, glicemia de jejum, TGO, TGP, gama GT, hemograma completo e ácido úrico;-Realizar as dosagens de TSH, T4 livre, Cortisol, Insulina, IGF-1 (fator de crescimento semelhante à insulina -1);
- Avaliar os marcadores de inflamação crônica da obesidade com risco aterosclerótico: proteína C reativa ultra-sensível, homocisteína, leptina e adiponectina;
- Determinar a resistência insulínica através do cálculo do HOMA (Homeostasis model assesment of insulin resistance);
- Avaliar o perfil fenotípico de monócitos e neutrófilos do sangue periférico dos participantes através da expressão dos receptores do Tipo Toll (TLR-2, 4), CD36, HLA-DR, CD80, CD86, CD16, CD56, CD40, CCR2, CXCR4, CCR5, das citocinas IL-1 , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, TNF- e TGF- e das metaloproteinases (MMP-2, MMP9, MMP-14)

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Adequadamente avaliados de acordo com o parecer Nº 1.160.903 datado em 28/07/2015

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos,6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 1.966.953

Riscos: Quanto aos riscos do estudo, a extração de sangue pode ser dolorosa e causar hematomas (roxo) no local da punção (picada), como qualquer outra coleta de sangue que você já possa ter feito no passado. Para minimizar, contamos com um profissional especializado e treinado neste procedimento, que tomará todas as precauções possíveis para que você não sinta nada. Além disso, toda a coleta de sangue será realizada com materiais descartáveis para que não haja risco de contaminação.

Benefícios: Ao final desse projeto esperamos contribuir para:

- entender o papel das células da imunidade inata e adaptativa, seus receptores e mediadores no monitoramento e acompanhamento da evolução clínica de indivíduos obesos pré e pós cirúrgicos;
- compreender a importância das moléculas de sinalização intracelular e fatores de transcrição associados aos inflamações de indivíduos obesos pré e pós cirúrgicos;
- correlacionar os marcadores estudados com o monitoramento e acompanhamento da evolução clínica de indivíduos obesos pré e pós cirúrgicos.

O cumprimento das metas deste projeto proporcionará uma maior possibilidade de estratégias de possíveis intervenções terapêuticas, com potencial benefício para os pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os pesquisadores vem por meio deste informar que: "No decorrer do andamento inicial do estudo sentiu-se necessidade de ter um grupo controle de indivíduos saudáveis para comparação de resultados bioquímicos e também de realizar um estudo dos prontuários dos indivíduos atendidos no ambulatório, para coleta de dados anterior ao atendimento."

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequadamente listados de acordo com o parecer Nº 1.160.903 datado em 28/07/2015

- Projeto de pesquisa em anexo
- Folha de rosto assinada pelo Diretor do Instituto de Ciências Biológicas
- Parecer pela Câmara do Departamento de Bioquímica e Imunologia
- Registro na Diretoria de Ensino e Pesquisa da Faculdade de Medicina da UFMG.
- TCLE em forma de convite e em linguagem acessível

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 1.966.953

- carta de anuência da Unidade Funcional Instituto Alfa de Gastroenterologia (IAG)

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Somos favoráveis pela aprovação da emenda ao projeto de pesquisa intitulado: "Caracterização de marcadores da imunidade inata e adaptativa para monitoramento e acompanhamento da evolução clínica em obesos no pré e pós operatório de cirurgia bariátrica.", sob a responsabilidade da pesquisadora JACQUELINE ISAURA ALVAREZ LEITE.

