

HRJ

v.3 n.15 (2022)

Recebido: 13/01/2022

Aceito: 10/02/2022

Cirurgia metabólica/bariátrica para pacientes com diabetes tipo 2, terapia convencional, intervenções cirúrgicas, técnicas utilizadas, alterações hormonais e alimentares após o procedimento: uma revisão integrativa

Mayara de Paiva Alves¹

Cristiane Vieira de Sousa²

Lilian Barros de Sousa Moreira Reis³

¹Nutricionista, Pós-graduada em Nutrição clínica, prática, metabolismo e terapia nutricional (ESTÁCIO – BRASÍLIA), residente pelo Programa de Residência Multiprofissional em Saúde do Adulto e do idoso da ESCS/FEPECS/SES DF, Brasília – DF. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4100-8741>

²Nutricionista, residente pelo Programa de Residência Multiprofissional em Saúde do Adulto e do idoso da ESCS/FEPECS/SES DF, Brasília – DF. ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-8760-6085>

³Nutricionista, Doutora e mestre em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, área de concentração Nutrição. Especialista em Clínica e Terapêutica Nutricional pelo Instituto de Pesquisa Capacitação e Especialização (IPCE). ORCID ID:<https://orcid.org/0000-0001-7985-7899>

Endereço para correspondência: nutmayaraalves@gmail.com

RESUMO

Introdução: Cirurgia metabólica-bariátrica é o método mais indicado para o controle glicêmico em pacientes diabéticos e obesos, além de perda de peso e melhorias metabólicas, as situações que justificam o procedimento são a redução da ingestão calórica e algumas alterações hormonais que interferem diretamente na saciedade e na secreção de insulina, esse procedimento altera o metabolismo da glicose independente da perda de peso conferindo efeitos benéficos sobre a glicemia por até 20 anos. **Objetivo:** O objetivo desta revisão é buscar na literatura informações que comprovem a eficácia da cirurgia metabólica/bariátrica para o pacientes obesos com diabetes mellitus tipo 2, comparando terapia convencional com intervenção cirúrgica, técnicas cirúrgicas utilizadas, alterações hormonais e alimentares após o procedimento. **Métodos:** Para obter a literatura a respeito da cirurgia metabólica/bariátrica e o diabetes foram utilizadas bases de dados BVS, PUBMED, MEDLINE, EMBASE, ORCID e CINAHL sem distinção de idioma com data de publicação entre 2016 a 2021. **Resultados:** A busca nas bases de dados eletrônicas resultou em 558 artigos. Após todos os critérios de exclusão ficaram nessa revisão integrativa 13 artigos. **Conclusão:** A cirurgia metabólica-bariátrica trás benefícios superiores ao tratamento convencional para pacientes obesos e diabéticos, independente da técnica cirúrgica.

Palavras chaves: Nutrição; Diabetes; Cirurgia Metabólica-bariátrica

Metabolic/bariatric surgery for patients with type 2 diabetes, conventional therapy, surgical interventions, techniques used, hormonal and dietary changes after the procedure: an integrative review

ABSTRACT

Introduction: Metabolic-bariatric surgery is the most suitable method for glycemic control in diabetic and obese patients, in addition to weight loss and metabolic improvements, the situations that justify the procedure are the reduction of caloric intake and some hormonal changes that directly interfere with the satiety and insulin secretion, this procedure alters glucose metabolism independent of weight loss, conferring beneficial effects on blood glucose for up to 20 years. **Objective:** The objective of this review is to search the literature for information that proves the effectiveness of metabolic/bariatric surgery for obese patients with type 2 diabetes mellitus, comparing conventional therapy with surgical intervention, surgical techniques used, hormonal and dietary changes after the procedure. **Methods:** To obtain the literature on metabolic/bariatric surgery and diabetes, BVS, PUBMED, MEDLINE, EMBASE, ORCID and CINAHL databases were used, regardless of language, with publication date between 2016 and 2021. **Results:** The search in the Electronic databases resulted in 558 articles. After all the exclusion criteria, 13 articles remained in this integrative review. **Conclusion:** Metabolic-bariatric surgery brings benefits superior to conventional treatment for obese and diabetic patients, regardless of the surgical technique. **Keywords:** Nutrition; Diabetes; Metabolic-bariatric surgery

INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), obesidade é o excesso de gordura corporal, em quantidade que determine prejuízos à saúde ¹. É uma doença crônica e atualmente é considerado um grande problema de saúde pública devido a fatores de risco relacionado ao aumento de gordura visceral e a relação com outras comorbidades ². A OMS mostra que desde 1975 o número de obesidade no mundo cresceu 3 vezes mais ¹. Nos Estados Unidos 39,8% dos adultos e 18,5% dos jovens sofreram com obesidade em 2015-2016 ³. E no Brasil o sobrepeso aumentou de 42,6% para 53,8% e obesidade de 11,8% para 18,9% de 2006-2016 ⁴.

Em grandes estudos epidemiológicos a obesidade sempre vem associada ao aumento da mortalidade e redução da expectativa de vida de cerca de 5 a 20 anos ^{5,6,7}. É importante destacar que obesos apresentam grande risco de adquirir diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ou resistência à insulina ⁸. Uma pessoa é considerada obesa quando seu índice de massa corporal (IMC) é maior ou igual a 30 kg/m², considera-se faixa de peso normal IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m² ¹.

O tratamento para obesidade consiste em prática de atividade física, boa alimentação e uso de medicamentos, porém, apresentam resultados limitados na manutenção, quando se trata de obesidade grau III este método trás resultados insatisfatórios ⁹. Ao longo dos anos vários estudos vêm sendo feitos e sugerem que cirurgia bariátrica/metabólica atingem melhorias na obesidade além de boas melhoras no controle glicêmico em pacientes obesos com diabetes tipo 2 em comparação a intervenções convencionais, levando a melhora no quadro geral e significativa redução de custos com a doença por longo prazo ¹⁰.

O diabetes é uma doença crônica em que o pâncreas perde a capacidade de produzir insulina. Insulina é um hormônio que atua como chave para a liberação da entrada da glicose da corrente sanguínea, derivado da nossa alimentação, para dentro da célula nos fazendo gerar energia. Quando não somos capazes de produzir insulina, os níveis de glicose no sangue aumentam e gera a hiperglicemia, situação que em longo prazo está associada a danos irreversíveis ao corpo, tecidos e órgãos ¹¹.

A resistência a insulina é uma característica própria do DM2 e se envolve na patogênese de doenças cardiometabólicas ¹². A resistência a insulina é uma característica do acúmulo excessivo de gordura corporal visto que, as funções das células beta é um determinante para saber se obesos desenvolvem diabetes tipo 2 e que os níveis plasmáticos nesta população é mais alto do que em pessoas eutróficas ¹³.

