

# O PAPEL DA GASTRECTOMIA VERTICAL NO CONTROLE DO DIABETE MELITO TIPO 2

*The role of the sleeve gastrectomy and the management of type 2 diabetes*

Táise FUCHS<sup>1</sup>, Marcelo LOUREIRO<sup>1</sup>; Gabriela Heloise BOTH<sup>2</sup>; Heloise Helena SKRABA<sup>2</sup>; Thaís Andrade COSTA-CASAGRANDE<sup>1</sup>

Trabalho realizado Departamento de Pós-Graduação em Biotecnologia Industrial, e <sup>2</sup>Departamento de Biomedicina, Universidade Positivo, Curitiba, PR, Brasil.

**DESCRITORES** - Obesidade. Diabete melito tipo 2. Síndrome metabólica. Cirurgia bariátrica. Gastrectomia.

## Correspondência:

Táise Fuchs  
E-mail: taisefuchs@hotmail.com

Fonte de financiamento: não há  
Conflito de interesse: não há

Recebido para publicação: 06/06/2017  
Aceito para publicação: 21/09/2017

**HEADINGS** - Obesity. Diabetes Mellitus, type 2. Metabolic syndrome. Bariatric surgery. Gastrectomy.

**RESUMO - Racional:** Nos últimos anos a cirurgia bariátrica vem promovendo a perda de peso e melhora do controle glicêmico em pacientes obesos por meio de diversas técnicas, entre elas a gastrectomia vertical. **Objetivo:** Apresentar e atualizar as diferentes formas da ação da gastrectomia vertical, tanto no tratamento da obesidade quanto no diabete, abordando seu potencial efeito na fisiologia gastrointestinal, assim como os benefícios obtidos por meio desta manipulação. **Método:** Foi realizada revisão de literatura utilizando artigos selecionados na base de dados Pubmed, por meio dos descritores: obesity, type 2 diabetes e sleeve gastrectomy. **Resultados:** Dados publicados demonstraram que a perda de peso em curto prazo tende a ser maior nos pacientes submetidos à gastrectomia vertical quando comparada ao desvio gástrico em Y-de-Roux. Em relação ao controle glicêmico, a técnica apresentou remissão da taxa de diabete em até 60% após um ano. Após três anos, entretanto, diferença na taxa de remissão entre o grupo cirúrgico e clínico não foram evidenciadas, questionando a durabilidade da técnica em longo prazo. **Conclusão:** Apesar de apresentar bons resultados no tratamento da obesidade e co-morbidades, resultados conflitantes reforçam a necessidade de mais estudos para demonstrar a eficiência da gastrectomia vertical, assim como para compreender sua ação sobre os mecanismos moleculares envolvidos na doença.

**ABSTRACT - Background:** Currently, bariatric surgery has promoted weight loss and improved glycemic control in obese patients through different techniques, including vertical sleeve gastrectomy. **Aim:** Present and update the different vertical sleeve gastrectomy ways of action, both in the treatment of obesity and diabetes, approaching its potential effect on gastrointestinal physiology, as well as the benefits achieved by this manipulation. **Methods:** Pubmed database search was used crossing the headings: obesity, type 2 diabetes and sleeve gastrectomy. **Results:** Published data have shown that short-term weight loss tends to be higher in patients undergoing vertical sleeve gastrectomy compared to Roux-en-Y gastric bypass. In relation to glycemic control, the procedure demonstrated remission of diabetes in up to 60% after one year of surgery. After three years, however, differences in remission rate between surgical and clinical group was not observed, questioning the durability of the technical in a long-term. **Conclusion:** Despite showing good results, both in the weight loss and co-morbidities, conflicting results reinforce the need for more studies to prove the efficiency of the vertical sleeve gastrectomy as well as to understand its action about the molecular mechanisms involved in the disease.