Considerações Finais a critério do CEP:

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

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_864541 E1.pdf	16/02/2017 16:03:38		Aceito
Outros	CONTROLE.pdf	16/02/2017 15:54:15	Carla de Oliveira Barbosa Rosa	Aceito
Outros	Emenda.pdf	16/02/2017 15:45:31	Carla de Oliveira Barbosa Rosa	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Novo.pdf	16/02/2017 15:43:46	Carla de Oliveira Barbosa Rosa	Aceito
Folha de Rosto	Diretor.pdf	16/02/2017 15:37:24	Carla de Oliveira Barbosa Rosa	Aceito
Outros	Documento Instituto Alfa.pdf	04/07/2015 16:37:33		Aceito
Parecer Anterior	Parecer consubstancia camara departamental ICB.pdf	05/05/2015 11:20:51		Aceito
Declaração de Pesquisadores	carla III.pdf	29/04/2015 14:47:36		Aceito

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 1.966.953

Declaração de Pesquisadores	carla II.pdf	29/04/2015 14:47:12		Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMO DE COMPROMISSO II.pdf	28/04/2015 19:04:33		Aceito
Declaração de Pesquisadores	termo de compromisso I.pdf	28/04/2015 19:03:51		Aceito
Parecer Anterior	documento III.jpg	28/04/2015 18:59:34		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto COEP.pdf	28/04/2015 18:57:40		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO CORRETO (1).pdf	28/04/2015 18:57:15		Aceito
Outros	45251215parece.pdf	15/03/2017 19:00:36	Vivian Resende	Aceito
Outros	45251215aprovacao.pdf	15/03/2017 19:02:05	Vivian Resende	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 15 de Março de 2017

Assinado por:
Vivian Resende
(Coordenador)

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

8. APÊNDICES

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Convidamos você a participar do estudo “Caracterização de marcadores da imunidade inata e adaptativa para monitoramento e acompanhamento da evolução clínica em obesos no pré e pós-operatório de cirurgia bariátrica”, onde avaliaremos moléculas que as células do sistema imunológico expressam e secretam quando o indivíduo está obeso e como o organismo reage após a cirurgia de redução de estômago. Para, tal, você deverá comparecer as consultas de rotina no ambulatório da Equipe de Terapia Nutricional da Obesidade Grave (ETNO), do Instituto Alfa de Gastroenterologia (IAG), no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, e autorizar a coleta para o exame de sangue, a realização de avaliação nutricional, além de responder questionários específicos sobre sua alimentação e estado de saúde. Essas análises serão realizadas uma vez antes da cirurgia e nos 3º, 6º, 9º, 12º, 24º, 36º, 48º e 60º meses após a realização da cirurgia. Quanto aos riscos do estudo, a extração de sangue pode ser dolorosa e causar hematomas (roxo) no local da punção (picada), como qualquer outra coleta de sangue que você já possa ter feito no passado. Para minimizar, contaremos com um profissional especializado e treinado neste procedimento, que tomará todas as precauções possíveis para que você não sinta nada. Além disso, toda a coleta de sangue será realizada com materiais descartáveis para que não haja risco de contaminação.

Os questionários serão aplicados no consultório do Hospital das Clínicas, de modo individual. Caso você se sinta constrangido com alguma pergunta, você pode optar por não respondê-la e passar para a seguinte. As outras medidas não causem risco em potencial, pois são técnicas não invasivas. Para minimizar qualquer risco e/ou desconforto, todos os procedimentos serão realizados por profissionais treinados, em ambiente tranquilo e adequado, utilizando-se técnicas padronizadas na literatura científica.

Você receberá os resultados de avaliação nutricional e dos exames de sangue realizados com as devidas orientações nutricionais e/ou encaminhamento para o seu médico, caso necessário.

As amostras de sangue e questionários coletados no presente estudo serão guardadas até 5 anos e utilizados em projetos de doutorado, de mestrado e pós-doutorado que abordarão o tema sobre o comportamento da resposta imune inata e adaptativa no período pré e pós-

operatório de cirurgia de redução do estômago. Os resultados desse estudo serão apresentados, comunicados e/ou publicados no meio científico, mas sempre preservando a sua confidencialidade e privacidade.

