



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

CARLOTA DAS NEVES MEDEIROS PACHECO

EFEITOS DAS HORMONAS DO APETITE NA GASTRECTOMIA SLEEVE

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE CIRURGIA GERAL

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROFESSOR DOUTOR JOSÉ GUILHERME TRALHÃO
DR ANDRÉ LÁZARO

ABRIL/2022

EFEITOS DAS HORMONAS DO APETITE NA GASTRECTOMIA SLEEVE **GUT HORMONES AND THEIR EFFECTS IN SLEEVE GASTRECTOMY**

Artigo de revisão

Carlota das Neves Medeiros Pacheco¹

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal.

Correio eletrónico: carlota_pacheco@hotmail.com

André Lázaro²

²Assistente Convidado da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra,
Assistente Hospitalar Graduado de Cirurgia Geral do Centro Hospitalar e Universitário de
Coimbra

José Guilherme Tralhão³

³Professor Catedrático da Faculdade Medicina da Universidade de Coimbra,
Assistente Graduado Sénior de Cirurgia Geral do Centro Hospitalar e Universitário de
Coimbra

Coimbra, abril de 2022

Índice

Resumo	5
Abstract	6
Palavras-chave/Keywords	6
Lista de abreviaturas	7
Introdução	8
Metodologia	12
Resultados	14
Secreção das hormonas do apetite após a GS	14
Grelina.....	14
<i>Glucagon-like-peptide 1</i>	15
Péptido Tirosina-Tirosina.....	18
Evolução da DMT2 e controlo glicémico após a GS	19
Efeito da GS na regulação do apetite	23
Evolução da perda de peso após a GS	23
Gastrectomia Sleeve Versus Bypass Gástrico em Y de Roux	26
Discussão	28
Conclusão	38
Agradecimentos	39
Referências bibliográficas	40

Resumo

A obesidade é uma condição extremamente prevalente na população mundial associada a uma importante morbimortalidade. De modo a evitar ou atrasar a sua evolução e consequentemente complicações, em casos mais severos, deve-se proceder à cirurgia bariátrica como terapêutica de eleição. Atualmente, destaca-se a gastrectomia *sleeve*, técnica cirúrgica mais comumente realizada. Esta opção terapêutica é a mais eficaz no tratamento da obesidade e complicações a longo prazo, ao promover uma maior e sustentada perda de peso. Como efeito da cirurgia verificam-se alterações significativas na homeostasia da glicose e até mesmo em alguns casos uma remissão da diabetes *mellitus*. Torna-se, então essencial compreender os mecanismos que são responsáveis por estas alterações metabólicas após a cirurgia bariátrica. Embora estes não sejam totalmente elucidativos, sabe-se que existem inúmeras hormonas gastrointestinais, nomeadamente a grelina, o *glucagon-like peptide 1* e o péptido tirosina-tirosina, que têm sido sugeridas como importantes mediadores das alterações metabólicas no pós-operatório, a nível da regulação do apetite, da perda de peso e até da homeostasia da glicose. Torna-se fulcral evidenciar as alterações das concentrações destas 3 hormonas resultantes da realização da gastrectomia *sleeve*, e assim esclarecer o papel e o impacto destas nos efeitos metabólicos pós-operatórios e consequentemente na eficácia da cirurgia.

Nesta revisão conclui-se que, após a realização da gastrectomia, ocorre uma diminuição dos níveis séricos em jejum e pós-prandiais de grelina e um aumento dos níveis pós-prandiais do *glucagon-like peptide 1* e do péptido tirosina-tirosina, de forma significativa, contribuindo assim para o sucesso da gastrectomia *sleeve*.

Abstract

Obesity is an extremely prevalent condition worldwide and is associated with significant morbidity and mortality. In order to avoid or delay its evolution and consequent complications, in more severe cases, bariatric surgery should be performed as primary therapy. Currently, *Sleeve Gastrectomy* stands out as the most commonly performed surgical technique. This therapeutic option is the most effective in the treatment of obesity and chronic complications, by promoting greater and sustained weight-loss. Also, there are significant changes in glucose homeostasis and even in some cases a remission of diabetes mellitus. It is therefore essential to understand the mechanisms that are responsible for these metabolic changes after bariatric surgery. Although these are not fully elucidative, it is known that there are numerous gastrointestinal hormones, namely ghrelin, glucagon-like peptide 1 and peptide tyrosine-tyrosine, which have been suggested as important mediators of metabolic changes in the postoperative period, in terms of appetite regulation, weight loss and even glucose homeostasis. In this review, highlighting the changes in the concentrations of these 3 hormones resulting from sleeve gastrectomy surgery is of paramount importance and thus, clarifying the role and impact of these hormones on the postoperative metabolic effects and consequently on the effectiveness of surgery.

This review concludes that, after surgery, there is a significant decrease in fasting and postprandial ghrelin levels and a significant increase in postprandial levels of glucagon-like peptide 1 and peptide tyrosine-tyrosine, thus contributing to the success of sleeve gastrectomy.

Palavras-chave/Keywords

“Sleeve Gastrectomy”, “Ghrelin”, “PYY”, “GLP-1”.

Lista de abreviaturas

IMC – Índice de massa corporal

Kg - Quilogramas

DMT2 – Diabetes *mellitus* tipo 2

HTA – Hipertensão arterial

SAOS – Síndrome de apneia obstrutiva do sono

PP – Perda de peso

RYGB - *Bypass gástrico em Y de Roux*

GS – Gastrectomia *sleeve*

ID – Intestino delgado

GI – Gastrointestinal/Gastrointestinais

GL – Grelina

GLP-1 – *Glucagon-like peptide-1*

PYY – Péptido Tirosina-Tirosina

Pós-op – Pós-operatório

Pré-op – Pré-operatório

p – *p value*

HOMA-IR – Índice de resistência à insulina

PTGO – Prova de tolerância à glicose oral

HbA1C – Hemoglobina glicolisada

EWL – Excesso de peso perdido

Introdução

A obesidade é uma doença extremamente prevalente a nível mundial, estimando-se que atinga 13% da população global,¹ com grande impacto a nível da morbilidade e mortalidade.² Esta é definida como um índice de massa corporal (IMC) igual ou superior a 30 quilogramas (Kg)/m², sendo considerada, atualmente, uma verdadeira epidemia mundial e um exigente desafio a nível da saúde pública,³ afetando aproximadamente 650 milhões de pessoas.⁴ Prevê-se que, de acordo com o ritmo atual de progressão global da obesidade, em 2030, existirão mais de 1 bilião de pessoas com obesidade,³ levando ao aumento consequente das suas complicações como a diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2), hipertensão arterial (HTA), dislipidemia, síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS),⁵ doença cardiovascular e musculoesquelética e até certos tipos de neoplasias.⁴

Quanto às opções terapêuticas disponíveis, quando comparada com o tratamento não cirúrgico, que inclui a modificação do estilo de vida, farmacoterapia e terapia endoscópica, a cirurgia bariátrica corresponde à terapêutica mais eficaz no tratamento e controlo da obesidade,¹ bem como das suas complicações.⁶⁻⁹ É indicada especialmente em doentes com obesidade mórbida (IMC \geq 40 Kg/m²),⁶ já que a modificação do estilo de vida e a farmacoterapia não são suficientes para atingir a perda de peso (PP) adequada e a sua manutenção a longo prazo, nem capazes de melhorar e reverter totalmente as complicações associadas.⁴ A farmacoterapia atualmente disponível, em combinação com as mudanças no estilo de vida, pode apenas ajudar a atingir uma perda de peso adicional de 2,6 a 8,8%.⁴

Hoje em dia, são realizadas aproximadamente 685 mil cirurgias por ano, a nível mundial,⁴ sendo o *bypass* gástrico em *Y de Roux* (RYGB), a gastrectomia *sleeve* (GS) e a gastroplastia com banda os procedimentos mais utilizados, por apresentarem uma maior e mais sustentada PP.^{3,4,10} A cirurgia bariátrica é então considerada a terapêutica mais eficaz no controlo da obesidade mórbida,⁹ com melhores resultados no que diz respeito à PP a longo prazo, ao perfil cardiovascular e à qualidade de vida.^{4,11}

O RYGB foi considerado, durante muitos anos, como o *gold-standard* da cirurgia bariátrica.^{2,8,11-15} Todavia, atualmente, a GS é a cirurgia mais comumente realizada,^{1,15,16} sendo indicada como o tratamento definitivo em indivíduos com IMC igual ou superior a 40 kg/m² ou igual ou superior a 35 kg/m² associado a comorbilidades relacionadas com a obesidade e ainda em doentes com uma obesidade moderada (IMC entre 30 e 35 kg/m²) com síndrome metabólica.¹⁷

