



LACTATO PODE SER MARCADOR DA SÍNDROME METABÓLICA NA OBESIDADE GRAVE?

Lactate can be a marker of metabolic syndrome in severe obesity?

Roberto DE-CLEVA¹®, Lilian CARDIA¹®, Alexandre VIEIRA-GADDUCCI¹®, Julia Maria GREVE²®, Marco Aurelio SANTO¹®

RESUMO – Racional: Nas últimas décadas, inúmeros estudos confirmam a importância do lactato - subproduto ao sinal de nutrientes do estado redox intracelular - às funções reguladoras do metabolismo energético. **Objetivo:** Avaliar alterações no lactato sanguíneo em pacientes com obesidade grave e sua correlação com a composição corporal e o perfil metabólico. **Métodos:** Vinte e quatro pacientes com obesidade grave (IMC=40 kg/m²) foram avaliadas em um estudo prospectivo antes e após seis meses do bypass gástrico em Y-de-Roux. O lactato sanguíneo, colesterol total e frações, proteína C-reativa e HOMA-IR foram analisados após 12h de jejum. A composição corporal foi avaliada por bioimpedância elétrica e o quociente respiratório por calorimetria indireta. **Resultados:** O nível inicial de lactato foi de 2,5±1,1 mmol/l e retornou ao nível normal após a operação (1,9±3,6 mmol/l, p=0,0018). Essa redução foi correlacionada positivamente com a diminuição do IMC (p=0,0001), % de massa livre de gordura (p=0,001) e % de massa de gordura (p=0,001) e HOMA-IR (p=0,01). Houve normalização da lactatemia em 70% dos pacientes. Não houve correlação entre lactatemia e proteína C-reativa. **Conclusões:** Houve melhora significativa dos parâmetros metabólicos e normalização da lactatemia, perda de massa gorda, embora esses indivíduos permanecessem com IMC elevado.

DESCRIPTORIOS: Obesidade. Cirurgia bariátrica. Ácido láctico. Síndrome metabólica. Composição corporal.

Mensagem central

A hiperlactatemia de repouso observada em pacientes com obesidade grave é acompanhada por hiperinsulinemia, dislipidemia e estado inflamatório crônico de baixo grau. Em nosso estudo foi encontrada uma melhora significativa nesses parâmetros, com normalização de até 70% dos pacientes e redução da massa gorda após o bypass gástrico em Y de Roux.

Perspectiva

Neste estudo, a lactatemia em repouso voltou ao nível normal após a cirurgia. Essa redução foi correlacionada com diminuição do IMC, composição corporal, índice HOMA-IR e apresentou normalização da proteína C reativa, sugerindo diminuição da atividade inflamatória. Mais estudos são necessários para determinar se esses fenômenos estão interligados, se a lactatemia podem ser considerada um marcador dos distúrbios metabólicos associados à obesidade e qual seu real significado no metabolismo em indivíduos com obesidade grave.

ABSTRACT - Background: In the last decades, numerous studies have confirmed the importance of lactate - by-product to the nutrient signal of the intracellular redox state - to regulatory functions in energy metabolism. **Aim:** To evaluate changes in blood lactate in patients with severe obesity and its correlation with body composition and metabolic profile. **Methods:** Twenty-four people with severe obesity (BMI=40 kg/m²) were evaluated in a prospective case-control study before and six months after Roux-in-Y gastric bypass. The blood lactate, total cholesterol, and fractions, C-reactive protein and HOMA-IR were analyzed after 12 h fasting. Body mass composition was evaluated by bioelectrical impedance and respiratory quotient was measured by indirect calorimetry. **Results:** The initial lactate level was 2.5±1.1 mmol/l and returned to normal level (1.9±3.6 mmol/l, p=0.0018) after surgery. This reduction was positively correlated with a decrease in BMI (p=0.0001), % free fat mass (p=0,001), % fat mass (p=0.001) and HOMA-IR (p=0.01). There was normalization of lactatemia in 70% of patients. There was no correlation between lactatemia and C-reactive protein. **Conclusions:** There was a significant improvement of metabolic parameters, normalization of blood lactate, fat mass loss, although these individuals remained with a high BMI.