Você não terá nenhum gasto por sua participação nesse estudo, ao mesmo tempo em que não receberá nenhum tipo de remuneração. Você poderá se recusar a participar ou sair do estudo a qualquer momento depois de dar o seu consentimento e esta atitude não lhe trará penalização nem prejuízos ao tratamento a que está sendo submetido nessa instituição. Em qualquer momento você poderá fazer perguntas sobre o estudo e esclarecer dúvidas. Você poderá entrar em contato com as pesquisadoras Carla de Oliveira Barbosa Rosa ou Izabella Bianca Magalhães Costa e/ou a coordenadora do projeto, profa Dra Jacqueline Isaura Alvarez Leite, para essa finalidade pelos telefones: (31) 25261134, (31) 992744550 ou (31) 34092652, e pelos e-mails: carla.rosa@ufv.br; izabellabmcosta@gmail.com; j Alvarezleite@gmail.com, ou ainda pelos telefones dos outros membros da equipe listados no final deste termo.

Ao assinar esse documento, confirmo que me foi explicado o objetivo, os procedimentos aos quais serei submetido, os riscos e benefícios potenciais que eu posso experimentar, e os possíveis destinos dos resultados que serão obtidos neste estudo. Declaro que li ou foi lido para mim o presente termo e que entendi as informações acima. Tive oportunidade de fazer perguntas e esclarecer minhas dúvidas, ficando em meu poder uma cópia do termo assinado por mim. Ainda, em caso de dúvidas não esclarecidas de maneira adequada pelo pesquisador responsável, fui esclarecido (a) que posso buscar auxílio junto ao Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos da Universidade Federal de Minas Gerais, localizado à Avenida Antônio Carlos 667, Unidade Administrativa II, 2º andar, campus Pampulha ou pelo telefone (31) 34094502 ou ainda pelo e-mail coep@prpq.ufmg.br. Este termo está de acordo com a resolução 466 do Conselho Nacional de Saúde, de 12 de dezembro de 2012 e foi redigido em duas vias.

Portanto assino e dou meu consentimento para participar voluntariamente deste estudo.

Belo Horizonte, _____ de _____ de _____.

IDENTIFICAÇÃO DO VOLUNTÁRIO DA PESQUISA

Nome:

Telefone:

Celular:

E-mail:

Endereço:

Carla de Oliveira Barbosa Rosa
Pesquisadora (31) 99818502

Izabella Bianca Magalhães Costa
Pesquisadora (31) 992744550

Profa Dra Jacqueline Isaura Alvarez Leite
Coordenadora do projeto/UFMG/ (31) 34092652 Profa ICB/UFMG

Voluntário

APÊNDICE B – Questionário de Anamnese**RETORNO:** Pré-Op [] Pós-Op []**Nome:** _____**Data atual:** ____/____/____ **Data da Cirurgia:** ____/____/____ **Retorno de:** _____**1. Queixas:****2. Medicação atual (medicamentos e posologia):****3. Exames alterados? Quais?****Atividade Física:** [] Sim [] Não**4. Exame:** PA: ____/____

Edema [] Mucosa corada? [] Cicatriz cirúrgica? [] Dermatites [] Varizes []

5. Bioimpedância: Altura ____ Peso cirurgia ____ IMC cirurgia ____ Peso atual: ____ Peso ideal: ____ IMC atual ____

Excesso de peso	%PEP	M Gorda (%)	M Gorda (kg)
TMB	Resistência	Reatância	M Magra (kg)
Água total	Água extracelular	Água intracelular	M Magra (%)

6. Conduta Nutricional:

--

7. Recordatório 24 horas

Café da Manhã	Colação
Almoço	Jantar
Lanche	Ceia

8. Orientações Nutricionais:

--

APÊNDICE C – Formulário de Registro Alimentar

Registro Alimentar **Data:** ____/____/____

Refeições	Alimento	Medida Caseira
<i>Desjejum</i>		
Horário:		
<i>Colação</i>		
Horário:		
<i>Almoço</i>		
Horário:		
<i>Lanche da Tarde</i>		
Horário:		
<i>Jantar</i>		
Horário:		
<i>Ceia</i>		
Horário:		