A 9ª edição do Atlas do diabetes – IDF 2019, trás a prevalência e graves projeções sobre diabetes no mundo, sendo que aproximadamente 463 milhões de adultos entre 20-79 anos tem diabetes no mundo e que até 2045 aumentará para 700 milhões de pessoas. 1 a cada 5 pessoas com mais de 65 anos tem diabetes e que, além disso, a diabetes causou 4,2 milhões de morte no ano de 2019, além do alto custo de pelo menos \$760 bilhões de dólares ao ano com saúde ¹⁴. Em 2015 o DM2 teve prevalência de 5 milhões de mortes, ultrapassando dados sobre HIV, tuberculose e malária juntos neste mesmo ano ¹⁵.

A prevalência vem aumentando e isso é atribuído a relação com a obesidade e envelhecimento da população que de acordo com a idade as funções das células beta-pancreáticas perdem funções aumentando a resistência insulínica ^{16,17}.

O tratamento cirúrgico para obesidade é algo que é estudado por cerca de meio século, no início tratava-se de operações bem complexas onde havia alterações intestinais que traziam prejuízos graves ao paciente como desnutrição e insuficiência hepática, problemas que ultrapassavam os benefícios ao longo dos anos, algumas inovações cirúrgicas melhoraram os procedimentos com alternativas menos invasivas e metabolicamente eficazes ¹⁸.

Em 1978 Buchwald e Varco conceituaram a cirurgia metabólica como “a manipulação cirúrgica de um sistema orgânico normal para alcançar um resultado biológico para um potencial ganho para a saúde” ¹⁹. Entende-se que tanto para cirurgia metabólica quanto para bariátrica o conceito é o mesmo, porém, quando o principal objetivo é perda de peso denomina-se bariátrica e quando o principal objetivo é redução de risco metabólico denomina-se metabólica ^{20,21}.

A cirurgia metabólica já é considerada uma forte opção para o tratamento de DM2 em pacientes com obesidade grau III (IMC ≥ 40 Kg/m²) tendo ou não glicemia controlada, já nos pacientes com obesidade grau II (IMC 35,0 a 39,9Kg/m²) deve-se ter hiperglicemia descompensada mesmo com intervenções no estilo de vida e uso de medicamentos e pacientes com obesidade grau I (IMC 30,0 a 34,9 Kg/m²) com hiperglicemia descompensada apesar do uso de medicamentos orais ou uso de insulina injetável ¹⁹.

As situações que justificam o procedimento são a redução da ingestão calórica e algumas alterações hormonais que interferem diretamente na saciedade e na secreção de insulina ²². Outra situação importante é que o procedimento altera o metabolismo da glicose independente da perda de peso conferindo efeitos benéficos sobre a glicemia por até 20 anos

¹⁹. Em 2016 o DSS-II (*2nd Diabetes SugerySumit*) reconheceu formalmente a cirurgia metabólica como uma terapia padrão para o DM 2 ²³.

O objetivo dessa revisão é buscar na literatura informações que comprovem a eficácia da cirurgia metabólica/bariátrica para o pacientes obesos com diabetes melittus tipo 2, comparando terapia convencional com intervenção cirúrgica, técnicas cirúrgicas utilizadas, alterações hormonais e alimentares após o procedimento.

MÉTODOS

Para obter a literatura a respeito da cirurgia metabólica/bariátrica e o diabetes foram utilizadas bases de dados BVS, PUBMED, MEDLINE, EMBASE, ORCID e CINAHL sem distinção de idioma com data de publicação entre 2016 a 2021. Os descritores utilizados para a busca foram, *nutrition, diabetes, metabolic, bariatric e surgery*, conforme descrito na figura 1.

Foram usados critérios de inclusão para esta revisão os artigos do tipo randomizados (observacionais e experimentais), estudos de coorte e metanálises que relatassem informações sobre a relação entre a cirurgia metabólica/bariátrica e diabetes, comparações entre mais de um método cirurgico, comparação entre métodos cirurgicos e terapia convencional, desfecho (ações hormonais) e alimentação. Os critérios de exclusão foram artigos relacionados há diabetes tipo 1, diabetes gestacional, crianças, adolescentes e doença renal crônica.

A busca foi realizada selecionando os artigos primeiramente pela leitura dos títulos, seguida da leitura dos resumos, para então ser feita a leitura completa do artigo, todos os artigos selecionados foram em inglês. Para esta revisão não foi usada literatura cinza.

Os seguintes dados foram extraídos dos artigos incluídos: Três primeiros autores, objetivo do estudo, métodos, resultado e conclusão. Foram organizados em quadros separados da seguinte forma: Estudos randomizados e/ou experimentais/ observacionais relacionados a

técnica cirúrgica e terapia convencional, estudos randomizados e/ou experimentais/observacionais e coortes relacionados a ações hormonais e revisões sistemáticas (metanálises) contemplando técnicas cirúrgicas, tratamento convencional, ações hormonais e alimentação.

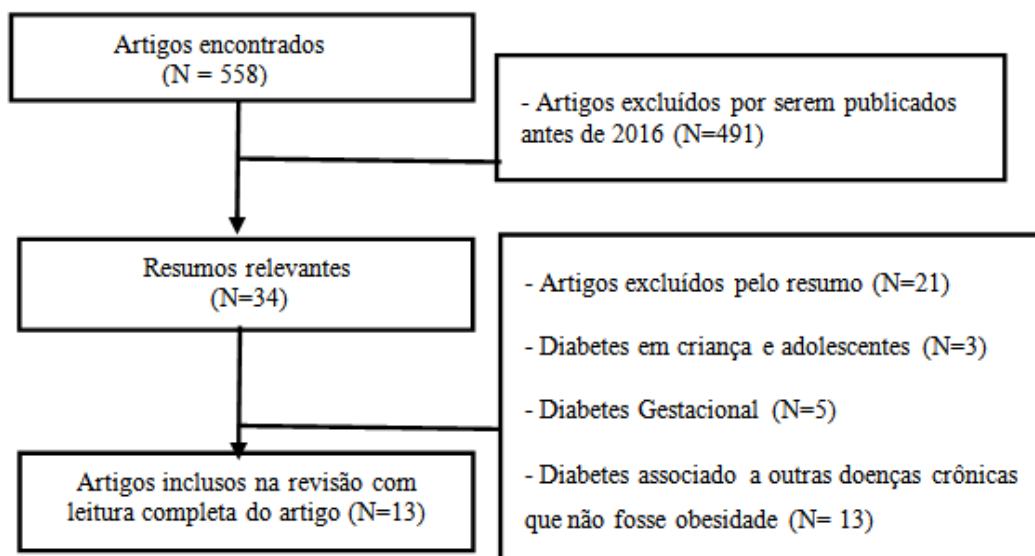
Figura 1 - Sintaxe dos descritores utilizados em cada base de dados