## INTRODUÇÃO

A prevalência da obesidade vem alcançando proporções epidêmicas atualmente, sendo responsável pela morte de mais de três milhões de pessoas em 2010. Como agravante, ao contrário de outros riscos globais, como a desnutrição infantil e o tabaco, os índices da obesidade não estão diminuindo ao redor do mundo. Pelo contrário, as últimas três décadas têm sido de crescimento constante, envolvendo também crianças<sup>20</sup>.

O efeito da obesidade no organismo é muito debatido, estando especialmente relacionado ao diabete melito tipo 2 (DM2). O número de pessoas acometidas por ele vem aumentando em virtude do envelhecimento da população, porém 90% dos pacientes que manifestam essa condição apresentam também excesso de peso, indicando que a obesidade possui grande influencia na patogênese da afecção. Estima-se que cerca de 592 milhões de pessoas apresentarão DM2 no ano de 2030, com prevalência principalmente em países em desenvolvimento<sup>16</sup>.

Estimativas nacionais demonstram que em 2022, cerca de dois terços dos adultos residentes nas capitais estarão acima do peso, enquanto um quarto estará obeso. Já em relação ao DM2, cerca de 11,6 milhões de brasileiros são portadores da doença. Os custos diretos do diabete variam entre 2,5% e 15% do orçamento anual de saúde de um país, o que oscila em cerca de 3,9 bilhões de dólares no Brasil<sup>18</sup>.

Devido aos números alarmantes, a Organização Mundial da Saúde introduziu como meta, a estabilização desse quadro até 2025, exigindo para tanto, o monitoramento de mudanças na prevalência da obesidade em todo o mundo. Apesar de a atitude demonstrar

compromisso com a saúde pública, ações mais concentradas e pesquisas avaliando a efetividade das intervenções em relação à doença são necessárias para a melhora do quadro global<sup>7,24</sup>.

Nos últimos anos, a cirurgia bariátrica vem promovendo a melhora do controle glicêmico em longo prazo em pacientes obesos por meio de diversas técnicas, entre elas o desvio gástrico laparoscópico em Y-de-Roux, a gastrectomia laparoscópica com desvio biliopancreático e mais recentemente a gastrectomia vertical (GV)<sup>7</sup>. A compreensão dos mecanismos responsáveis pelo efeito anti-diabetogênico de todas estas técnicas, em especial a da GV, entretanto, ainda está sob investigação.

Esta revisão objetiva explorar o efeito da GV sob o controle metabólico do paciente com DM2.

## MÉTODOS

A revisão de literatura foi realizada utilizando artigos selecionados predominantemente nos últimos dez anos na base de dados Pubmed, por meio dos descritores; obesity, type 2 diabetes e sleeve gastrectomy.

## RESULTADOS

### Obesidade e síndrome metabólica

Embora haja poucas dúvidas de que a ingestão de alimentos ricos em gordura, combinados com atividade física diminuída e predisposição genética são importantes causadores do excesso de peso, a mudança do fenótipo em curto período de tempo sugere que fatores ambientais ou epigenéticos também contribuem para a epidemia da obesidade, agravando a situação. Dados atuais demonstram que o aumento de peso possa ter suas origens já no útero materno, como resultado de alterações no epigenoma. Filhos de mães expostas à fome durante os dois primeiros trimestres de gestação, bebês de baixo peso com crescimento rápido e obesidade pré-maternal ou ganho de peso excessivo durante a gravidez são fatores associados a um aumento da obesidade e síndrome metabólica na vida adulta<sup>14</sup>.

A síndrome metabólica trata-se de um conjunto de alterações metabólicas ocasionada pela obesidade e ligada ao desenvolvimento de várias doenças, entre elas o DM2. A principal anormalidade associada à síndrome é a resistência à insulina nos tecidos periféricos, ou seja, uma baixa resposta aos níveis circulantes de insulina<sup>23</sup>.