HEADINGS: Obesity. Bariatric surgery. Lactic acid. Metabolic syndrome. Body composition.



www.facebook.com/abcdrevista



www.instagram.com/abcdrevista



www.twitter.com/abcdrevista

Trabalho realizado no ¹Departamento de Gastroenterologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil; ²Departamento de Ortopedia e Traumatologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Como citar esse artigo: De-Clewa R, Cardia L, Vieira-Gadducci A, Greve J, Santo MA. Lactato pode ser marcador da síndrome metabólica na obesidade grave? ABCD Arq Bras Cir Dig. 2021;34(1):e1579. DOI: /10.1590/0102-672020210001e1579

Correspondência:

Lilian Cardia
E-mail: liliancardia@gmail.com;
liliancardia@usp.br

Fonte de financiamento: não há
Conflito de interesse: não há
Recebido para publicação: 28/07/2020
Aceito para publicação: 16/10/2020

INTRODUÇÃO

O aumento da prevalência de obesidade e síndrome metabólica (SM) tornou-se preocupação principalmente devido ao risco de progressão para diabetes melito tipo 2 e doenças cardiovasculares^{15,2,29}.

Desde as primeiras descrições, a SM e o aumento da resistência à insulina estão relacionados^{11,26} embora essa variável seja difícil de avaliar no contexto clínico. Como consequência, as características clínicas da resistência à insulina, como obesidade abdominal, dislipidemia, hipertensão, hiperinsulinemia e intolerância à glicose são utilizadas para compor seu conceito. Outras características da SM são estado inflamatório sistêmico de baixo grau, estado pró-trombótico e a inflexibilidade metabólica, que é a perda da capacidade do corpo de adaptar ao consumo de substratos disponíveis³. Se considerarmos a SM e a obesidade grave do ponto de vista da flexibilidade metabólica, uma perspectiva atraente se abre para estudar o papel do lactato neste contexto. Nas últimas décadas, inúmeros estudos confirmaram a importância do lactato - subproduto do sinal do estado redox intracelular - com importantes funções regulatórias no metabolismo energético^{23,10,30,22}.

Apesar da extensa literatura sobre as interações entre o tecido adiposo e o lactato, praticamente não existem estudos clínicos prospectivos avaliando a prevalência do aumento do lactato basal em pacientes com obesidade grave, bem como o impacto da perda de peso neste contexto.

O objetivo deste estudo foi determinar as alterações no nível de lactato sanguíneo em repouso em indivíduos com obesidade grave antes e um ano após a cirurgia bariátrica, bem como as correlações entre a concentração de lactato sanguíneo, composição corporal (massa magra e massa gorda) e melhora do perfil metabólico.

MÉTODOS

Estudo caso-controle prospectivo com 24 pacientes com obesidade grave (IMC=40 kg/m²), antes e seis meses após cirurgia bariátrica, realizada na Unidade Metabólica e Bariátrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil. O presente estudo foi realizado de acordo com as recomendações éticas da Declaração de Helsinque, e foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas (nº 0103891260000068).

Os critérios de inclusão foram IMC >40 kg/m², idade entre 18 e 60 anos, ausência de diabetes tipo 2 (American Diabetes Association - 2012), doença pulmonar crônica e cardiopatia limitante.

Concentração de lactato sanguíneo

Para sua determinação, as amostras de sangue foram coletadas do dedo, pela manhã, após jejum de 12 h utilizando Accu-Chek® (Diagnostics GmbH Roche, Alemanha). Os níveis de lactato foram medidos colocando uma gota de sangue na tira de teste BM-Lactate (Roche Diagnostics GmbH, Alemanha) e introduzindo-o no Accutrend® Lactate (Roche Diagnostics GmbH, Alemanha).

Dados bioquímicos

As amostras para exames laboratoriais também foram coletadas pela manhã, após jejum de 12 h. As medidas de resistência à insulina foram obtidas usando o modelo HOMA-IR. Todas as análises bioquímicas foram realizadas a partir de amostras de plasma obtidas por centrifugação de sangue total (3.000 rpm, 20 min, temp=4,0° C). Os níveis de insulina e o peptídeo C foram determinados por eletroquímica de MO. Os níveis de colesterol total e frações (LDL-c, VLDL-c e HDL-c) foram determinados pelo método enzimático colorimétrico CHOD/PAP ID-MS. A proteína C reativa ultrasensível (PCR) foi determinada por ensaio imunoturbimétrico.