A GS é uma cirurgia predominantemente restritiva responsável pela diminuição aproximadamente de 80% do volume gástrico,^{1,3} resultante da ressecção longitudinal¹⁶ do

fundo e corpo do estômago,¹⁷ com formação de uma estrutura tubular ao longo da pequena curvatura.¹⁸ Apesar disto, ao contrário de outras cirurgias restritivas, como a gastroplastia com banda, a GS permite diminuir o tempo de esvaziamento gástrico^{12,18,19} e acelerar o trânsito intestinal,^{12,20} resultando na passagem mais rápida de nutrientes para o duodeno e intestino delgado (ID)¹² após a remoção do fundo e corpo do estômago.¹⁷ No entanto, o maior impacto parece estar relacionado com os seus efeitos na secreção de hormonas gastrointestinais (GI) que por sua vez podem influenciar fatores como a motilidade GI, regulação do apetite, controlo do metabolismo da glicose e PP.¹ Esta cirurgia é responsável por reduzir de forma acentuada os níveis em jejum e pós-prandiais de grelina (GL), uma vez que o fundo gástrico onde se encontram as suas células produtoras, é ressecado.^{12,17,21} É ainda responsável por induzir de forma inesperada alterações a nível das hormonas anorexigénicas distais, já que não existe uma manipulação direta a nível intestinal durante a GS.^{5,14} Assim, ao contrário de estudos mais antigos que caracterizam a GS como um procedimento cirúrgico meramente restritivo,² hoje em dia, é considerada uma cirurgia metabólica, tendo em conta os seus múltiplos efeitos.^{3,21}

Comparativamente ao RYGB, a eficácia na PP e na melhoria do metabolismo da glicose são equiparáveis,^{14,16,19,22} embora a GS seja mais fácil de executar¹³ e apresente um melhor perfil de segurança,²³ com menor número de complicações^{8,13,19} e menor taxa de mortalidade,¹⁹ sendo por isso atualmente o procedimento bariátrico de escolha para a maioria dos doentes com obesidade.²³

Quanto aos mecanismos de PP decorrente da realização de uma cirurgia bariátrica, previamente considerava-se que esta se devia, sobretudo, a mecanismos como a restrição de ingestão e a diminuição da absorção de nutrientes.²⁴ Não obstante, atualmente, sabe-se que a cirurgia bariátrica se acompanha também, de efeitos metabólicos consideráveis, tais como alterações na regulação do apetite, do gasto energético e da sensibilidade à insulina, sendo considerados a pedra angular do sucesso da cirurgia bariátrica e da eficácia a longo prazo,⁶ embora os mecanismos subjacentes não sejam ainda totalmente elucidativos.^{3,10,24} Pensa-se que parte destes sejam decorrentes da alteração dos perfis de secreção de certas hormonas, especialmente GI.^{3,10,24} Até ao momento, já foram identificadas mais de vinte hormonas responsáveis por mecanismos neuro-hormonais de regulação do apetite e saciedade, cuja alteração na secreção das mesmas é considerada crucial para a PP e efeitos metabólicos benéficos após a cirurgia bariátrica,²⁴ sendo por isso, o eixo hormonal entero-hipotalâmico, um componente indiscutível no controlo do apetite e no resultado do tratamento cirúrgico da obesidade.²⁴

Torna-se então importante determinar o papel destas hormonas nos doentes após GS.¹ Das hormonas do apetite, destacam-se: a grelina, o *glucagon-like-peptide-1* (GLP-1) e o péptido

Tirosina-Tirosina (PYY). Estas são hormonas amplamente estudadas, no que concerne aos efeitos metabólicos da cirurgia bariátrica, incluindo a GS.²³

A GL é uma hormona orexigénica,^{4,8} secretada pelas células PD-1 presentes nas glândulas oxínticas no fundo gástrico¹ e pelo ID,⁴ capaz de regular o apetite, a saciedade pós-prandial e a regulação energética.¹ Esta hormona é responsável pela sensação de fome, estimulando o apetite^{1,3,4,10} e, conseqüentemente, promovendo a ingestão de alimentos.^{4,15} Reduz ainda a sensibilidade à insulina, em indivíduos não obesos^{4,15} e aumenta o esvaziamento gástrico e trânsito intestinal.¹⁰ Na antecipação de uma refeição as suas concentrações plasmáticas aumentam,^{3,4,12,15} sendo suprimidas no período pós-prandial.^{1,3,4,12,15}

O GLP-1 trata-se de uma incretina produzida pelas células L intestinais, presentes no íleo distal e cólon,^{1,4,12} que promove a saciedade ao diminuir o apetite.^{3,10,15} Atrasa o esvaziamento gástrico e diminui a motilidade gastrointestinal, contribuindo assim para uma sensação de saciedade.^{9,10} Aumenta ainda a secreção³ e a sensibilidade à insulina ao estimular as células β pancreáticas^{3,10,11} e diminui a secreção de glucagon, contribuindo para a diminuição da glicémia.¹

O péptido Tirosina-Tirosina também conhecido por *peptide YY*, é uma hormona intestinal secretada conjuntamente com o GLP-1 pelas células L em resposta à ingestão alimentar, estimulando a saciedade.^{3,4} Também reduz o esvaziamento gástrico,^{1,3,10} diminui a motilidade gastrointestinal^{9,10} e potencia a sensibilidade à insulina.^{4,15} O GLP-1 e PYY são, então, considerados hormonas anorexigénicas.⁷

Embora, já seja conhecido o papel destas hormonas nos mecanismos e controlo da obesidade, há uma necessidade crescente de compreender a interação e influência das mesmas nos doentes com obesidade após a realização da cirurgia bariátrica.¹

Estudos revelam que a maioria dos indivíduos submetidos a GS, apresentam no pós-operatório alterações na secreção destas hormonas do apetite, nomeadamente o aumento dos níveis pós-prandiais de GLP-1 e PYY (hormonas da saciedade)⁴ e a redução dos níveis em jejum e pós-prandiais de grelina,^{3,8} após a remoção do fundo gástrico na GS, promovendo a supressão do apetite e o aumento da sensibilidade à insulina⁸ conduzindo a uma PP e controlo metabólico eficazes no pós-operatório.

Adicionalmente, a melhoria do controlo glicémico e até mesmo a remissão da DMT2 têm sido constatadas após a GS desde o pós-operatório (pós-op) imediato,⁴ sendo similar ao RYGB,¹⁴ devido a múltiplos mecanismos não totalmente conhecidos.^{14,25} Pensa-se que esta melhoria no metabolismo da glicose se deva não só à PP alcançada na GS mas também do aumento da secreção de insulina e sensibilidade à mesma⁴ decorrente da alteração da secreção das hormonas GI, nomeadamente da GL, GLP-1 e PYY após a cirurgia.^{2,25} Destas hormonas,

destaca-se o GLP-1 que é considerado o principal responsável pelo melhor controlo glicémico e remissão da DMT2^{2,25} já que corresponde a uma incretina com ação insulínogénica/insulínótropica,^{9,10} que incrementa a função das células β pancreáticas e consequentemente a secreção de insulina.²⁵ Sabe-se ainda que a própria PP decorrente da GS permite atrasar ou prevenir o aparecimento da DMT2 em doentes com intolerância à glicose prévia como também melhorar o controlo glicémico em doentes diabéticos submetidos a GS.¹¹

No entanto, tendo em conta que a GS é uma cirurgia relativamente recente, quando comparada ao RYGB, os dados acerca dos seus efeitos metabólicos e a perda e manutenção do peso a longo prazo são ainda limitados.^{12,20,26}

Deste modo, este estudo de revisão bibliográfica tem como principal objetivo compreender as alterações que a GS proporciona a nível das hormonas do apetite, nomeadamente, da GL, GLP-1 e PYY, através da avaliação da evolução dos seus níveis séricos, interpretando o impacto que estas alterações têm na perda e manutenção do peso, no controlo glicémico e na regulação do apetite e de modo a determinar a eficácia e sucesso da GS.

Torna-se então essencial interpretar a complexa interação entre a GS e as alterações dos níveis séricos das hormonas do apetite, de modo a compreender o papel exato destas hormonas no doente que foi submetido a terapêutica cirúrgica bariátrica apurando assim o seu sucesso.

Metodologia

Estratégia de pesquisa

Esta revisão de literatura teve como suporte bibliográfico artigos que foram pesquisados nas bases de dados da *PubMed* e *Web of Science*, no dia 7 de outubro de 2021, com as seguintes palavras-chave: *sleeve gastrectomy*, *ghrelin*, *GLP-1* e *PYY*.