As primeiras descrições dessa síndrome ocorreram há sete décadas, porém somente em 2001 foram desenvolvidos critérios para seu diagnóstico. Um indivíduo apresenta síndrome metabólica quando possui no mínimo três dos seguintes fatores: obesidade abdominal, aumento dos níveis plasmáticos de triglicerídeos, diminuição de lipoproteína de alta densidade, hipertensão arterial e resistência à insulina. Em 2004 a Federação Internacional de Diabetes definiu diferentes limiares de obesidade de acordo com grupo étnico envolvido e tornou a obesidade requisito obrigatório para diagnóstico da síndrome<sup>1</sup>.

A obesidade está associada à importante resposta inflamatória e disfunção, principalmente do tecido adiposo visceral, uma vez que indivíduos com distribuição de gordura periférica apresentam menor risco de desenvolver síndrome metabólica<sup>2</sup>.

O tecido adiposo é um órgão endócrino responsável pela secreção de diversos tipos de substâncias, entre elas citocinas denominadas de adipocinas, que apresentam várias funções, entre elas, regulação do apetite, secreção de insulina, distribuição de gordura e pressão arterial. As adipocinas também contribuem para a adipogênese, migração de células imunes e metabolismo dos adipócitos, além de apresentarem função sistêmica, atuando em órgãos como o cérebro, fígado, músculo, vasos, coração e pâncreas<sup>2</sup>.

Indivíduos obesos possuem disfunção do tecido adiposo, caracterizada por processo inflamatório que altera a secreção de adipocinas para padrão diabetogênico, aterogênico e pró-inflamatório. A principal causa dessa inflamação ainda não foi totalmente compreendida; porém, acredita-se que a supernutrição e o acúmulo de lipídios levem ao estresse do retículo endoplasmático liso por conta da perturbação do metabolismo energético, o que resulta em apoptose celular<sup>2</sup>.

O processo inflamatório induz o aumento local e sistêmico de citocinas pró-inflamatórias que culminam na resistência a insulina e redução da adiponectina. Macrófagos infiltrados no tecido adiposo possuem papel fundamental neste processo, sendo responsáveis por alterar os mecanismos de sensibilidade à insulina em diferentes tecidos, além de contribuir para o desenvolvimento de aterosclerose. O aumento do número de macrófagos no tecido adiposo também está relacionado ao aumento de adipocinas inflamatórias que, além de atuarem no mecanismo de resistência a insulina, contribuem para lesão hepática<sup>9</sup>.

Outros mecanismos propostos para compreensão do vínculo entre obesidade e sua principal co-morbidade, a resistência à insulina, englobam deposição ectópica de gordura, principalmente no fígado, o que promove sequelas metabólicas; disfunção mitocondrial que compromete a função das células  $\beta$  e inflamação de determinadas áreas do cérebro que alteram a regulação da homeostase energética<sup>5</sup>.

### Obesidade e cirurgia metabólica

Como a perda de peso promove a melhora das comorbidades associadas à obesidade, inclusive o DM2, a redução do peso corporal deve fazer parte do tratamento da doença. A forma mais utilizada para controle do diabetes associado à obesidade é a terapia clínica, o que consiste de dieta e fármacos que auxiliam na perda de peso. Em longo prazo, no entanto, essa terapêutica tem demonstrado ser ineficaz<sup>8,26</sup>. Além disso, este tratamento apresenta pouca efetividade em obesos mórbidos<sup>5</sup>.

Quando a intervenção clínica para o controle de peso é ineficaz, a cirurgia bariátrica deve ser considerada opção de tratamento para pacientes obesos mórbidos ou quando há outras co-morbidades envolvidas, inclusive o DM2<sup>30</sup>.

As diferentes técnicas bariátricas, conforme promovem a perda de peso, possibilitam em geral o controle sobre a glicemia. Buchwald et al.<sup>6</sup> demonstraram que mais de 75% dos pacientes que passaram por algum tipo de cirurgia bariátrica apresentaram resolução completa do diabetes. Dos pacientes restantes, 85% apresentaram melhora considerável.