Medidas antropométricas, composição corporal e quociente respiratório

A composição corporal foi avaliada por análise de bioimpedância elétrica (BIA) com o InBody 230® (GE Healthcare, EUA). A altura e o peso corporal dos participantes foram medidos com aproximação de 0,5 cm e 0,1 kg, respectivamente. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado pela fórmula: peso (kg)/altura (m²). O quociente respiratório (RQ) foi calculado a partir da razão entre a produção total de CO₂ e o O₂ consumido e foi medido por calorimetria indireta pelo calorímetro Med Graphics System, Ultima CPX (Medgraphics, St. Paul, MN, EUA).

Procedimento cirúrgico

O procedimento realizado foi o bypass gástrico em Y-de-Roux (RYGB), com alça biliopancreática 60-75 cm e alça alimentar de 100-120 cm, com bolsa de 30 ml de volume.

Análise estatística

Os resultados da análise descritiva foram expressos como média ± desvio padrão para as variáveis quantitativas e percentuais para as variáveis qualitativas e p < 0,05 foram considerados como significantes. A análise estatística foi realizada usando o programa R versão 2010.

RESULTADOS

As características clínicas e os dados laboratoriais dos pacientes antes e seis meses após a cirurgia bariátrica são apresentados na Tabela 1.

TABELA 1 - Dados antropométricos, composição corporal e laboratoriais de pacientes com obesidade grave

	Valores normais	Pré-op	Pós-op	p
IMC (kg/m ²)	18,5 - 25,0	48,9±5,1	35,6±4,9	<0,0001
MLG (%)	75 - 90	51,2±4,0	66,3±8,0	<0,001
MG (%)	10 - 25	48,8±4,7	35,7±4,9	<0,001
Lactato	<2 mmol/l	2,5±1,1	1,9±0,7	<0,001
Glicemia	70 - 100 mg/dl	101,0±28,7	90,0±12,0	<0,01
Insulina	2,6-24,9 mcU/ml	31,9±27,6	8,9±4,6	<0,001
HOMA-IR	<3,4	8,67±9,17	2,0±1,4	<0,01
Peptídeo C	1,1- 4,4 ng/ml	4,2±2,0	2,3±0,8	<0,001
Proteína C-reativa	<5 mg/l	14,4±8,7	2,0±2,1	<0,001
Triglicérides	<150 mg/dl	136,0±105,7	81,7±29,2	<0,01
Colesterol	<200 mg/dl	171,8±32,3	157,6±27,5	<0,01
HDL-c	>60 mg/dl	45,0±9,6	54,9±13,0	<0,01
LDL-c	<100 mg/dl	105,9±37,1	92,1±33,4	<0,10
TG/HDL-c	Homens <2,5	3,4±3,3	1,6±0,8	<0,01
	Mulheres <3,5			

IMC=índice de massa corporal; MLG=massa livre de gordura; MG=massa gorda

As mulheres representaram 83% da amostra. A média de idade dos participantes foi de 38±9,6 anos. O nível inicial de lactato sanguíneo em repouso era 2,5±1,1 mmol/l. Os pacientes também apresentavam resistência à insulina com base nos valores de HOMA-IR. Os valores de lactato de repouso voltaram ao nível normal (1,9±3,6 mmol/l, p=0,0018) após a operação e essa redução foi positivamente correlacionada com redução do IMC (p<0,0001), com a porcentagem de massa livre de gordura (p<0,001), massa gorda total (p<0,001) e índice HOMA-IR (p<0,01).

DISCUSSÃO

Os mecanismos responsáveis pelas alterações metabólicas associadas à SM e à obesidade são complexos e pouco conhecidos. Os distúrbios do metabolismo da gordura diminuiriam o fluxo arterial para o tecido adiposo branco (TAB) e a instalação de um estado inflamatório de baixo grau secundário à hipóxia

parece ser o evento desencadeador das alterações metabólicas que acompanham a SM, como aumento da resistência à ação da insulina, hiperglicemia e hiperlactatemia²⁸. Inicialmente, procurou-se demonstrar que a hipóxia tecidual ao nível do TAB seria a causa do aumento da produção local de lactato, à semelhança do que ocorreria na musculatura em condições anaeróbias (teoria do déficit de oxigênio)¹³

No entanto, o lactato não é simplesmente o resultado final da oxidação da glicose em condições anaeróbias. De fato, em algumas situações de alta demanda energética, além de repor a glicose sanguínea e o glicogênio hepático, o lactato também participa da regulação do metabolismo periférico da glicose⁴.