BVS: <i>Nutrition; diabetes; metabolic; bariatric; surgery</i>
PubMed: <i>Nutrition; diabetes; metabolic; bariatric; surgery</i>
MEDLINE: <i>Nutrition; diabetes; metabolic; bariatric; surgery</i>
EMBASE: <i>Nutrition; diabetes; metabolic; bariatric; surgery</i>
Orcid: <i>Nutrition; diabetes; metabolic; bariatric; surgery</i>
CINAHL: <i>Nutrition; diabetes; metabolic; bariatric; surgery</i>

RESULTADOS

A busca nas bases de dados eletrônicas resultou em 558 artigos, dos quais foram descartados 491 por ter sido publicados antes do ano de 2016. Ao selecionar o tipo de artigo restaram 34 relevantes, após triagem por títulos e *abstracts*, dos 34 artigos restantes resultou 24 artigos de leitura de texto completo. Após todos os critérios de exclusão ficaram nessa revisão integrativa 13 artigos, conforme figura 2.

Figura 2 - Fluxograma de seleção de artigos



Os estudos foram publicados entre 2016 a 2021. Em todos os artigos faz-se referência a cirurgia metabolica/bariatrica em pacientes com diabetes tipo 2.

Quadro 1 – Artigos Randomizados (comparação entre método cirúrgico e tratamento convencional)

Autor	Objetivo	Método	Resultado	Conclusão
<i>Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A et. al.</i> <i>The Lancet, 397, p 293–304, jan 2021.</i>	Avaliar o acompanhamento de 10 anos após a cirurgia metabólica em comparação com a terapia médica convencional, para o tratamento do diabetes tipo 2.	Ensaio clínico aberto, de centro único, randomizado controlado, foram avaliados pacientes com diabetes tipo 2, atribuídos aleatoriamente (1: 1: 1) para terapia médica gastrectomia em Y-de-Roux (RYGB) ou desvio biliopancreático (BPD) e tratamento convencional, onde foram acompanhados por equipe composta por médicos, nutricionistas e enfermeiros. Em todos os grupos a remissão do diabetes foi analisada por intenção de tratar (ITT), ou seja, analisados independente do tratamento que foi recebido até o final da pesquisa.	Dos 72 pacientes avaliados para elegibilidade, 60 foram incluídos (20:20:20). A taxa de acompanhamento durante os 10 anos foi de 95,0% 57 pacientes. O estudo mostrou que risco de recaída acontece nos primeiros 5 anos após tratamento (convencional ou cirúrgico) com quadros de hiperglicemia, porém com controle glicêmico regular. Os pacientes de tratamento convencional tiveram melhor controle glicêmico, e os cirúrgicos tiveram maior redução na hemoglobina glicada, homa IR e aumento no HDL. Os pacientes que foram submetidos à cirurgia tiveram melhor qualidade de vida do que os pacientes tratados clinicamente e menores riscos relacionados ao diabetes. O número de medicamentos usados foram reduzidos significativamente no grupo cirúrgico 53,3%, e na terapia convencional necessitou manter o uso de insulina na maioria dos casos. Não houve significância entre as duas técnicas cirúrgicas.	A cirurgia metabólica é mais eficaz do que a terapia médica convencional no controle de longo prazo de diabetes tipo 2. Os médicos e legisladores devem garantir que a cirurgia metabólica seja devidamente considerada no tratamento de pacientes com obesidade e diabetes tipo 2.
<i>Xiang AH, Trigo E, Martinez M, et.al.</i>	Comparar a banda gástrica e a metformina quanto ao seu impacto na função	88 pessoas com idades entre 21-65 anos, IMC 30-40 kg / m ² , com IGT ou diabetes conhecido por <1 ano sem tratamento, foram randomizados para banda gástrica	Aos 24 meses, o grupo banda perdeu 10,7 kg sendo, nos 6 primeiros meses e após houve estabilização; o grupo metformina perdeu 1,7kg ao longo dos 2 anos. A sensibilidade à insulina	Banda gástrica e metformina tiveram efeitos semelhantes para preservar a função das células B