Em trabalho multicêntrico prospectivo, os efeitos da cirurgia bariátrica em pacientes obesos comparando com indivíduos submetidos ao tratamento clínico foram avaliados. Pacientes do grupo cirúrgico apresentaram 16,1% de perda de peso corporal em 10 anos de avaliação, enquanto um pequeno aumento de peso ocorreu no grupo clínico. Além disso, diminuição substancial da glicemia foi detectada em pacientes cirúrgicos, enquanto o contrário ocorreu no grupo controle<sup>29</sup>.

Uma explicação lógica para reversão do quadro de DM2 seria a perda de peso maciça decorrente da operação. Eliminando a obesidade, eliminam-se também as co-morbidades<sup>26</sup>. Porém, conforme já bem evidenciado, tanto em estudos experimentais quanto em observações clínicas, a perda de peso não é mais considerada o único fator para a melhora do DM2<sup>13,17,27</sup>.

### Gastrectomia vertical e diabetes melito tipo 2

Após a alimentação, o processo de digestão e absorção de nutrientes promove o aumento da secreção de peptídeos sintetizados por células enteroendócrinas, denominados de incretinas, que ativam circuitos neurais, atuando em órgãos distantes, entre eles o fígado, tecido muscular, tecido adiposo e pâncreas, com intuito de promover de forma eficiente o armazenamento de energia. Essas substâncias são capazes de modular a resposta das células das ilhotas pancreáticas,

aumentando a secreção de insulina e diminuindo a do glucagon<sup>26</sup>.

As principais incretinas produzidas pelo trato gastrointestinal são o peptídeo semelhante ao glucagon (GLP-1) e o polipeptídeo insulinotrópico dependente de glicose (GIP). Ambos regulam o metabolismo da glicose, aumentando a secreção de insulina, promovendo o crescimento das células  $\beta$  por ação anti-apoptótica e melhorando a ação desse hormônio<sup>15</sup>.

A resolução do DM2 após cirurgia bariátrica tem sido imputada diretamente às mudanças que ocorrem nos hormônios intestinais, apontando a anatomia gastrointestinal como mediador primário do controle cirúrgico dessa doença. O rearranjo dessa anatomia promove a elevação concomitante de insulina e adiponectina na medida em que ocorre a diminuição da gordura<sup>27</sup>.

A explicação da resolução do DM2 após cirurgia bariátrica é dada atualmente por meio de algumas hipóteses, entre elas a teoria da anti-incretina. Nessa hipótese, supõe-se que exista um mecanismo de contra-regulação ou equilíbrio, denominado de sistema anti-incretina, responsável por diminuir a secreção de insulina, assim como a sua ação, e reduzir o crescimento das células  $\beta$ . Uma mudança que promova o aumento das anti-incretinas causaria resistência insulínica e diminuição da secreção dessa proteína. Assim, a produção alterada dessas anti-incretinas, o que pode ocorrer em operações bariátricas, levaria à instabilidade do sistema, melhorando ou normalizando essa doença<sup>26</sup>.

Uma hipótese alternativa envolve a entrega acelerada de nutrientes ingeridos não absorvidos para o intestino distal, o que aumentaria a secreção de GLP-1<sup>4,27</sup>. Embora o mecanismo para este efeito ainda não seja conhecido, pode estar relacionado diretamente com a mudança no fluxo de nutrientes, independente de qualquer efeito sobre a secreção de conhecidos e hipotéticos hormônios intestinais. Outras hipóteses sugerem que a termogênese induzida por dieta ou o aumento nos níveis de ácidos biliares e ainda alterações no microbioma intestinal podem interferir também nos aspectos metabólicos da obesidade<sup>19,25</sup>.

O ambiente hormonal é alterado de forma diferente de acordo com a técnica cirúrgica utilizada. Dessa forma, dependendo do procedimento escolhido, distintos mecanismos de ação podem ser acionados, levando à diferentes modificações no metabolismo da glicose e no diabetes<sup>26</sup>.

GV foi inicialmente descrita como um primeiro passo de operação bariátrica seguida pela derivação biliopancreática em obesos mórbidos<sup>15</sup>. Atualmente esta operação vem se popularizando no tratamento da obesidade, por promover não só a perda de peso significativa, mas também a melhora do DM2 e outras co-morbidades<sup>17,34</sup>.