Critérios inclusão

Neste trabalho de revisão foram incluídos ensaios clínicos, meta-análises e revisões sistemáticas; publicados entre 2009 e 2021; escritos na língua inglesa; sobre doentes com idade superior a 18 anos e IMC > 40 kg/m² ou > 35 kg/m² associado a pelo menos uma comorbidade relacionada com a obesidade.

Critérios exclusão

Os critérios de exclusão compreendem *case reports*, uma data de publicação inferior a 2009; artigos escritos em língua não inglesa; estudos em animais; e doentes com idade inferior a 18 anos e com IMC < 35 kg/m² sem nenhuma comorbidade.

Deste modo, foram encontrados inicialmente 84 artigos, tendo em conta as palavras-chave, e avaliados 68 artigos pós a eliminação de duplicados de ambas as bases de dados. No entanto, após a aplicação de critérios de inclusão e exclusão e análise dos respetivos títulos e resumos, foram excluídos 50 artigos. Os restantes (18) foram então utilizados na íntegra como fonte bibliográfica para a conceção deste trabalho. Para além disso, foi utilizada bibliografia adicional com 21 artigos referenciados nos artigos previamente selecionados, dada a sua importância para a discussão do tema em causa (**Fig. 1**).

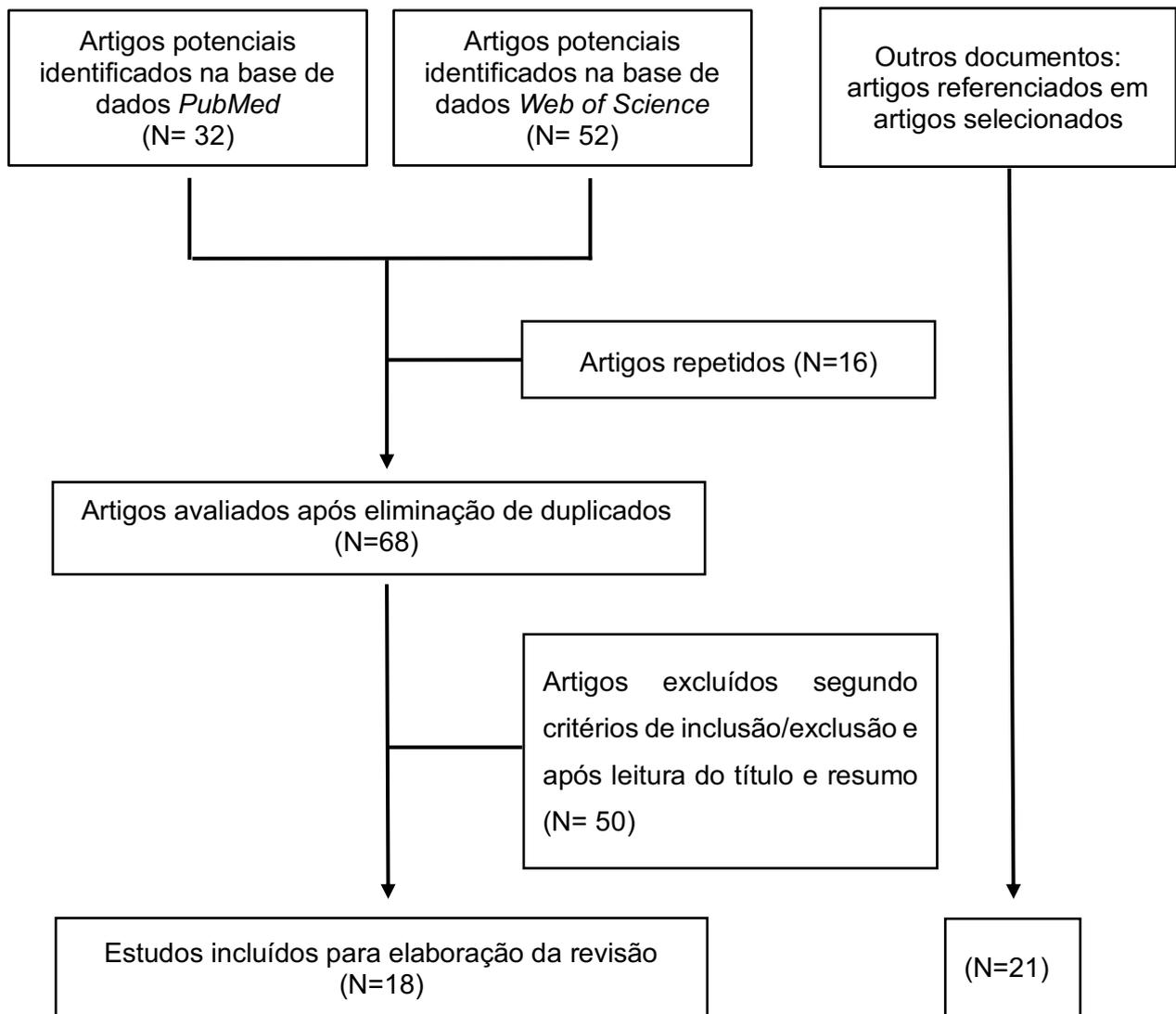


Figura 1 - Fluxograma representativo da metodologia realizada neste artigo de revisão.

Resultados

Secreção das hormonas do apetite após a GS

Grelina

Relativamente aos níveis séricos de GL no pós-op da GS, existem alterações estatisticamente significativas.^{11–13,15,19,21,27–29} De acordo com os dados recolhidos e analisados de diferentes estudos, e que se encontram representados na **Tabela 1**, podemos observar que o valor sérico em jejum de grelina no pré-operatório (pré-op) diminuiu de forma significativa e persistente ao longo dos vários meses no primeiro ano de *follow-up*.^{11–13,15,19,21,27–29} No entanto, embora tenha ocorrido um aumento dos níveis de GL dos 6 aos 12 meses num dos estudos, a medição foi também realizada posteriormente, verificando-se uma diminuição de 107,78 para 90,95 pg/mL desde os 12 aos 18 meses.²¹

Adicionalmente, um estudo avaliou também a evolução dos níveis séricos de GL a longo-prazo, nomeadamente nos primeiros 5 anos após a GS.³⁰ Constatou-se uma diminuição considerável dos seus valores no pós-op que de seguida estabilizaram, sendo que no pré-op o valor era de 593 pg/mL, comparativamente a 247 pg/mL nos primeiros 6 meses, 219 pg/mL no primeiro ano e 258 pg/mL ao fim de 5 anos.³⁰

Em relação à evolução dos níveis séricos pós-prandiais de GL após a realização da GS, de acordo com alguns dos estudos analisados, verificou-se um padrão de evolução semelhante aos valores de grelina em jejum, com uma diminuição considerável ao fim de 1 ano de pós-op,^{2,11–15,17,19,31,32} embora num deles a diminuição não tenha sido significativa aos 3 meses.¹² No entanto, Ramón J et al não identificaram uma alteração estatisticamente significativa no que diz respeito aos valores pós-prandiais de grelina no pós-op.¹¹

Para além disso, Bužga M et al relacionaram os valores séricos de grelina em jejum com a regulação do apetite no pós-op, não tendo sido identificada uma diferença significativa nos valores em jejum de GL entre o grupo de doentes que relataram uma diminuição de apetite comparativamente aos doentes que mantiveram o mesmo apetite no pós-op.²⁷

Tabela 1- Níveis séricos em jejum de grelina (em pg/mL) nos primeiros 12 meses em doentes submetidos a GS.9

Estudo e ano de publicação	Nº de doentes	Níveis séricos em jejum de grelina (pg/mL) nos primeiros 12 meses após a GS					
		Pré-op	1M**	3M	6M	12M	Conclusões
Arakawa R et al. (2020) ¹⁵	19	518,6 ± 35,2	NA*	NA*	230,8 ± 36,7	224,9 ± 43,5	↓ grelina após 12M ($p < 0,001$)
Kalinowski P et al. (2017) ²⁹	36	259,58 ± 15,89	119,31 ± 38,87	NA*	134,52 ± 56,78	140,61 ± 38,19	↓ grelina após 12M ($p < 0,001$)
Bužga M et al. (2017) ²¹	84	140,70 ± 106,36	NA*	69,43 ± 49,87	69,55 ± 48,55	107,78 ± 77,45	↓ grelina até 6M ($p < 0,001$)
Major P et al. (2015) ²⁴	12	384,63	NA*	NA*	NA*	105,59	↓ grelina após 12M ($p < 0,05$)
Bužga M et al. (2014) ²⁷	37	127,5 ± 96,9	NA*	NA*	62,6 ± 60,9	87,5 ± 59,1	↓ grelina após 12M ($p < 0,05$)
Tsoli M et al. (2013) ¹⁹	12	639 ± 189	442 ± 65	462 ± 53	NA*	467 ± 72	↓ grelina após 12M ($p < 0,05$)
Yousseif A et al (2013) ¹²	8 [^]	145 ± 14,9	110 ± 6,3	100 ± 65	NA*	NA*	↓ grelina após 3M ($p < 0,01$)
Peterli R et al. (2012) ¹³	11	451 ± 36	302 ± 18 (1 ^a S [#])	305 ± 22	NA*	363 ± 17	↓ grelina após 12M ($p < 0,001$) ⁺
Hady HR et al. (2012) ²⁸	100	491.49 ± 176.27	395.57 ± 58.76	380.01 ± 60.78	389.08 ± 33.01	NA*	↓ grelina após 6M ($p < 0,05$)
Rámon J et al. (2012) ¹¹	8	610,15	NA*	354,5	NA*	342	↓ grelina após 12M ($p = 0,001$)

*NA: não foi avaliado. **M: mês/meses. #S: semana.