<p><i>Diabetes Care, 41,Dec 2018</i></p>	<p>das células β em adultos com obesidade moderada e tolerância à glicose diminuída (IGT) ou com diagnóstico recente de DM2 leve.</p>	<p>ou metformina por 2 anos (1:1) sendo que para os dois grupos o tratamento teve início imediato. Para o grupo banda gástrica foi marcado o procedimento após 30 dias do início do tratamento. Com retorno a cada 2 meses nos dois grupos, sendo acompanhado por uma equipe médica e de nutricionistas bariátricos.</p>	<p>aumentou 45% no grupo banda e 25% no grupo metformina. A HbA_{1c} caiu aos 12 e 24 meses no grupo da banda, mas apenas aos 12 meses no grupo da metformina. A normoglicemia estava presente em 22% e 15% dos grupos de banda e metformina, respectivamente.</p>	<p>pancreáticas e estabilizar os níveis de glicose por um período de 2 anos, sendo mais significativo no primeiro ano.</p>
<p>Robert M, Espalieu P, Pelascini E <i>et.al</i> <i>The Lancet, mar,2019.</i></p>	<p>Comparar os resultados de uma anastomose gástrica bypass (OAGB) versus o by-pass gástrico em Y de Roux padrão (RYGB).</p>	<p>Estudo prospectivo, multicêntrico e randomizado de não inferioridade foi realizado em nove centros de obesidade na França. Os pacientes eram elegíveis para inclusão se seu IMC ≥ 40 kg / m² ou ≥ 35 kg / m² com a presença de pelo menos uma comorbidade (diabetes tipo 2, hipertensão, apneia obstrutiva do sono, dislipidemia ou artrite) e tinham entre 18 e 65 anos. Os participantes foram designados aleatoriamente (1: 1) para OAGB ou RYGB. O RYGB consistia em um ramo alimentar de 150 cm e um ramo biliar de 50 cm e OAGB de uma única anastomose gastrojejunal com um ramo biliopancreático de 200 cm.</p>	<p>261 pacientes triados, 253 (97%) foram aleatoriamente designados para OAGB (n = 129) ou RYGB (n = 124). Cinco pacientes não foram submetidos à cirurgia designada e, após serem submetidos à cirurgia, 14 foram excluídos da análise por protocolo (sete devido à gravidez, duas mortes, uma retirada e quatro revisões de OAGB para RYGB), a idade média foi 43,5 anos, o IMC médio foi 43,9 kg / m², 176 (75%) dos 234 participantes eram mulheres e 58 (27%) dos 211 com dados disponíveis tinham diabetes tipo 2. Após 2 anos, a porcentagem média de perda de IMC em excesso foi de 87,9% no grupo OAGB e 85,8% no grupo RYGB, confirmando a não inferioridade de OAGB (média diferença 3,3% entre as técnicas). Tempo de internação e pós-operatório, redução na hemoglobina glicada, remissão do diabetes foram relativamente iguais nas duas técnicas. Houve significativa diferença na incidência de anemia (deficiência de ferro) OAGB: 28,3% e RYGB 36,2%. Houve maior incidência de diarreia e esteatorreia no grupo OAGB.</p>	<p>O OAGB não é inferior ao RYGB em relação à perda de peso e melhora metabólica em 2 anos. Foram observados na técnica OAGB incidências mais altas de diarreia, esteatorreia, deficiência de vitaminas e micronutrientes e desnutrição sugerindo um efeito maior de má absorção.</p>
<p><i>Risstad H, Svanevik M, Kristinsson JA, et.al.</i> <i>JAMA Surgery v 151, n12, Dec 2016.</i></p>	<p>Avaliar a eficácia e segurança do by-pass gástrico padrão VS by-pass gástrico distal em pacientes com IMC de 50 a 60.</p>	<p>Estudo clínico duplo-cego randomizado de grupos paralelos em 2 centros de cuidados terciários na Noruega (Hospital Universitário de Oslo e Vestfold Hospital Trust) entre maio de 2011 e abril de 2013. O estudo incluiu 113 pacientes com IMC de 50 a 60 com idade entre 20 e 60 anos. O acompanhamento de 2 anos foi concluído em maio de 2015. As intervenções são By-pass gástrico padrão (ramo alimentar, 150 cm) e by-pass gástrico distal (canal comum, 150 cm), ambos com ramo biliopancreático de 50 cm e bolsa gástrica de cerca de 25 ml.</p>	<p>A idade média dos pacientes era de 40 anos, 65% eram mulheres, o IMC médio era 53,5 e o peso médio era 158,8 kg. A redução média no IMC foi de 17,8 após o by-pass gástrico padrão e 17,2 após o by-pass gástrico distal, e a diferença média entre os grupos foi de 0,6. As reduções nos níveis médios de colesterol total e de lipoproteína de baixa densidade foram maiores após o by-pass gástrico distal do que o by-pass gástrico padrão, e as diferenças entre os grupos foram 19 mg / dL e 28 mg / dL, respectivamente. Reduções nos níveis de glicose em jejum e hemoglobina A_{1c} foram maiores após o by-pass gástrico distal. Hiperparatireoidismo secundário foram mais frequentes após o by-pass gástrico distal. O número de eventos adversos e mudanças na qualidade de vida relacionada à saúde não diferiu entre os grupos.</p>	<p>O by-pass gástrico distal não foi associado a uma maior redução do IMC do que o by-pass gástrico padrão 2 anos após a cirurgia. No entanto, observamos diferentes alterações nos fatores de risco cardiometabólico e marcadores nutricionais entre os grupos.</p>
<p><i>Hofsø D, Fatima F, Borgeraas H, et. al,</i></p>	<p>Comparar os efeitos dos dois procedimentos bariátricos mais comuns, by-pass</p>	<p>Ensaio clínico randomizado, triplo-cego, no qual pacientes (com idade ≥18 anos) com diabetes tipo 2 e obesidade foram designados aleatoriamente (1: 1) para receber</p>	<p>As taxas de remissão do diabetes foram maiores no grupo de by-pass gástrico do que no grupo de gastrectomia vertical (diferença de risco 27%); No grupo de by-pass gástrico, dez de 54</p>	<p>O by-pass gástrico foi considerado superior à gastrectomia vertical para</p>

<p><i>thelancet diabetes-endocrinology V 7 Dec 2019</i></p>	<p>gástrico e gastrectomia vertical, na remissão do diabetes e na função das células β.</p>	<p>by-pass gástrico ou gastrectomia vertical. Os cirurgiões usaram incisões cutâneas idênticas durante as duas cirurgias e não participaram do acompanhamento no pós-operatório. 1.305 pacientes que estavam se preparando para a cirurgia bariátrica foram selecionados, dos quais 319 com diabetes tipo 2 foram avaliados para elegibilidade. 109 pacientes foram inscritos e aleatoriamente designados para by-pass gástrico (n = 54) ou gastrectomia vertical (n = 55). 107 (98%) de 109 pacientes completaram o acompanhamento de 1 ano, com um paciente em cada grupo retirando-se após a cirurgia.</p>	<p>participantes tiveram complicações precoces e 17 de 53 tiveram efeitos colaterais tardios. No grupo de gastrectomia vertical, oito de 55 participantes tiveram complicações precoces e 22 de 54 tiveram efeitos colaterais tardios.</p>	<p>remissão do diabetes tipo 2 em 1 ano após a cirurgia, e os dois procedimentos tiveram um efeito benéfico semelhante na função das células β.</p>
---	---	---	--	---

Quadro 2 – Artigos Randomizados/Coorte (regulação hormonal em bariátricos/metabólicos)