Tem sido sugerido que atue como hormônio, modificando a expressão de várias enzimas e transportadores relacionados à bioenergética celular, induzindo a liberação de insulina das células beta e aumentando a resposta pancreática aos secretagogos de insulina¹⁰ ou inibindo a lipólise¹⁷. O grande responsável por esse novo ponto de vista foi a descoberta dos transportadores de ácido monocarboxílico acoplados ao transporte do íon hidrogênio²⁷.

A expressão desses transportadores nos diversos tecidos varia em resposta a múltiplos fatores, como disponibilidade de oxigênio ao nível celular, mudanças na rotina de exercícios, processos de regeneração muscular, mudanças no padrão alimentar, jejum prolongado e obesidade que, em última instância, modifica a cinética do lactato de acordo com as demandas do metabolismo energético³³.

A lactatemia de repouso (até 2 mmol/l) é o resultado de um equilíbrio entre a produção e liberação constantes (aproximadamente 1 mmol/kg/h de lactato) produzida em vários órgãos e tecidos¹. O TAB contribui significativamente para essa cinética, com variações relacionadas à etnia, região anatômica estudada (tecido adiposo visceral vs. tecido adiposo subcutâneo, por exemplo), nível de atividade física, estado nutricional e ação da insulina⁷.

Nesta amostra com obesidade grave houve aumento do lactato em repouso e jejum ($2,5 \pm 1,1$ mmol/l), com valores pontuais que chegaram a 4,6 mmol/l, semelhantes a valores encontrados em indivíduos submetidos a exercícios físicos com intensidade próxima ao limiar anaeróbio²⁴.

Em indivíduos saudáveis não obesos, aproximadamente 30% da glicose absorvida pelo tecido adiposo subcutâneo durante o jejum é convertida em lactato pelo metabolismo não oxidativo. Após a ingestão de carboidratos, a lactatemia aumenta com a elevação do nível de insulina no sangue, com até 23,5% da glicose circulante removida do TAB neste período sendo convertida em lactato⁶. À medida que a obesidade progride (aumento da massa gorda), ocorrem alterações importantes do metabolismo da glicose para o lactato, além de intolerância à glicose e dislipidemia¹⁹.

No sentido contrário, notou-se normalização significativa da lactatemia em 70% dos pacientes após a redução da massa gorda ($66,4 \pm 10,7$ kg para $38,3 \pm 11,3$ kg). É interessante notar que, mesmo após perda significativa de massa gorda, a média do IMC foi de $35,6 \pm 4,9$ kg/m², talvez o motivo pelo qual a lactatemia não se normalizou em todos os pacientes.

A hiperlactatemia de repouso é indicador de baixa capacidade oxidativa e está associada a um risco aumentado para insuficiência cardíaca, arterosclerose, hipertensão arterial, diabetes tipo 2 e resistência à insulina, provavelmente como consequência da diminuição da capacidade de fosforilação oxidativa por disfunção mitocondrial²¹.

O aumento do HIF-1 α em resposta à hipoxemia induz a várias modificações no metabolismo energético. Inicialmente estimula a expressão do transportador de glicose tipo 4 (GLUT4), regula para cima as enzimas da via glicolítica e ativa a lactato desidrogenase, que recicla o NAD⁺ e permite a continuidade da atividade da glicólise. Além disso, induz a piruvato desidrogenase quinase 1, resultando em bloqueio na conversão de piruvato-acetil-CoA, determinando diminuição da atividade de Krebs e maior disponibilidade de piruvato para conversão em lactato¹⁸.

Houve queda significativa no QR dos pacientes antes e após a perda de massa gorda (de $1,12 \pm 0,09$ para $0,98 \pm 0,06$), o que pode significar tendência a um metabolismo menos glicolítico com recuperação da capacidade oxidativa.

Pesquisas experimentais em cultura de células de gordura sugeriram que a produção massiva de lactato é um processo de defesa celular, utilizado para eliminar o excesso de glicose, exportando o carbono da glicose para o fígado. Além de contornar o problema do excesso de disponibilidade de glicose, esse mecanismo auxilia no controle da hiperglicemia em curto prazo²⁰.