⁺Os valores respetivos referem-se à concentração máxima de grelina durante a ingestão de uma refeição pré-definida.

[^]Neste grupo de doentes apenas se incluíam mulheres com obesidade não diabéticas.

Glucagon-like-peptide 1

No que concerne a evolução dos níveis em jejum de GLP-1 nos primeiros 12 meses após a GS (**Tabela 2**), vários estudos não demonstraram alterações significativas no pós-op da

GS,^{2,12,15,17,31} embora Tsoli M et al constataram uma diminuição considerável dos valores em jejum de GLP-1 aos 3 e 12 meses (*p value* < 0,05).¹⁹

Tabela 2- Valores em jejum de GLP-1 e PYY nos primeiros 12 meses em doentes submetidos a GS.

Estudo	Nº doentes	Níveis séricos em jejum de GLP-1 (pg/mL)*						Conclusões (p ^{***})
		Pré-op	1M**	3M	6M	12M		
Arakawa R et al. (2020) ¹⁵	19	62,97 ±10,22	NA*	NA*	59,68 ± 10,55	54,40 ± 10,22	↓ não significativa (p> 0,05)	
Tsoli M et al. (2013) ¹⁹	12	64 ± 38,2	70 ± 68,2	31,2 ± 20,5	NA*	24,5 ± 21,8	↓ significativa (p< 0,05)	
Yousseif A et al. (2013) ¹²	8	13,85 ±0,33	13,85 ±0,33	13,85 ±0,33	NA*	NA*	Alteração não significativa (p> 0,05)	
Ramón J et al. (2012) ¹¹	8	7,4	NA*	3,75	NA*	3,6	↓ mas p NA*	
Peterli R et al. (2009) ²	14	4,95 ± 3,96	4,29 ± 3,297 (1ª S#)	3,63 ± 1,32	NA*	NA*	↓ mas p NA*	
Estudo	Nº doentes	Níveis séricos em jejum de PYY (pg/mL) †						Conclusões (p ^{***})
		Pré-op	1M	3M	6M	12M		
Arakawa R et al. (2020) ¹⁵	19	81,1 ± 21,5	NA*	NA*	75,8 ± 21,5	75,0 ± 22,6	↓ não significativa (p> 0,05)	
Tsoli M et al. (2013) ¹⁹	12	98 ± 38,1	65 ± 20,1	74 ± 32,6	NA*	80 ± 21,2	↓ não significativa (p> 0,05)	
Yousseif A et al. (2013) ¹²	8	69,4 ± 12	74,2 ± 11,3	87,8 ± 10,7	NA*	NA*	Alteração não significativa (p> 0,05)	
Ramón J et al. (2012) ¹¹	8	61,25	NA*	47,4	NA*	64,2	↓ mas p NA*	
Peterli R et al. (2009) ²	14	115 ± 28	88 ± 30 (1ª S#)	97 ± 33	NA*	NA*	↓ mas p NA*	

*NA – não foi avaliado. **M: meses. #S: semana.

*** *p value* pós-op versus pré-op.

†Valores de GLP-1 em pM no estudo de Tsoli M et al¹⁹ e de PYY em pmol/L no estudo de Peterli R et al (2009)².

No entanto, relativamente aos valores pós-prandiais de GLP-1 no pós-op, de acordo com a **Tabela 3**, concluiu-se que existe uma evolução positiva com um aumento importante e sustentado dos níveis plasmáticos de GLP-1 ao fim de 1 ano de pós-op,^{2,11–13,15,17,19,25,31}

embora em dois estudos o aumento não se tenha mantido significativo ao fim de 1 ano.^{15,19} Ainda outro estudo com uma amostra de 12 doentes submetidos a GS não demonstrou uma alteração significativa.²⁴

Tabela 3- Valores pós-prandiais de GLP-1 e PYY em doentes submetidos a GS no primeiro ano.

Estudos	Nº doentes	Valor pós-prandial de GLP-1 (AUC pmol x min/L)					
		Pré-op	1M*	3M	6M	12M	Conclusões (p ^{***})
Arakawa R et al (2020) ¹⁵	19	1600 ± 200	NA*	NA*	2400 ± 200	1800 ± 200	↑ significativo aos 6M (p < 0,01) ⁺
Tsoli M et al (2013) ¹⁹	12	8667 ± 5092	22579 ± 13420	19126 ± 14626	NA*	14866 ± 13334	↑ significativo aos 3M (p < 0,05) ⁺
Yousseif A et al (2013) ¹²	8	933 ± 40	2804 ± 443	2255 ± 328	NA*	NA*	↑ significativo (p < 0,05)
Peterli R et al (2012) ¹³	11	297 ± 29	773 ± 140 (1ª S#)	998 ± 160	NA*	665 ± 125	↑ significativo (p < 0,01)
Peterli R et al (2009) ²	14	332,3 ± 51,9	725,7 ± 108,2 (1ª S#)	915,8 ± 121,2	NA*	NA*	↑ significativo (p < 0,001)
Estudos	Nº doentes	Valor pós-prandial de PYY (AUC pg x min/mL)					
		Pré-op	1M*	3M	6M	12M	Conclusões (p ^{***})
Arakawa R et al. (2020) ¹⁵	19	13100 ± 4600	NA*	NA*	24400 ± 4600	18800 ± 4900	↑ significativo aos 6M (p < 0,05) ⁺
Tsoli M et al. (2013) ¹⁹	12	12847 ± 3858	30505 ± 12193	25578 ± 15052	NA*	24928 ± 15387	↑ significativo aos 3M (p < 0,05) ⁺
Yousseif A et al. (2013) ¹²	8	18917 ± 2656	30771 ± 3528	30186 ± 4233	NA*	NA*	↑ significativo (p < 0,05)
Peterli R et al (2012) ¹³	11	23600 ± 1400	48700 ± 5900 (1ª S#)	35200 ± 3500	NA*	31700 ± 4000	↑ significativo aos 3M (p < 0,01) ⁺
Peterli R et al (2009) ²	14	22869 ± 1107	49267 ± 5373 (1ª S)	41520 ± 6625	NA*	NA*	↑ significativo (p < 0,001)

*NA: não foi avaliado. **M: meses. #S: semana.

*** p value pós-op versus pré-op

⁺aos 12 meses não se manteve estatisticamente significativo (p value > 0,05).