Autor	Objetivo	Método	Resultado	Conclusão
<p><i>Benvenuto D, Giovannetti M, Ciccozzi A, et al.</i></p> <p><i>Diabetes Obes Metab. 19 (9): 1267–1275. Set 2017;</i></p>	<p>Investigar os efeitos metabólicos da grelina na obesidade e logo após o bypass gástrico em Y-de-Roux (RYGB).</p>	<p>Foram avaliadas respostas metabólicas centrais e periféricas em indivíduos saudáveis e magros (n = 9) e indivíduos obesos não diabéticos (n = 9) antes e 2 semanas após o BGYR. As respostas centrais foram avaliadas pela secreção de GH e polipeptídeo pancreático. As respostas periféricas foram avaliadas pela sensibilidade à insulina hepática e do músculo esquelético durante um <i>Clamp</i> hiperinsulinêmico-euglicêmico (procedimento “padrão ouro” para avaliação da ação da insulina).</p>	<p>A secreção de GH estimulada por grelina foi atenuada em indivíduos obesos, mas foi restaurada pelo RYGB a uma resposta semelhante à de indivíduos magros. A resposta aumentada do polipeptídeo pancreático à infusão de grelina em obesos foi atenuada após RYGB. A produção de glicose hepática e a sensibilidade à insulina hepática não foram alteradas pela infusão de grelina em indivíduos com RYGB. A sensibilidade à insulina do músculo esquelético foi prejudicada em um grau semelhante em indivíduos magros, obesos e pós-BGYR em resposta à infusão de grelina.</p>	<p>A obesidade é caracterizada por uma responsividade anormal central, mas não periférica, à grelina, que pode ser restaurada logo após o RYGB, antes de uma perda de peso significativa. Mais estudos são necessários para elucidar completamente o papel da grelina nas alterações metabólicas que ocorrem na obesidade e após o BGYR.</p>
<p><i>vonLoeffelholz C, Gisse LC, Schumann T, et al.</i></p> <p><i>International Journal of Obesity, Mar 2018</i></p>	<p>Relacionar o peptídeo anorexigênico pro-neurotensina à sensibilidade à insulina em pacientes obesos após cirurgia metabólica de DBP ou RYGB.</p>	<p>Estudo unicentrico prospectivo, ensaio clínico randomizado com 20 indivíduos com obesidade mórbida que foram submetidos à derivação biliopancreática com troca duodenal (BPD) ou derivação gástrica em Y de Roux (RYGB) de forma aleatória. Antes e 1 ano após a cirurgia, foram analisados dados antropométricos, composição corporal, bioquímica clínica, sensibilidade à insulina por meio de pinças hiperinsulinêmicas euglicêmicas (HEC) e pro-neurotensina plasmática de jejum.</p>	<p>As intervenções cirúrgicas tiveram efeitos favoráveis não apenas na ingestão calórica e no peso corporal, mas também na perfil metabólico, particularmente na sensibilidade à insulina e níveis de glicose em jejum. A pro-neurotensina plasmática aumentou acentuadamente 1 ano após cirurgia metabólica. Ao estratificar por RYGB vs. BPD, observamos reduções semelhantes no valor calórico ingestão (-2945 ± 173 kcal / d para RYGB vs. -2983 ± 300 kcal / d em BPD; P = 0,97) e sem diferenças significativas em perda de peso corporal. Enquanto o aumento na pro-neurotensina plasmática em jejum foi mais pronunciado após BPD.</p>	<p>Pro-neurotensina se correlaciona positivamente com a sensibilidade à insulina de forma única após a perda de peso induzida por cirurgia metabólica em humanos. BDP leva a um aumento mais forte no peptídeo anorexigênico em comparação com RYGB.</p>
<p><i>Astarraga B, Martínez L, Ceperuelo</i></p>	<p>Explorar a resposta alimentar do succinato circulante em</p>	<p>Estudo de coorte em que foi dividido em 3 grupos: Coorte 1 obesos mórbidos e diabéticos subdivididos (1:1:1) e submetidos cirurgia bariátrica em 3 técnicas</p>	<p>Na coorte I, a resposta do succinato após 1 refeição completa no acompanhamento foi maior do que antes da intervenção. Esta resposta foi confirmada na coorte II com um</p>	<p>Há uma resposta relacionada ao succinato circulante após uma refeição que é influenciada pelo</p>

<p><i>-Mallafre V, et al</i></p> <p><i>Diabetes Care</i> 43:2581–2587.out 2020</p>	<p>pacientes com obesidade e diabetes tipo 2 antes e após a cirurgia bariátrica e se a resposta do succinato é dependente de detecção de glicose e / ou lipídios.</p>	<p>diferentes: plicatura laparoscópica de grande curvatura, by-pass em Y-de-Roux e Gastrectomia vertical, foram avaliados antes e 1 ano depois dos procedimentos, além de, teste de intolerância a glicose após refeição mista. Na coorte 2 obesos mórvidos e diabéticos foram submetidos a cirurgia metabólica (By-pass gástrico em Y-de-Roux) e avaliados conforme coorte 1 acrescido de teste lipídico. Na coorte 3 indivíduos saudáveis submetidos a teste de tolerância a glicose e infusão de glicose intravenosa.</p>	<p>aumento maior após 1 ano da cirurgia. Em contraste, o teste lipídico não induziu uma resposta de succinato. Mudanças na resposta ao succinato foram associadas a alterações durante a curva de glicose. Na coorte III, a glicemia, estimulou uma resposta de succinato plasmático, mas sua resposta foi maior no teste de intolerância a glicose do que na infusão de glicose intravenosa.</p>	<p>estado metabólico do sujeito e depende de detecção de glicose pelo trato gastrointestinal. Esta resposta é atenuada em pacientes com obesidade mórbida e diabetes tipo 2 e é recuperado após a perda de peso.</p>
<p><i>Xu C, Markova M, Seebeck N, Loft A, et al.</i></p> <p><i>Liver International.</i> 40:2982–2997, jul 2020</p>	<p>Investigar se dietas de baixa (LP) ou alta proteína (HP) são mais eficazes na redução da gordura hepática e na reversão da NAFLD e quais mecanismos estão envolvidos em pacientes com obesidade mórbida submetidos à cirurgia bariátrica.</p>	<p>19 participantes com obesidade mórbida submetidos à cirurgia bariátrica foram randomizados em dois grupos de dieta hipocalórica (1500-1600 kcal / dia), um baixo teor de proteína (10E% de proteína) e um alto teor de proteína (30E% de proteína), por três semanas antes da cirurgia. Durante o procedimento foi feita coleta de sangue, fígado e tecido adiposo.</p>	<p>Os níveis de lipídeos intra-hepáticos diminuíram 42,6% no grupo HP, mas não foram significativamente alterados no grupo LP, apesar da perda de peso semelhante. O fluxo de autofagia hepática e o FGF21 sérico aumentaram em 66,7% e 42,2%, respectivamente, após 3 semanas apenas no grupo LP. Os níveis de expressão dos genes de absorção de gordura e biossíntese de lipídios foram menores no grupo HP em comparação com aqueles no grupo LP. A análise de RNA-seq revelou menor atividade das vias inflamatórias na dieta HP. A atividade mitocondrial hepática e a expressão dos genes de β-oxidação não aumentaram no grupo HP.</p>	<p>A dieta HP reduz a gordura hepática de maneira mais eficaz do que a dieta LP, apesar da autofagia e do FGF21 mais baixos. Os dados sugerem que a redução da gordura hepática nas dietas HP resulta principalmente da supressão da captação de gordura e da biossíntese de lipídios.</p>
<p><i>Tricò D, Moriconi D, Berta R, et al.</i></p> <p><i>Nutrients,</i> 13, 1345 abr, 2021</p>	<p>Comparar a eficácia de uma dieta mediterrânea balanceada com uma dieta <i>low carb</i> na perda de peso e homeostase da glicose em pacientes em pré-operatório de cirurgia bariátrica</p>	<p>36 pacientes obesos mórvidos em lista de espera para cirurgia bariátrica foram recrutados em 2018-2019. Neste ensaio clínico randomizado, os pacientes foram aleatoriamente designados para dois tipos de dietas de baixa caloria por 4 semanas: uma dieta <i>LowCarb</i> e uma dieta mediterrânea. Todos os participantes foram submetidos a duas sessões de aconselhamento dietético comportamental. A segunda consulta foi realizada após 2 semanas para verificar a adesão alimentar e reforçar as recomendações nutricionais, reduzindo a ingestão calórica diária prescrita em caso de perda ponderal inadequada. No início e no final de cada intervenção dietética.</p>	<p>A perda média de peso foi de 5%, sendo 58% maior no grupo com baixo teor de carboidratos do que no grupo Mediterrâneo. A glicose plasmática de jejum e a tolerância à glicose não foram afetadas pelas dietas. As duas dietas mostraram-se igualmente eficazes em melhorar a resistência à insulina e a hiperinsulinemia em jejum, ao mesmo tempo em que aumentam a depuração de insulina endógena e a sensibilidade das células β à glicose.</p>	<p>Uma dieta pobre em carboidratos é uma abordagem de curto prazo bem-sucedida para perda de peso em pacientes com obesidade mórbida e uma alternativa viável à dieta mediterrânea por seus benefícios glicometabólicos, incluindo melhorias na resistência à insulina, depuração da insulina e células β função.</p>