A perda de peso em curto prazo tende a ser maior nos pacientes submetidos à GV<sup>3</sup>, porém dados em longo prazo ainda são escassos para avaliar sua eficácia<sup>21</sup>. Sjöström et al.<sup>30</sup> relataram efeito importante desta técnica na prevenção da doença cardiovascular e no controle glicêmico. A taxa de resolução do DM2 um ano após a operação foi tão eficiente nos pacientes submetidos à GV quanto a dos pacientes submetidos ao desvio gástrico<sup>12</sup>. Medicamentos tanto para hipertensão, quanto para o DM2 foram reduzidas ou suprimidas do paciente, logo após o procedimento cirúrgico, antes mesmo da alta hospitalar<sup>31</sup>. O mesmo resultado foi obtido em estudo de Ching et al.<sup>11</sup> com taxa de remissão de 60% para DM2.

Comparando as técnicas de GV e o desvio gástrico, Wang et al.<sup>32</sup> não observaram diferença no controle glicêmico dos pacientes operados, porém associaram ao segundo benefício cardiovascular maior. Os estudos utilizados nessa metanálise, no entanto, acompanharam os pacientes somente em curto prazo. Cho et al.<sup>12</sup> também não observaram diferença entre as taxas de remissão do DM2 em ambas as técnicas, porém poucos estudos desta metanálise acompanharam os pacientes em longo prazo. Já Yang et al.<sup>33</sup> demonstraram controle diabético dos pacientes submetidos à GV tanto em curto prazo, quanto sua manutenção em médio prazo.

Schauer et al.<sup>28</sup>, entretanto, avaliando a ação da GV sobre o DM2 após três anos de operados, questionaram a durabilidade da técnica sobre o controle glicêmico, pois a taxa de remissão do diabetes caiu de 37% no primeiro ano para 24% em três anos, não diferindo do grupo clínico. Ensaios clínicos randomizados, no entanto, são escassos nessa área e, da mesma forma que na perda de peso, há poucos estudos em longo prazo avaliando a eficácia da GV sobre o DM2<sup>21</sup>.

A compreensão do mecanismo de remissão do DM2 após a GV também é muito limitada, embora as pesquisas na área metabólica tenham avançado de forma considerável<sup>13</sup>. De maneira geral, a perda de peso e a melhora do controle glicêmico após a GV vêm sendo explicadas por meio de outra teoria, denominada de hipótese gástrica, que defende as alterações na secreção de fatores gástricos desencadeada pela manipulação direta do estômago como responsável pela rápida restauração de insulina e o aumento da sensibilidade a esta. O principal peptídeo envolvido nessa situação é a grelina produzida pelo fundo gástrico, tecido excisado durante a GV<sup>22,33</sup>.

A grelina é conhecida principalmente por promover o aumento de apetite em humanos e roedores. Sua diminuição parece acelerar o esvaziamento gástrico e trânsito intestinal pela entrega rápida de nutrientes para o duodeno e intestino grosso, influenciando hormônios intestinais como o GLP-1, peptídeo YY, GIP e a leptina<sup>34</sup>. Também há evidências de que a grelina tenha função tanto em célula  $\beta$  quanto no peso corporal<sup>15</sup>.

Apesar disso, camundongos alterados geneticamente para não produzirem grelina, continuam apresentando perda de peso e controle glicêmico após a realização da GV<sup>10</sup>, o que pode indicar que a diminuição da grelina não é um fator crítico na remissão do DM2<sup>13</sup> e que a explicação para o mecanismo de resolução ou melhora do DM2 pela GV ainda está longe de ser completamente elucidada.