Péptido Tirosina-Tirosina

Relativamente aos níveis em jejum de PYY no pós-op, tal como se observou na evolução dos níveis em jejum de GLP-1, de acordo com a **Tabela 2**, os doentes não obtiveram alterações estatisticamente significativas.^{2,11,12,15,19} Alamuddin N et al demonstraram também que o valor de PYY em jejum não se alterou de forma considerável ao fim de 18 meses de *follow-up*.³¹

No entanto, ao contrário dos valores em jejum, os níveis pós-prandiais de PYY aumentaram de forma expressiva, de acordo com vários estudos,^{2,11-15,17,19,31} ainda que em três destes o aumento não se tenha mantido significativo ao fim de 1 ano^{13,15,19} (**Tabela 3**). Ainda outro estudo analisou a relação dos níveis de PYY com o ritmo da ingestão alimentar após a GS, tendo demonstrado um aumento importante dos níveis pós-prandiais de PYY tanto no grupo de *fast feeding* como *slow feeding*, comparativamente aos em jejum e no pré-op (*p value* < 0,05).³³

Por outro lado, dois estudos demonstraram que no pré-op da GS, os níveis pós-prandiais de GLP-1 e PYY não aumentaram de forma significativa após a refeição, sugerindo assim um defeito da resposta destas hormonas à ingestão alimentar prévio à GS.^{2,13} Nestes estudos, foi possível observar valores mais baixos de GLP-1 e PYY em jejum no pós-op e um aumento exagerado dos níveis pós-prandiais 1 semana após a GS, mantendo-se de forma menos acentuada ao fim de 3 e 12 meses de pós-op.^{2,13}

Tendo em conta que os valores supramencionados se referiam aos níveis séricos em jejum e pós-prandiais de grelina, GLP-1 e PYY separadamente, um outro estudo também relatou a evolução pós-prandial dos níveis plasmáticos das respetivas hormonas através da colheita de sangue após 12 horas de jejum noturno e 60 e 120 minutos após a ingestão de uma refeição pré-definida (com 447 quilocalorias: 60% hidratos de carbono; 21,7% proteína e 18,3% de lípidos).¹⁷ Assim, demonstrou-se uma diminuição estatisticamente significativa dos valores de GL tanto em jejum como pós-prandiais no pós-op. Em contraste, embora os níveis em jejum de GLP-1 e PYY não se tenham alterado de forma relevante, os valores pós-prandiais aos 60 e 120 minutos aumentaram significativamente ao fim de 6 e 12 meses após a GS.¹⁷

Relativamente aos efeitos da GS na secreção das hormonas GI, foi ainda analisada uma revisão sistemática, com 28 estudos com respetiva meta-análise, cujos resultados foram concordantes com os supracitados relativamente a alteração na secreção de GL, GLP-1 e PYY no pós-op.¹ No que diz respeito aos resultados, McCarty T et al demonstraram uma diminuição significativa dos níveis em jejum da GL, enquanto os valores pós-prandiais de GLP-1 e PYY aumentaram (*p value* < 0,001).¹

Evolução da DMT2 e controlo glicémico após a GS

A DMT2 é uma comorbilidade muito frequentemente associada à obesidade, sendo por isso, um parâmetro relevante a ser analisado aquando da recolha de dados sobre os efeitos metabólicos da GS. Na **Tabela 4 e 5**, estão presentes alguns estudos que avaliaram especificamente a evolução desta patologia e o seu controlo após a realização da GS.

Durante um período de 12 meses, foram medidos os valores de glicémia em jejum, tendo sido demonstrada uma diminuição significativa em todos os estudos apresentados na **Tabela 4**,^{15,19,21,27-29} exceto Peterli R et al, cujo *p value* do valor de glicémia em jejum aos 3 meses comparativamente ao valor no pré-op não foi avaliado, embora tenha ocorrido uma diminuição dos valores séricos.² Um dos estudos identificou também uma diminuição significativa dos valores pós-prandiais de glicémia.¹⁵

Tabela 4- Valores em jejum de glicémia (em mg/dL) nos primeiros 12 meses em doentes submetidos a GS.

Estudo	% doentes DMT2	Valores em jejum de glicose (em mg/dL)					
		Pré-op	1M**	3M	6M	12M	<i>p value</i>
Arakawa R et al. (2020) ¹⁵	NA*	102,4 ± 5,4	NA*	NA*	81,7 ± 5,4	81,0 ± 5,6	<0,001
Kalinowski P et al. (2017) ²⁹	33,3	111,71 ± 39,64	88,29 ± 16,22	NA*	84,68 ± 12,61	81,08 ± 12,61	< 0,05
Bužga M et al. (2017) ²¹	--	111,71 ± 45,05	NA*	97,29 ± 21,62	95,49 ± 16,23	93,69 ± 18,02	< 0,01
Bužga M et al. (2014) ²⁷	--	102,70 ± 18,02	NA*	NA*	95,49 ± 12,61	91,89 ± 14,41	< 0,01
Tsoli M et al. (2013) ¹⁹	100	143 ± 38,6	104 ± 15,5	96 ± 10	NA*	90 ± 9,4	< 0,05
Hady HR et al. (2012) ²⁸	39	147,7 ± 61,64*	103,87 ± 12,06	101,53 ± 10,5	98,42 ± 7,8	NA*	< 0,05
Peterli R et al. (2009) ²	21,4	113,51 ± 32,43	99,1 ± 34,23 (1ª S#)	97,29 ± 18,02	NA*	NA*	NA*

*NA: não foi avaliado. **M: mês/meses. #S: semana.

*No estudo de Hady HR et al, avaliou-se ainda ao fim de 7 dias o valor de glicose em jejum (112,79 mg/dL).

Tabela 5 – Evolução dos níveis em jejum de insulina ($\mu\text{U/mL}$) e HOMA-IR no primeiro ano após a GS.

Estudo	% doentes DMT2	Insulina em jejum ($\mu\text{U/mL}$)						HOMA IR					
		Pré-op	1M**	3M	6M	12M	P value	Pré-op	1M	3M	6M	12M	P value
Arakawa R et al. (2020) ¹⁵	NA*	17,0 ± 4,1	NA*	NA*	12,6 ± 4,1	8,5 ± 4,4	$p > 0,05$	4,5 ± 1,1	NA*	NA*	2,5 ± 1,1	1,7 ± 1,3	$p < 0,05$
Kalinowski P et al. (2017) ²⁹	33,3	22,65 ± 18,01	12,28 ± 5,57	NA*	10,93 ± 9,05	7,53 ± 3,41	$p < 0,05$	6,4 ± 4,9	2,9 ± 1,7	NA*	2,1 ± 2,5	1,6 ± 0,8	$p < 0,05$
Dimitriadis E et al. (2013) ¹⁷	--	11,02	NA*	NA*	8,5	6,6	$p > 0,05$	1,98	NA*	NA*	1,26	1,12	$p = 0,004$
Tsoli M et al. (2013) ¹⁹	100	41,3 ± 19,3	19,4 ± 9	12,1 ± 5	NA*	8,3 ± 3,6	$p < 0,05$	14,2 ± 6,1	4,9 ± 2,2	2,8 ± 1,1	NA*	1,9 ± 0,9	$p < 0,05$
Hady HR et al. (2012) ²⁸	39	42,9 ± 28,82	19,31 ± 16,24	16,69 ± 13,55	16,01 ± 8,41	NA*	$p < 0,05$	12,22 ± 13,4	4,02 ± 3,2	4,22 ± 3,48	3,52 ± 2,52	NA*	$p < 0,01$
Peterli R et al. (2009)	21,4	37,0 ± 26,1	23,9 ± 15,7 (1ªS#)	24,2 ± 17,3	NA*	NA*	NA*	9,1 ± 1,7	6,0 ± 1,4 (1ªS#)	4,0 ± 0,6	NA*	NA*	NA*

*NA: não foi avaliado. **M: mês/meses. #S: semana.

*No estudo de Hady HR et al, avaliou-se ainda ao fim de 7 dias o valor de insulina em jejum (21,4 mg/dL) e o HOMA-IR (5,11) ambos com uma diminuição significativa ($p < 0,05$).²⁸

Relativamente à sensibilidade à insulina, os valores de insulina em jejum (em $\mu\text{U/mL}$) e de índice de resistência à insulina (HOMA IR) (**Tabela 5**) apresentaram melhorias significativas, nomeadamente no primeiro mês de pós-op no qual ocorreu uma diminuição mais acentuada,^{2,19,28} sendo que os valores de insulina em jejum e de HOMA-IR eram elevados no pré-op. Para além disso, de acordo com Hady HR et al e Tsoi M et al, ao fim de 1 ano da GS, o pico de resposta à insulina modificou-se, sendo mais precoce após a ingestão alimentar, aos 30 minutos após a prova de tolerância à glicose oral (PTGO) comparativamente ao pré-op (120 minutos após a PTGO) e conseqüentemente com uma diminuição pós-prandial importante.^{19,28} No entanto, um dos estudos relatou que a diminuição de insulina em jejum não foi estatisticamente significativa ($p \text{ value} > 0,05$), embora tenha demonstrado uma melhoria considerável nos valores pós-prandiais de insulina aos 60 ($p \text{ value} = 0,04$) e 120 minutos ($p \text{ value} = 0,028$) após a ingestão de uma refeição pré-definida no *follow-up*.¹⁷

Ainda, a resistência à insulina diminuiu no pós-op, de acordo com os valores de HOMA-IR nos estudos representados na **Tabela 5**, demonstrando assim que no pós-op da GS existe uma melhoria importante na sensibilidade à insulina.