Quadro 3 - Revisões Sistemáticas (metanálises)

Autor	Objetivo	Métodos	Resultados	Conclusão
<p><i>Rubio-Almanza M, Hervás-Marín D,</i></p>	<p>Investigar se a cirurgia metabólica é eficaz na resolução do</p>	<p>Uma revisão sistemática foi realizada e o conteúdo das bases de dados PubMed, Ovid e Cochrane Library cobrindo o período de janeiro de 2008 a abril de 2018.</p>	<p>Vinte e seis estudos foram incluídos na meta-análise (1105 pacientes). O modelo de meta-análise de efeitos mistos para a taxa geral de remissão do diabetes produziu uma estimativa de</p>	<p>A cirurgia metabólica pode ser eficaz na remissão do diabetes tipo 2 em pacientes com IMC <30 kg /</p>

<p><i>Cámara-Gómez R, et.al.</i></p> <p><i>Obesity Surgery, jan 2019</i></p>	<p>diabetes em pacientes com IMC <30 kg/m².</p>	<p>Foram incluídos estudos com cirurgia metabólica realizada em pacientes com diabetes tipo 2, IMC <30 kg / m² e seguimento ≥ 6 meses. A taxa de remissão do diabetes tipo 2 e as alterações nos parâmetros metabólicos foram medidos. Uma meta-análise foi realizada com os estudos selecionados.</p>	<p>43%. Efeitos moderadores das variáveis raça, HbA1c pré-operatório, IMC, meses de seguimento, duração do diabetes e idade sobre a remissão do diabetes também foram avaliados, não sendo encontrados efeitos significativos em nenhum deles. Após a cirurgia, foi observada redução do IMC (- 3,57 kg/m²), glicemia de jejum (- 55,93 mg/dL) e HbA1c (- 2,08%).</p>	<p>m², mas estudos randomizados e de longo prazo são necessários.</p>
<p><i>Askarpour M, Alizadeh S, Hadi A, et al.</i></p> <p><i>Horm Metab Res 52: 207–215, fev2020</i></p>	<p>Investigar criticamente as consequências da cirurgia bariátrica nas adipocinas circulantes, ou seja, adiponectina, leptina, visfatina, resistina, inibidor do ativador do plasminogênio e quimerina.</p>	<p>Uma revisão sistemática foi realizada com conteúdo das bases: ISI web of Science, Scopus e PubMed sem limitação de tempo e linguagem até fevereiro de 2019.</p>	<p>Oitenta e cinco estudos elegíveis foram inseridos para análise quantitativa. Nossa meta-análise revelou que a adiponectina circulante aumentou significativamente após a cirurgia bariátrica; enquanto a leptina, PAI-1 e chemerina diminuiu. No entanto, a visfatina sérica e resistina permaneceram inalteradas.</p>	<p>A cirurgia bariátrica tem um efeito benéfico sobre várias adipocinas, incluindo redução da leptina, chemerina e PAI-1 e aumento da adiponectina, mas não tem efeito sobre a resistina e visfatina. No entanto, esses resultados devem ser interpretados com cautela, especialmente para adipocinas com menos estudos elegíveis para análise quantitativa.</p>
<p><i>Syn NL, Cummings DE, Wang LZ, et.al.</i></p> <p><i>The Lancet; 397: 1830–41, mar2021</i></p>	<p>Investigar os resultados de sobrevida em longo prazo de pacientes gravemente obesos que fizeram cirurgia metabólica-bariátrica com os cuidados convencionais.</p>	<p>Meta-análise a partir de estudos prospectivos controlados e estudos de coorte combinados de alta qualidade. Pesquisamos PubMed, Scopus e MEDLINE (via Ovid) para ensaios clínicos randomizados, estudos prospectivos controlados e estudos de coorte combinados comparando todas as causas de mortalidade após cirurgia metabólica-bariátrica versus tratamento não cirúrgico da obesidade publicado entre o início e 3 de fevereiro de 2021. Foi pesquisado a literatura cinzenta, revisando bibliografias dos estudos incluídos, bem como artigos de revisão.</p>	<p>Entre 1470 artigos identificados, 16 estudos de coorte combinados e um ensaio clínico prospectivo foram incluídos na análise. 7712 mortes ocorreram durante 1,2 milhões de pacientes-ano. Na população geral consistindo de 174 772 participantes, a cirurgia metabólica-bariátrica foi associada a uma redução na taxa de risco de morte de 49,2 e expectativa de vida mediana foi 6,1 anos a mais do que o cuidado usual. Nas análises de subgrupo, ambos os indivíduos com ou sem diabetes que se submetem à cirurgia bariátrica metabólica teve taxas mais baixas de mortalidade por todas as causas, mas o efeito do tratamento foi consideravelmente maior para aqueles com diabetes. A expectativa de vida média foi de 9,3 anos a mais para pacientes com diabetes no grupo de cirurgia do que no grupo não cirúrgico, enquanto o ganho de expectativa de vida foi de 5,1 anos para pacientes sem diabetes. Os números necessários para tratar para prevenir uma morte adicional ao longo de um período de 10 anos foram 8,4 para adultos com diabetes e 29,8 para quem não tem diabetes.</p>	<p>Entre adultos com obesidade, a cirurgia metabólica-bariátrica está associada a taxas de mortalidade por todas as causas substancialmente mais baixas e maior expectativa de vida do que o manejo usual da obesidade. Os benefícios de sobrevivência são muito mais pronunciados para pessoas com diabetes pré-existente do que para aqueles sem.</p>

DISCUSSÃO

As diretrizes da sociedade brasileira de diabetes (SBD, 2019-2020) afirmou que estudos randomizados e controlados têm demonstrado que as cirurgias bariátricas/metabólicas se associam a melhora do DM2⁹. Rubio-Almanza M *et al.*, 2019 em uma metanálise de 20 estudo e 1105 pacientes com objetivo de investigar se a cirurgia metabólica é eficaz na resolução do diabetes em pacientes com IMC <30 kg/m², concluiu que a cirurgia metabólica pode ser eficaz na remissão do diabetes tipo 2 em pacientes com IMC <30 kg / m², mas que são necessários mais estudos randomizados em longo prazo²⁴.