## CONCLUSÃO

A perda de peso e a resolução das co-morbidades associadas à obesidade que levam ao aumento da mortalidade e diminuição da qualidade de vida são argumentos convincentes para a utilização da cirurgia bariátrica. Apesar de demonstrar bons resultados, tanto na perda de peso quanto na melhora das co-morbidades, dados conflitantes reforçam a necessidade de mais estudos visando não só a comprovação da eficiência da técnica de gastrectomia como o entendimento dos mecanismos moleculares atuantes tanto na obesidade quanto no DM2, principalmente em longo prazo.

## REFERÊNCIAS

1. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome - a new world-wide definition. A consensus statement from the international diabetes federation. *Diabet Med* 2006; 23(5): 469-480.
2. Bluher M. Do adipokines link obesity to its related metabolic and cardiovascular diseases? *Clin Lipidol* 2010; 5(1): 95-107.
3. Boido A, Ceriani V, Cetta F, Lombardi F, Pontiroli AE. Bariatric surgery and prevention of cardiovascular events and mortality in morbid obesity: mechanisms of action and choice of surgery. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015; 25(5):437-443.
4. Borges MC, Terra GA, Takeuti TD, Ribeiro BM, Silva AA, Terra-Jr JA, Rodrigues-Jr V, Crema E. Immunological evaluation of patients with type 2 diabetes mellitus submitted to metabolic surgery. *ABCD Arq Bras Cir Dig* 2015; 28(4): 266-269.
5. Bournat JC, Brown CW. Mitochondrial dysfunction in obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010; 17(5): 446-452.
6. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrenbach K, Schoelles K. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004; 292(14): 1724-1728.
7. Buchwald H, Oien DM. Metabolic/bariatric surgery worldwide 2011. *Obes Surg* 2013; 23(4): 427-436.