Também Peterli R et al mencionaram valores em jejum de insulina aumentados e um índice HOMA anormal previamente nos doentes submetidos a GS indicativo de uma resistência à insulina prévia à GS, a qual melhorou logo após 1 semana de pós-op, com uma diminuição considerável de ambos os parâmetros, demonstrando assim uma progressão rápida no controlo glicémico.²

Relativamente à remissão da DMT2 após a GS, alguns estudos determinaram a percentagem (%) de doentes que tinham entrado em remissão desta patologia ao fim de 5 anos. Num destes, houve uma remissão completa em 53,8% dos doentes diabéticos no primeiro ano e 20,0% no quinto ano de *follow-up*,²⁵ enquanto no outro estudo, a remissão da doença foi alcançada em 74% dos doentes após 1 ano.³²

Ainda dois estudos avaliaram a necessidade de terapêutica antidiabética em doentes submetidos a GS num período de 12 meses.^{8,32} Um deles concluiu que ao fim de 1 e 12 meses após a GS, a percentagem de doentes que não necessitava de tratamento antidiabético aumentou, sendo de 46,7% e 60% respetivamente, e que apenas 20% dos doentes necessitavam de terapêutica insulínica.⁸ Outro estudo demonstrou que no grupo de doentes com DMT2 submetidos a GS, de 15 destes que estavam sob terapêutica antidiabética, apenas 2 doentes mantiveram o tratamento ao fim de 12 meses, e de 3 doentes com terapêutica insulínica e ADO nenhum teve a necessidade de terapêutica ao fim de 12 meses, sendo que dos 19 doentes submetidos a GS, 17 apenas estavam sob dieta oral hipoglicídica.³²

Relativamente a fatores preditores da remissão da DMT2 e da melhoria do controlo glicémico no pós-op, identificaram-se vários parâmetros de prognóstico nos doentes submetidos a GS tais como os níveis pós-prandiais de GLP-1 no pré e pós-op e a duração da DMT2, controlo metabólico, terapêutica insulínica e sensibilidade das células β à glicose, prévios à GS. Dois estudos de Casajoana A et al demonstraram que tanto a evolução pós-prandial de GLP-1 no primeiro mês (AUC_{0-1})^{8,25} e ao fim de 12 meses (AUC_{0-12}),⁸ como uma duração prévia mais curta da DMT2,²⁵ correspondiam a fatores preditores, associando-se a uma maior probabilidade de remissão da doença, ao contrário dos valores séricos de GL e de PYY no pós-op que não se correlacionavam com a remissão.⁸ Adicionalmente um dos estudos revelou também que a terapêutica insulínica prévia à cirurgia correspondia a um fator preditor da remissão ao fim de 1 ano (**Fig. 2**).⁸

Assim, os doentes em remissão comparativamente aos que recaíram da doença aos 5 anos, apresentavam no pré-op uma duração mais curta da DMT2,²⁵ e um melhor controlo metabólico com um valor mais baixo de hemoglobina glicolisada (HbA1C).^{8,25} Os doentes que obtiveram uma remissão completa da DMT2 comparativamente aos doentes em remissão parcial ou sem remissão, apresentavam valores plasmáticos de HbA1C e de glicose inferiores no pré-op. Ao fim de 1 ano, a PP e o valor de GLP-1 (AUC_{0-1M} e AUC_{0-12M}) eram superiores e o valor de glicose e HbA1c inferiores nos remissores completos, sem alterações significativas nos valores de GL e PYY entre os 3 grupos de doentes.^{8,25} Ao fim de 5 anos, os remissores completos teriam um valor sérico de HbA1C e glicose inferiores.²⁵

Já Nannipieri M et al identificaram que nos doentes sem remissão, a duração da diabetes e os valores plasmáticos de glicose e de HbA1c eram superiores, enquanto a sensibilidade das células β à glicose era menor no pré-op para além de apresentarem também um pico de resposta de insulina à ingestão mais tardio.¹⁴ Já no pós-op, embora tenha ocorrido uma melhoria de todos os parâmetros metabólicos em ambos os grupos de doentes, existiu uma superioridade nos doentes em remissão, relativamente aos valores de glicose em jejum, sensibilidade à insulina e sensibilidade das células β à glicose.¹⁴ No que diz respeito à secreção das hormonas GI, o valor de GLP-1 em jejum era superior nos doentes em remissão no pré-op. Embora a alteração dos valores em jejum de grelina, GLP-1 e PYY e pós-prandiais de grelina e PYY no pós-op não tenham diferido entre os grupos, a resposta pós-prandial de GLP-1 (em AUC) induzida foi maior nos doentes em remissão no pós-op imediato (15 dias) e tardio (1 ano).¹⁴ Deste modo, neste estudo, a sensibilidade das células β à glicose e o aumento da resposta pós-prandial do GLP-1, ambos no pré-op, correspondiam aos fatores preditores da remissão da DMT2 ao fim de 1 ano,¹⁴ sendo que se demonstrou que a sensibilidade das células β à glicose se correlacionava de forma negativa com os valores de HbA1C e duração da diabetes e de forma positiva com a resposta pós-prandial do GLP-1,

enquanto que o aumento da sensibilidade à insulina apenas estava associado a uma resposta aumentada pós-prandial do PYY.¹⁴

Fatores preditores de remissão da DMT2 nos doentes submetidos a GS
Duração da DMT2 no pré-op
Controlo glicémico no pré-op
Terapêutica insulínica no pré-op
Sensibilidade das células β à glicose pré-op
Níveis pós-prandiais de GLP-1 no pré-op e \uparrow pós-op

Figura 2- Fatores preditores de remissão da DMT2 após a GS de acordo com diversos estudos.^{8,14,25}

Efeito da GS na regulação do apetite

Arakawa R et al relataram a evolução do apetite nos doentes após a GS, através da análise de um questionário com escala visual analógica, no qual os doentes tinham que avaliar a sensação de fome ou saciedade em jejum, e aos 30, 60, 90 e 120 minutos após a ingestão de uma refeição pré-definida.¹⁵ Relativamente aos dados obtidos, demonstrou-se uma diminuição significativa da fome (p value = 0,03) aos 6 meses de pós-op, embora não se tenha mantido significativa ao fim de 1 ano. Já na sensação de saciedade, observou-se um aumento considerável aos 6 meses (p value < 0,05) e que se manteve após 1 ano de *follow-up* (p value < 0,001).¹⁵

Tsoli M et al, demonstraram também, através de um questionário semelhante ao estudo anteriormente referido, que os doentes apresentavam uma maior saciedade ao fim de 1 ano (p value < 0,001) no pós-op.¹⁹ Comparativamente à evolução do apetite, este diminuiu significativamente ao fim de 1 ano (p value < 0,001), embora, alguns doentes tenham recuperado parcialmente o apetite, após 3 meses de pós-op.¹⁹

Ainda outro estudo verificou que 48,7% dos doentes apresentavam uma diminuição significativa do apetite (p value = 0,001) comparativamente a 48,6% que não apresentavam alterações no apetite. Por outro lado, o mesmo estudo relatou valores de GL, IMC e excesso de peso perdido (EWL) semelhantes entre ambos grupos ao fim de 12 meses.²⁷ Deste modo, foi descrita uma diminuição significativa do apetite no pós-op.²⁷

Evolução da perda de peso após a GS

Relativamente à PP, tendo em conta os dados recolhidos de diferentes estudos (representados na **Tabela 6**), constata-se que a PP no pós-op da GS foi estatisticamente significativa em relação ao pré-op (IMC e EWL)^{15,19,21,27-29}, embora o p value do EWL não tenha sido avaliado nos estudos de Kalinowski P et al e Bužga M et al.^{27,29}

Tabela 6- Dados acerca da evolução do IMC e PP em EWL% nos primeiros 12 meses após a GS.