Mingrone G *et al.*, 2021 em seu estudo randomizado acompanhou 72 pessoas por 10 anos comparando técnicas cirúrgicas e tratamento convencional mostrando que apesar do tratamento convencional ter melhor controle glicêmico os pacientes em tratamento cirúrgico tinham diminuição na hemoglobina glicada, Homa IR, aumento do HDL, melhora na qualidade de vida e redução de 53,3% no uso de medicações²⁵.

Syn NL *et al.*, 2021 investigou a sobrevida em longo prazo de pacientes obesos que fizeram cirurgia metabólica-bariátrica com os cuidados convencionais em uma metanálise de 1470 artigos com uma população de 174 772 participantes concluindo que a cirurgia metabólica-bariátrica está associada a taxas de mortalidade mais baixas e maior expectativa de vida do que tratamento convencional e que pacientes diabéticos podem se beneficiar mais²⁶.

Xiang AH *et al.*, 2018 fez uma comparação com 88 pessoas obesas em que foi feito banda gástrica e uso de metformina (1:1) por 2 anos que resultou em perda de peso de 10,7kg no grupo banda e apenas 1,7kg no grupo metformina nos 6 primeiros meses e após houve estabilização, além disso, houve melhora de 45% da sensibilidade à insulina no grupo banda e 25% no grupo metformina, além de manter normoglicemia em 25% e 15% respectivamente,

concluindo que os dois métodos tiveram efeitos semelhantes para preservar células betas apesar de maior perda de peso no grupo banda ²⁷.

Em relação à comparação de técnicas cirúrgicas estudos mostram que independente da técnica utilizada os resultados são significativos e benéficos para o paciente portador de diabetes tipo 2, não foram encontrados estudos em que comprovem que uma técnica é mais eficaz que a outra, sendo necessário mais estudos nesta área. Hofsø D *et al.*, 2019 propôs um estudo randomizado triplo cego em que concluiu que Bypass gástrico é superior à gastrectomia vertical para remissão do diabetes tipo 2 após 1 ano do procedimento, mesmo encontrando efeitos benéficos semelhante na função das células β em ambos ²⁸.

Evidências sugerem que a resistência à insulina mediada pela grelina pode ocorrer independentemente da secreção de GH, Benvenuto D *et al.*, 2017 investigou os efeitos metabólicos da grelina logo após o bypass gástrico em Y-de-Roux (RYGB) e concluiu que a grelina pode ser restaurada logo após o RYGB, antes de uma perda de peso significativa e que mais estudos são necessários para elucidar completamente o papel da grelina nas alterações metabólicas que ocorrem na obesidade e após o BGYR ²⁹.

Von Loeffelholz C *et al.*, 2018, fez um estudo prospectivo, ensaio clínico randomizado com 20 indivíduos com obesidade mórbida que foram submetidos a derivação biliopancreática com troca duodenal (BPD) ou derivação gástrica em Y de Roux (RYGB) e relacionou o peptídeo anorexigênico pro-neurotensina à sensibilidade à insulina desses pacientes após cirurgia e concluiu que a pro-neurotensina se correlaciona positivamente com a sensibilidade à insulina de forma única após a perda de peso induzida por cirurgia metabólica em humanos e que BDP leva a um aumento mais forte no peptídeo anorexígeno em comparação com RYGB ³⁰.

Askarpour M *et al.*, 2020, em uma revisão sistemática com 85 artigos investigou as consequências da cirurgia bariátrica nas adipocinas circulantes, ou seja, adiponectina, leptina,

visfatina, resistina, inibidor do ativador do plasminogênio e quimerina e concluiu que a cirurgia bariátrica tem um efeito benéfico sobre várias adipocinas, incluindo redução da leptina, chemerina e inibidor do ativador do plasminogênio 1 (PAI-1) e aumento da adiponectina, mas não tem efeito sobre a resistina e visfatina, apesar de que esses resultados devem ser interpretados com cautela, especialmente para adipocinas com menos estudos elegíveis para análise quantitativa ³¹.

A terapia nutricional é de extrema importância no tratamento de diabetes e que deve ser controlada a quantidade de carboidratos consumidos por esses pacientes, a SBD, 2019-2020 trouxe que uma boa alimentação trás benefícios e grande impacto na redução da hemoglobina glicada em pacientes diabéticos entre 3 e 6 meses ⁹. Xu C et al. 2020, investigou em um estudo randomizado 19 pacientes pós-bariátricos se dietas hiperproteicas são mais eficazes do que dietas hipoproteicas reduzindo esteatose hepática concluindo que dietas hiperproteicas reduz com maior eficácia a gordura hepática ³².

Tricò D *et al*, 2021, comparou em ensaio clínico randomizado a eficácia de uma dieta mediterrânea balanceada com uma dieta *low carb* na perda de peso e homeostase da glicose em pacientes em pré-operatório de cirurgia bariátrica e mostrou que a perda de peso entre os 2 grupos foi de 5%, sendo 58% maior no grupo com baixo teor de carboidratos do que no grupo Mediterrâneo, concluindo que uma dieta pobre em carboidratos é uma abordagem de curto prazo bem-sucedida para perda de peso em pacientes com obesidade mórbida e uma alternativa viável à dieta mediterrânea por seus benefícios glicometabólicos, incluindo melhorias na resistência à insulina, depuração da insulina e função das células β ³³.

CONCLUSÃO

A cirurgia metabólica-bariátrica traz benefícios superiores ao tratamento convencional para pacientes obesos e diabéticos, independente da técnica cirúrgica. Este procedimento tem

efeitos benéficos sobre a regulação hormonal melhorando a resistência a insulina e na função das células beta, se torna ainda mais eficaz quando é acrescido de uma alimentação saudável e regular, além da melhora na expectativa e remissão do diabetes, mais estudos são necessários com maior número de amostra e em longo prazo para elucidar estes fatores.