As alterações do metabolismo da glicose e do lactato associadas à obesidade não se restringem ao TAB. A liberação de lactato basal na musculatura é significativamente maior em indivíduos com obesidade quando comparada a não obesos¹. O músculo esquelético de indivíduos obesos, quando comparado ao de indivíduos não obesos, apresenta diversas alterações estruturais e funcionais como sarcopenia¹², remodelação muscular com aumento da densidade das fibras musculares glicolíticas¹⁴ e tendência ao aumento da expressão dos transportadores de monocarboxilato 4 (MTC) responsáveis pela extrusão de grandes quantidades de lactato, provavelmente um mecanismo adaptativo à sua condição física. A restrição calórica e a perda de peso induzem leve diminuição no nível de expressão do MTC4, em direção aos valores de controle¹¹.

Além disso, a análise proteômica quantitativa do músculo esquelético de indivíduos obesos mostra aumento no conteúdo de enzimas glicolíticas e regulação negativa das proteínas mitocondriais, sugerindo diminuição do metabolismo oxidativo¹⁰.

É bem conhecido que em outras condições associadas ao aumento da lactatemia (como na hiperlactatemia do estresse), representa mecanismo refinado de resposta adaptativa às oscilações da demanda energética do que um simples metabolismo descontrolado produzido pela desoxia¹⁴. Na obesidade, além do aumento absoluto da massa gorda, ocorre aumento da produção basal de lactato por grama de tecido adiposo⁹, embora sua liberação em resposta à infusão de glicose seja deprimida⁵.

Existe relação inversa entre o índice de sensibilidade à insulina e o nível basal de lactato, e ainda é controverso se a hiperlactatemia relacionada à obesidade é consequência da resistência à insulina, exclusivamente devido à própria obesidade ou associada a outros fatores¹⁶. Em nossos pacientes, foi encontrada redução significativa da insulinemia e normalização do HOMA-IR após a operação, embora não tenha sido percebida associação entre os achados.

O estado inflamatório de baixo grau que se estabelece em indivíduos obesos é provavelmente um dos principais fatores responsáveis pelas alterações metabólicas extras no TAB³². Como consequência da incompatibilidade entre o fluxo sanguíneo capilar efetivo e a massa gorda, um ambiente desoxi com perda da homeostase, controle da infiltração dos macrófagos e desenvolvimento de um estado inflamatório de baixo grau no nível TAB. Ocorre também liberação local de radicais livres que, juntos, induzem alterações metabólicas locais e sistêmicas, como desregulação na expressão da deficiência da matriz da cartilagem em vários órgãos, remodelação do tecido muscular esquelético e aumento da resistência à ação da insulina, disfunção MTC1 fator chave, associado à ocorrência tardia de resistência à insulina³¹.

Como observado em outros estudos, nossos pacientes apresentaram normalização da proteína C reativa após a perda de peso²⁵ (Tabela 1), sugerindo diminuição da atividade inflamatória. Embora não tenhamos encontrado correlação entre a normalização da lactatemia e a proteína C reativa, é possível que a melhora do estado inflamatório, refletida pela sua diminuição, esteja correlacionada à melhora da lactatemia⁹.

Mais estudos são necessários para determinar se esses fenômenos estão interligados, se os níveis de lactato sanguíneo podem ser considerados um marcador dos distúrbios metabólicos associados à obesidade e qual seu real significado no metabolismo de indivíduos com obesidade grave.

CONCLUSÃO

A hiperlactatemia de repouso observada em pacientes com obesidade grave é acompanhada por hiperinsulinemia, dislipidemia e estado inflamatório crônico de baixo grau. Foi encontrada melhora significativa nesses parâmetros, com normalização de 70% com perda de massa gorda após o bypass gástrico em Y-de-Roux, embora esses indivíduos permanecessem com IMC elevado.