Estudo e ano de publicação	Nº doentes	IMC (em Kg/m ²) após a GS						EWL perdido (%) após a GS				
		Pré-op	1M**	3M	6M	12M	P value*	1M	3M	6M	12M	P value*
Arakawa R et al. (2020) ¹⁵	19	45,6 ± 1,4	NA*	NA*	35,4 ± 1,4	33,3 ± 1,4	p < 0,001	NA*	NA*	21,9 ± 1,3	27,0 ± 1,3	p < 0,001
Kalinowski P et al. (2017) ²⁹	36	46,1 ± 5,9	41,1 ± 6,1	NA*	34,7 ± 5,2	32,8 ± 5,6	p < 0,001	24,1 ± 9,2	NA*	57,5 ± 15,0	67,8 ± 19,3	NA*
Bužga M et al. (2017) ²¹	84	43,7 ± 5,4	NA*	36,8 ± 5,6	34,1 ± 5,4	32,4 ± 5,6	p < 0,001	NA*	40,2 ± 16,8	55,0 ± 19,7	64,3 ± 28,4	p < 0,05
Bužga M et al. (2014) ²⁷	37	43,0 ± 4,9	NA*	NA*	33,3 ± 4,7	31,9 ± 5,0	p < 0,001	NA*	NA*	48,5 ± 15,6	55,2 ± 20,6	NA*
Tsoli M et al. (2013) ¹⁹	12	43,7 ± 2,1	39 ± 2	34,1 ± 2,1	NA*	27,9 ± 3,2	p < 0,05	22 ± 6,2	44,3 ± 7,1	NA*	75,0 ± 13,6	p < 0,05
Hady HR, et al. (2012) ²⁸	100	52,15 ± 8,5	45,81 ± 7,71	42,72 ± 6,86	37,98 ± 4,97	NA*	p < 0,000 01	22,04 ± 3,95	32,5 ± 4,73	48,98 ± 6,58	NA*	p < 0,000 01

* NA: não foi avaliado. **M: mês/meses.

**p value entre valor pós-op e pré-op.

+ No estudo de Hady HR et al, avaliou-se ainda ao fim de 7 dias o IMC (48,23 ± 8,16 Kg/m²) com uma diminuição não significativa (p > 0,05) e o EWL (13,57 ± 2,92%) com uma diminuição significativa (p < 0,05).²⁸

Para além disso, embora tenha ocorrido uma PP significativa, o IMC ao fim de 12 meses mantinha-se superior a 30 Kg/m² (**Tabela 6**), exceto no estudo de Tsoli M et al, cujo valor era de aproximadamente de 27,9 Kg/m² ao fim de 1 ano.¹⁹ Para além disso, um dos estudos

avaliou a evolução do peso ainda aos 18 meses, sendo que o valor de IMC e do EWL foi de $32,0 \pm 5,4 \text{ K/m}^2$ e $65,4 \pm 22,9\%$, respetivamente.²¹

Para melhor compreender a evolução da PP a longo prazo, três estudos reuniram dados acerca do EWL nos **primeiros 5 anos** após a GS, apresentados no **Gráfico 1**.^{30,34,35} Os valores de EWL aumentaram significativamente no primeiro ano e mantiveram-se relativamente estáveis nos primeiros 5 anos, à exceção do estudo de Kehagias I et al (**Gráfico 1**) que demonstraram um declínio gradual, contudo 66,7% dos doentes apresentava aos 5 anos um EWL superior a 50% e 76,2% dos doentes um EWL superior a 40%.³⁴

Num dos estudos que avaliou a PP aos 5 anos, verificou-se um ganho de peso (de pelo menos 10 Kg) em 5 dos 26 doentes. Neste grupo de doentes, o EWL no primeiro ano era semelhante aos doentes que não apresentaram ganho de peso, embora ao fim do segundo ano o EWL já fosse inferior, sendo que 3 dos doentes necessitaram de converter a GS em RYGB.³⁰ Para além disso, os valores de GL eram superiores nos doentes com ganho de peso embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa, devido ao número reduzido de doentes avaliados.³⁰

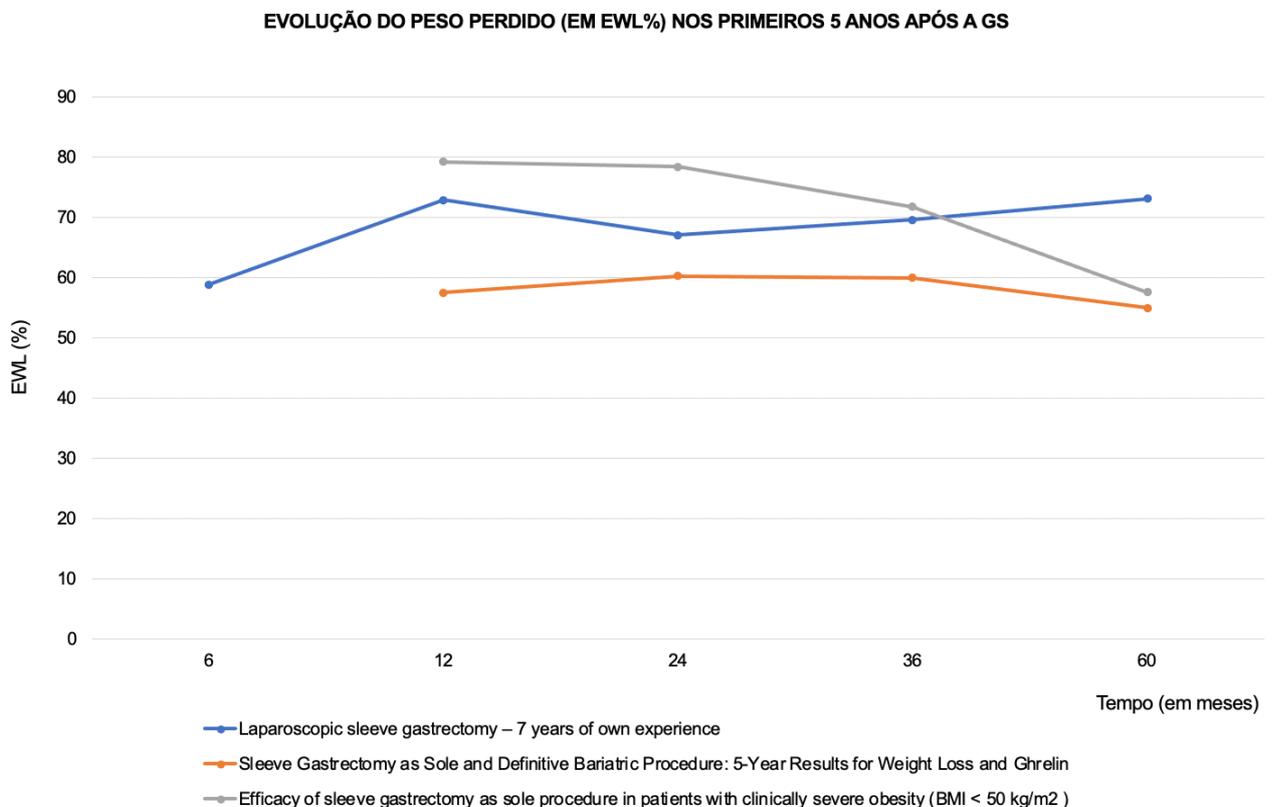


Gráfico 1- Evolução do peso perdido em EWL nos doentes submetidos a GS nos primeiros 5 anos com base nos estudos de Bodjalian A et al; Kehagias I et al e Szewczyk T et al.^{30,34,35}

Em relação a fatores metabólicos de prognóstico relacionados com a PP no pós-op da GS, identificou-se uma correlação positiva entre os valores de GLP-1 (AUC_{0-1M}) e a PP ($p\ value = 0,0029$), ao contrário dos valores de grelina em jejum que se correlacionavam-se de forma negativa com a PP ($p\ value = 0,0021$).⁸ Dois estudos distintos concluíram que apenas o valor de GLP-1 no primeiro mês (AUC_{0-1M})²⁵ era preditor da PP ao fim de 5 anos de pós-op da GS ($p\ value < 0,001$)²⁵, e ainda, que esse mesmo valor, aos 3 meses (AUC_{0-3M}),³⁶ era preditor da PP ao fim de 6 meses ($p\ value$ de 0,045),³⁶ não identificando uma correlação com as restantes hormonas estudadas (grelina e PYY).^{25,36} Para além disso, uma maior PP aos 12 meses estava correlacionada com uma PP superior aos 5 anos ($p\ value < 0,001$).²⁵

Relativamente à relação entre o controlo glicémico e a PP pós-op, foi demonstrada uma associação entre o aumento da sensibilidade à insulina e a melhor função das células β pancreáticas com uma maior **PP**, embora não tenha existido nenhuma associação com a secreção das hormonas GI.³² Também Nannipieri M et al revelaram que a melhoria da sensibilidade à insulina nos primeiros 12 meses estava relacionada de forma negativa com o IMC no pós-op,¹⁴ para além de se ter demonstrado uma associação entre os valores de grelina e PYY pós-prandiais e a PP. Arakawa R et al evidenciaram ainda uma correlação negativa entre o HOMA-IR e a EWL% na GS em doentes diabéticos e não diabéticos ($p\ value < 0,008$ e 0,04, respetivamente)¹⁵ enquanto Hady H et al relataram que valores mais elevados de glicose e insulina em jejum se associavam a um IMC superior no pós-op.²⁸