REFERÊNCIAS

- 1 World Health Organization. Obesity and overweight [Internet]. 2018 fev. 16 [acesso em 2021 nov. 07]. Disponível em: www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight 07/11/2021
- 2 Garrido AB, Gama-Rodrigues JJ, Waitzberg DL. Obesidade mórbida: tratamento cirúrgico. In: Waitzberg DL. Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica. São Paulo: Atheneu, 2000; 1041-1047.
- 3 Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2015–2016. NCHS data brief, no 288. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. **NCHS Data Brief** [Internet]. 2017;(288):1–8. Available from: <https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db288.pdf>
- 4 Brasil. Ministério da Saúde. Vigitel Brasil 2016: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2016. Brasília: Ministério da Saúde; 2017. [acesso em 2021 nov. 07]. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017>.
- 5 Mehta SR et al. 需要引用的霍奇金第二肿瘤 **New England Journal**. N Engl J Med. 2015;687–96.

- 6 Narbro K, Ph D, Sjöström CD, Ph D, Sullivan M, Ph D, et al. Lifestyle, Diabetes, and Cardiovascular Risk Factors 10 Years after Bariatric Surgery. **New England Journal**. 2004;2683–93.
- 7 Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of life lost due to obesity. **J Am Med Assoc**. 2003;289(2):187–93.
- 8 SBD 2014-2015. Diretrizes brasileiras de diabetes. Cirurgia bariátrica em pacientes diabéticos; 242-247.
- 9 SBD 2019-2020. Diretrizes brasileiras de diabetes.
- 10 Rosen CJ, Ingelfinger JR. Bariatric Surgery and Restoration of Insulin Sensitivity — It's Weight Loss. **N Engl J Med**. 2020;383(8):777–8.
- 11 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 - Executive Summary. **Endocr Pract**. 2019;25(12):1346–59.
- 12 International diabetes federation - <https://idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes.html> acesso em 07 DEZ 2021.
- 13 Yoshino M, Kayser BD, Yoshino J, Stein RI, Reeds D, Eagon JC, et al. Effects of Diet versus Gastric Bypass on Metabolic Function in Diabetes. **N Engl J Med**. 2020;383(8):721–32.
- 14 Klein S, Gastaldelli A, Yki-Järvinen H, Scherer PE. Why does obesity cause diabetes? **Cell Metab**. 2022;34(1):11–20.

- 15 International diabetes federation - <https://www.idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html> acesso em 07 DEZ 2021.
- 16 International diabetes federation – <http://diabetesatlas.org> 2015 acesso em 07 DEZ 2021-12-07.
- 17 Lipscombe LL, Hux JE. Trends in diabetes prevalence, incidence, and mortality in Ontario, Canada 1995-2005: a population-based study. **Lancet**. 2007;369(9563):750–6.
- 18 Hornick T, Aron DC. Managing diabetes in the elderly: Go easy, individualize. **Cleve Clin J Med**. 2008;75(1):70–8.
- 19 Aminian A, Nissen SE. Success (but unfinished) story of metabolic surgery. **Diabetes Care**. 2020;43(6):1175–7.
- 20 Buchwald H. The evolution of metabolic/bariatric surgery. **Obes Surg**. 2014;24(8):1126–35.
- 21 Pareek M, Schauer PR, Kaplan LM, Leiter LA, Rubino F, Bhatt DL. Metabolic Surgery: Weight Loss, Diabetes, and Beyond. **J Am Coll Cardiol**. 2018;71(6):670–87.
- 22 Chen X, Zhang J, Zhou Z. Targeting Islets: Metabolic Surgery Is More than a Bariatric Surgery. **Obes Surg**. 2019;29(9):3001–9.
- 23 Rubino F, Cohen R V., Mingrone G, le Roux CW, Mechanick JI, Arterburn DE, et al. Bariatric and metabolic surgery during and after the COVID-19 pandemic: DSS recommendations for management of surgical candidates and postoperative patients and prioritisation of access to surgery. **Lancet Diabetes Endocrinol**. 2020;8(7):640–8.
- 24 Rubio-Almanza M, Hervás-Marín D, Cámara-Gómez R, Caudet-Esteban J, Merino-Torres JF. Does Metabolic Surgery Lead to Diabetes Remission in Patients with BMI < 30 kg/m²? a Meta-analysis. **Obes Surg**. 2019;29(4):1105–16.
- 25 Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Capristo E, et al. Metabolic surgery versus conventional medical therapy in patients with type 2 diabetes: 10-

year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. **Lancet** [Internet]. 2021;397(10271):293–304. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32649-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32649-0).

26 Syn NL, Cummings DE, Wang LZ, Lin DJ, Zhao JJ, Loh M, et al. Association of metabolic–bariatric surgery with long-term survival in adults with and without diabetes: a one-stage meta-analysis of matched cohort and prospective controlled studies with 174 772 participants. **Lancet** [Internet]. 2021;397(10287):1830–41. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00591-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00591-2).

27 Xiang AH, Trigo E, Martinez M, Katkhouda N, Beale E, Wang X, et al. Impact of gastric banding versus metformin on B-cell function in adults with impaired glucose tolerance or mild type 2 diabetes. **Diabetes Care**. 2018;41(12):2544–51.

28 Hofsø D, Fatima F, Borgeraas H, Birkeland KI, Gulseth HL, Hertel JK, et al. Gastric bypass versus sleeve gastrectomy in patients with type 2 diabetes (Oseberg): a single-centre, triple-blind, randomised controlled trial. **Lancet Diabetes Endocrinol**. 2019;7(12):912–24.

29 Benvenuto D, Giovannetti M, Ciccozzi A, Spoto S, Angeletti S, Ciccozzi M. Accepted Article Accepted Article Accepted Article Accepted Article. **J Med Virol** [Internet]. 2020;(ii):0–3. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.25688>.

30 Von Loeffelholz C, Gissey LC, Schumann T, Henke C, Kurzbach A, Struck J, et al. The anorexigenic peptide neurotensin relates to insulin sensitivity in obese patients after BPD or RYGB metabolic surgery. **Int J Obes** [Internet]. 2018;42(12):2057–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41366-018-0084-3>.

31 Askarpour M, Alizadeh S, Hadi A, Symonds ME, Miraghajani M, Sheikhi A, et al. Effect of Bariatric Surgery on the Circulating Level of Adiponectin, Chemerin, Plasminogen Activator Inhibitor-1, Leptin, Resistin, and Visfatin: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Horm Metab Res**. 2020;52(4):207–15.

- 32 Xu C, Markova M, Seebeck N, Loft A, Hornemann S, Gantert T, et al. High-protein diet more effectively reduces hepatic fat than low-protein diet despite lower autophagy and FGF21 levels. **Liver Int.** 2020;40(12):2982–97.
- 33 Tricò D, Moriconi D, Berta R, Baldi S, Quinones-Galvan A, Guiducci L, et al. Effects of low-carbohydrate versus mediterranean diets on weight loss, glucose metabolism, insulin kinetics and β -cell function in morbidly obese individuals. **Nutrients.** 2021;13(4).