REFERÊNCIAS

1. Adeva-Andany M, López-Ojén M, Funcasta-Calderón R et al. Comprehensive review on lactate metabolism in human health. *Mitochondrion*. 2014;17:76-100.
2. Barros F, Negrão MG, Negrão GG. Weight loss comparison after sleeve and roux-en-y gastric bypass: systematic review. *ABCD Arq Bras Cir Dig*. 2019;32(4):e1474.
3. Beck-Nielsen H. *The Metabolic Syndrome: Pharmacology and Clinical Aspects*. Springer. 2013.
4. Blüher M. Adipose tissue dysfunction contributes to obesity related metabolic diseases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013;27(2):163-77.
5. Bokhari S, Emerson P, Israelian Z et al. Metabolic fate of plasma glucose during hyperglycemia in impaired glucose tolerance: evidence for further early defects in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2009;296 (3): E440-E444.
6. Brooks GA. Cell-cell and intracellular lactate shuttles. *J Physiol*. 2009; 587(23):5591-5600.
7. Chabowska-Kita A, Kozak LP. The critical period for brown adipocyte development: Genetic and environmental influences. *Obesity*. 2016;24: 283-290.
8. DiGirolamo M, Newby FD, Lovejoy J. Lactate production in adipose tissue: a regulated function with extra-adipose implications. *FASEB J*. 1992;6:2405-2412.
9. Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, Giugliano G. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA*. 2003;289(14):1799-804.
10. Gladden LB. Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium. *J Physiol*. 2004;1(558):5-30.
11. Grundy SM, Brewes HB, Cleeman J et al. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association Conference. *Circulation*. 2004;109:433-8.
12. Hajer G, van Haeften TW, Visseren FLJ. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes and vascular diseases. *Eur Heart J*. 2008;29:2959-2971.
13. Halestrap AP, Wilson MC. The monocarboxylate transporter family - Role and Regulation. *Life*. 2012;64(2):109-119.
14. Jansson PA, Larsson A, Smith U et al. Lactate release from the subcutaneous tissue in lean and obese men. *J Clin Invest*. 1994;93(1): 240-246.
15. Johnson WD, Brashear MM, Gupta AK et al. Incremental weight loss improves cardiometabolic risk in extremely obese adults. *Am J Med*. 2011;124(10):931-8.
16. Matsushita K, Williams EK, Mongraw-Chaffin ML et al. The association of plasma lactate with incident cardiovascular outcomes: The ARIC Study. *Am J of Epidemiol*. 2013;178(3):401-409.
17. Matthias Blüher - Adipose tissue dysfunction contributes to obesity related metabolic diseases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013;27(2):163-77.
18. McCommis KS, Finck BN. Mitochondrial pyruvate transport: a historical perspective and future research directions. *Biochem J*. 2015;466(3):443-454.
19. Pierre K, Parent A, Jayet PY et al. Enhanced expression of three monocarboxylate transporter isoforms in the brain of obese mice. *J Physiol*. 2007;583(2):469-486.
20. Radziuk J, Pye S. Hepatic glucose uptake, gluconeogenesis and the regulation of glycogen synthesis. *Diabet. Metab. Res. Rev*. 2001;17:250-272.
21. Rosca MG, Hoppel CL. Mitochondrial dysfunction in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2013;18(5):607-622.
22. Sabater D, Arriará S, Romero MM et al. Cultured 3T3L1 adipocytes dispose of excess medium glucose as lactate under abundant oxygen availability. *Sci Rep*. 2014;4(3663):1-9.
23. Samson SL, Garber AJ. *Metabolic Syndrome*. *Endocrinol Metab Clin of North Ame*. 2014;43(1):1-23.
24. Stanula A et al. Calculating lactate anaerobic thresholds in sports involving different endurance preparation. *J of Exerc Sci Fit*. 2013; 11:12-18.
25. Selvin E, Paynter NP, Erlinger TP. The effect of weight loss on C-reactive protein: A systematic review. *JAMA*. 2007;167(1):31-39.
26. Tonatto-Filho AJ et al. Bariatric surgery in Brazilian public health system: the good, the bad and the ugly, or a long way to go. *Yellow sign! ABCD Arq Bras Cir Dig*. 2019;32(4):e1470.
27. Trayurn P. Hypoxia and adipose tissue function and dysfunction in obesity. *Physiol Rev*. 2013; 93:1-21.
28. Trayurn P. Hypoxia and adipocyte physiology: implications for adipose tissue dysfunction in obesity. *Annu Rev Nutr*. 2014;34:207-36.
29. Valadão JA et al. Vertical gastrectomy vs. extended vertical gastrectomy: what is the impact on gastroesophageal reflux disease in obese rats? *ABCD Arq Bras Cir Dig* 2020;33(2):e1513.
30. Van Hall G. Lactate kinetics in human tissue at rest and during exercise. *Acta Physiol*. 2010;199:499-508.
31. Weisberg SP, McCann D, Desai M, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003;112:1796-1808.
32. Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003;15;112(12):1785-1788.