8. Campos J, Ramos A, Szego T, Zilberstein B, Feitosa H, Cohen R. The role of metabolic surgery for patients with obesity grade I and clinically uncontrolled type 2 diabetes. *ABCD Arq Bras Cir Dig* 2016; DOI: /10.1590/0102-67202016nahead0001.
9. Canello R, Tordjiman J, Poitou C, Guilhem G, Bouillot JL, Hugol D, Coussieu C, Basdevant A, Bar Hen A, Bedossa P, Guerre-Millo M, Clément K. Increased infiltration of macrophages in omental adipose tissue is associated with marked hepatic lesions in morbid human obesity. *Diabetes* 2006; 55(6): 1554-1561.
10. Chambers AP, Kirchner H, Wilson-Perez HE, Willency JA, Hale JE, Gaylinn BD, Thorner MO, Pfluger PT, Gutierrez JA, Tschöp MH, Sandoval DA, Seeley RJ. The effects of vertical sleeve gastrectomy in rodents are ghrelin independent. *Gastroenterology* 2013; 144(1): 50-52.e5.
11. Ching SS, Cheng AKS, Kong LWC, Lomanto D, So JBY, Shabbir A. Early outcomes of laparoscopic sleeve gastrectomy in a multiethnic Asian cohort. *Surg Obes Relat Dis* 2016; 12(2): 330-337.
12. Cho JM, Kim HJ, Menzo EL, Park S, Szomstein S, Rosenthal RJ. Effect of sleeve gastrectomy on type 2 diabetes as an alternative treatment modality to Roux-en-Y gastric bypass: systematic review and meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis* 2015; 11(6): 1273-1280.
13. Cho YM. A gut feeling to cure diabetes: potential mechanisms of diabetes remission after bariatric surgery. *Diabetes Metab J* 2014; 38(6): 406-415.
14. Desai M, Jellyman JK, Ross MG. Epigenomics, gestational programming and risk of metabolic syndrome. *Int J Obes* 2015; 39(4): 633-641.
15. Drucker DJ. The role of gut hormones in glucose homeostasis. *J Clin Invest* 2007; 117(1): 24-32.
16. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 103(2): 137-49.
17. Hoogerboord MH, Wiebe S, Klassen D, Ransom T, Lawlor D, Ellsmere J. Laparoscopic sleeve gastrectomy: perioperative outcomes, weight loss and impact on type 2 diabetes mellitus over 2 years. *Can J Surg* 2014; 57(2): 101-105.
18. Brazil. IDF - International Diabetes Federation. <http://www.idf.org/membership/saca/brazil> (acessado em 28 de julho de 2015).
19. Li JV, Ashrafian H, Bueter M, Kinross J, Sands C, le Roux CW. Metabolic surgery profoundly influences gut microbial-host metabolic cross-talk. *Gut* 2011; 60(9): 1214-1223.
20. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014; 384(9945): 766-781.
21. O'Brien PE. Controversies in bariatric surgery. *Br J Surg* 2015; 102(6): 611-618.
22. Oliveira LF, Tisott CG, Silvano DM, Campos CMM, Nascimento RR. Glycemic behavior in 48 hours postoperative period of patients with type 2 diabetes mellitus and non diabetic submitted to bariatric surgery. *ABCD Arq Bras Cir Dig* 2015; 28(suppl.1): 26-30.
23. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 2011; 11(2): 85-97.
24. Ouza MDG, Vilar L, Andrade CB, Albuquerque RO, Cordeiro LHO, Campos JM, Ferraz AAB. Prevalência de obesidade e síndrome metabólica em frequentadores de um parque. *ABCD Arq Bras Cir Dig* 2015; 28(suppl.1): 31-35.
25. Pournaras DJ, le Roux CW. Are bile acids the new gut hormones? Lessons from weight loss surgery models. *Endocrinology* 2013; 154(7): 2255-2256.
26. Rubino F. Is type 2 diabetes an operable intestinal disease? A provocative yet reasonable hypothesis. *Diabetes care* 2008; 31(2): S290-296.
27. Rubino F, Marescaux J. Effect of duodenal-jejunal exclusion in a non-obese animal model of type 2 diabetes: a new perspective for an old disease. *Ann Surg* 2004; 239(1): 1-11.
28. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Brethauer SA, Navaneethan SD, Aminian A, Pothier CE, Kim ESH, Nissen SE, Kashyap SR. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes-3-year outcomes. *N Engl J Med* 2014; 370(21): 2002-2013.
29. Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, Torqerson J, Bouchard C, Carlsson B, Dahlgren S, Larsson B, Narbro K, Sjöström CD, Sullivan M, Wedel H. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004; 351(26): 2683-2693.
30. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, Sjöström CD, Karason K, Wedel H, Ahlin S, Anveden A, Benqtsson C, Berqmark G, Bouchard C, Carlsson B, Dahlgren S, Karlsson J, Lindroos AK, Lönröth H, Narbro K, Näslund I, Olbers T, Svensson PA, Carlsson LM. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA* 2012; 307(1): 56-65.
31. Tritsch AM, Bland CM, Hatzigeorgiou C, Sweeney LB, Phillips M. A retrospective review of the medical management of hypertension and diabetes mellitus following sleeve gastrectomy. *Obes Surg* 2015; 25(4): 642-647.
32. Wang MC, Guo XH, Zhang YW, Zhang YL, Zhang HH, Zhang YC. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass versus sleeve gastrectomy for obese patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Surg* 2015; 81(2): 166-171.
33. Yang J, Wang C, Cao G, Yang W, Yu S, Zhai H, Pan Y. Long-term effects of laparoscopic sleeve gastrectomy versus Roux-en-Y gastric bypass for the treatment of Chinese type 2 diabetes mellitus patients with body mass index 28-35 kg/m<sup>2</sup>. *BMC Surg* 2015; 15:88.
34. Youssef A, Emmanuel J, Karra E, Millet Q, Elkalaawy M, Jenkinson AD, Hashemi M, Adamo M, Finer N, Fiennes AG, Withers DJ, Batterham RL. Differential effects of laparoscopic sleeve gastrectomy and laparoscopic gastric bypass on appetite, circulating acyl-ghrelin, peptide yy3-36 and active glp-1 levels in non-diabetic humans. *Obes Surg* 2014; 24(2): 241-252.