Gastrectomia Sleeve Versus Bypass Gástrico em Y de Roux

Relativamente à PP, diversos estudos avaliaram a sua evolução no pós-op em doentes submetidos a GS e RYGB, tendo demonstrado uma perda de peso relevante, mas semelhante entre ambos os procedimentos cirúrgicos, sem diferença estatisticamente significativa.^{2,12-14,24,29,31,32,36,37} No entanto, três estudos demonstraram de forma considerável uma maior redução do IMC no grupo de doentes submetidos a RYGB ao fim de 1 e 5 anos, considerando um peso semelhante no pré-op em ambos os grupos.^{8,11,15,25}

Também se relatou uma melhoria significativa no controlo glicémico no pós-op ao fim de 1 ano, não existindo diferenças relevantes em ambos os grupos de doentes.^{2,11,13-15,29,32,36} Para além disso, outro estudo demonstrou uma melhoria na sensibilidade à insulina ao fim de 12 meses semelhante em ambos os grupos, correlacionando-se com a redução do IMC no pós-op.¹⁴ Também Casajoana A et al verificaram que o controlo metabólico foi superior no grupo do RYGB em relação ao da GS no pós-op,^{8,25} com um valor de HbA1C mais baixa e com uma taxa de remissão mais elevada, sendo que 80% e 46,7% dos doentes obtiveram uma remissão completa da DMT2 no primeiro e quinto ano respetivamente, comparativamente a

53,8% e 20% no grupo da GS.²⁵ Já Nosso G et al identificaram também uma taxa de remissão superior no grupo do RYGB comparativamente ao da GS, com 86% e 74% dos doentes a atingirem a remissão completa ao fim de 1 ano, respetivamente, embora não tenha sido significativo.³² Outro estudo demonstrou que apenas três de 15 doentes submetidos a GS necessitavam de medicação antidiabética no *follow-up* ao contrário do grupo submetido a RYGB em que nenhum dos doentes necessitou de terapêutica até aos 24 meses de pós-op, com uma redução da HbA1C de 7,9 para 6,1% na GS e de 8,6 para 5,8% no RYGB.³⁷

No que diz respeito à evolução das hormonas GI, de acordo com diferentes estudos, os níveis de grelina diminuíram consideravelmente no grupo da GS comparativamente aos do RYGB, no pós-op.^{8,12,13,15,25,29,31,32,36} Em alguns dos estudos demonstrou-se que a diminuição de grelina após o RYGB não foi estatisticamente significativa.^{12,15,29} Outros estudos relataram ainda um aumento acentuado dos níveis em jejum de grelina ao fim de 12^{8,13,29} e 18 meses,³¹ nos doentes submetidos a RYGB, embora com a recuperação da resposta pós-prandial típica da grelina.¹³

Quanto ao GLP-1 e PYY, em ambos os procedimentos cirúrgicos verificou-se um aumento dos níveis em jejum^{8,11,14} e pós-prandiais de GLP-1 no pós-op, embora este aumento tenha sido mais significativo no grupo de doentes submetidos a RYGB,^{2,11-13,25,31,32} exceto um estudo que demonstrou um aumento mais acentuado na GS.³⁶ No entanto, em três estudos não foram identificadas alterações significativas em ambos grupos de doentes relativamente aos níveis séricos em jejum de GLP-1.^{12,15,31}

Relativamente ao PYY, os seus níveis em jejum foram mais marcados no grupo do RYGB.^{8,25} Demonstrou-se ainda que os níveis de PYY pós-prandiais eram superiores no grupo do RYGB comparativamente aos da GS,^{11,12,15,31} embora num estudo esta diferença não tenha sido estatisticamente significativa.¹¹ No entanto, Peterli R et al demonstraram que os níveis em jejum de PYY tinham diminuído no pós-op em ambos os grupos e ainda identificou uma resposta inadequada de GLP-1 e PYY à ingestão alimentar no pré-op tanto nos doentes submetidos a RYGB como a GS.^{2,13} Já Arakawa R et al revelaram que os níveis em jejum de GLP-1 e PYY não se alteraram no pós-op de ambos os grupos de doentes e que os valores pós-prandiais aumentaram significativamente aos 6 meses de pós-op em ambos os grupos de doentes, persistindo aos 12 meses apenas no grupo da RYGB.¹⁵

Ainda Nannipieri M et al relataram uma diminuição dos níveis pós-prandiais de grelina e um aumento da resposta de PYY tanto em doentes submetidos a GS como a RYGB ao fim de 1 ano.¹⁴

Discussão

A obesidade, definida por um IMC igual ou superior a 30 Kg/m²,^{3,6,10} é uma doença crónica, progressiva e complexa, associada a uma maior mortalidade,¹⁵ afetando mais de 650 milhões de pessoas no mundo.⁴ Tem uma origem multifatorial,⁹ existindo diversas patologias associadas que contribuem para uma maior morbimortalidade,¹¹ nomeadamente a DMT2,^{4,10} dislipidémia, HTA,²⁷ SAOS,^{21,28} osteoartrose e neoplasias GI.²⁸

Na obesidade existem múltiplas terapêuticas disponíveis, mas nem todas com a mesma eficácia e sucesso. Na maioria dos casos, como primeira linha, procede-se à modificação do estilo de vida focada na dieta e prática de exercício físico (importantes também para a prevenção⁴), e quando estas medidas falham, a farmacoterapia é prescrita em segunda linha. No entanto, a eficácia destas duas modalidades terapêuticas é limitada,^{2,11} com uma PP que não ultrapassa os 10%^{4,37} e com insucesso em pelo menos 80% dos doentes a longo prazo,²⁷ sendo a cirurgia bariátrica a única terapêutica eficaz em doentes com obesidade mórbida.^{2,6,8,13,21,24,25,29,32,37} Esta permite uma maior e sustentada PP a longo prazo e melhoria das comorbilidades associadas^{10,13,15,21,24,29,32} comparativamente à terapêutica não cirúrgica.^{8,15,29}

Embora os efeitos metabólicos da cirurgia bariátrica parecem ser relativamente bem conhecidos, muitos aspetos ainda permanecem questionáveis ou até mesmo contraditórios tendo em conta a literatura prévia.²⁴

A GS é atualmente considerada o procedimento de escolha,³⁸ por inúmeras razões, tais como uma maior segurança,^{21,24} simplicidade da técnica cirúrgica,³⁵ duração mais curta de procedimento e internamento e menor risco de complicações.²¹ Esta cirurgia inicialmente era definida como um procedimento meramente restritivo, responsável pela menor aporte alimentar provocando uma PP, e apenas indicada em doentes obesos de alto risco³⁰ com um IMC superior a 50 Kg/m².³⁸ Para além disso, não era vista primeiramente como um procedimento isolado, sendo realizada no primeiro tempo da derivação biliopancreática com *switch* duodenal.¹¹ No entanto, tendo em conta que os doentes submetidos a GS, apresentavam uma perda de peso considerável antes do *switch*, tornou-se desnecessária a sua realização, passando a GS a ser usada isoladamente.¹¹ Por este motivo, considerando os resultados a curto e médio prazo, atualmente é reconhecida como uma cirurgia metabólica,²⁴ sendo cada vez mais estudada acerca dos seus resultados pós-operatórios, nomeadamente dos efeitos metabólicos não só a nível da PP, mas também na alteração da secreção de hormonas GI, regulação do apetite, metabolismo da glicose, entre outros efeitos.²¹

Deste modo, esta revisão narrativa teve como grande objetivo avaliar os efeitos metabólicos benéficos da GS e a sua relação com a modificação do perfil das hormonas GI no pós-op em doente obesos, de modo a compreender os mecanismos por de trás destes efeitos e assim perceber se a GS é uma ótima alternativa ao RYGB, que durante muito anos era considerado o procedimento cirúrgico *gold-standard* da obesidade pela sua eficácia enquanto cirurgia metabólica.¹

Sabe-se que após a realização da GS existem diversos mecanismos hormonais que são modificados e que por sua vez estão associados aos resultados e eficácia da mesma. De acordo com os dados recolhidos de diversos estudos e analisados nesta revisão, conclui-se que existe efetivamente uma modificação significativa dos valores séricos das hormonas do apetite estudadas, nomeadamente da GL, GLP-1 e PYY no pós-op da GS (**Tabela 7**).

Tabela 7 – Alterações das hormonas do apetite após a gastrectomia *sleeve* de acordo com os resultados analisados.

Hormonas do apetite	Gastrectomia <i>sleeve</i>
Grelina	Em jejum ↓↓↓ ^{11-13,15,19,21,24,27-30} Pós-prandial ↓ ^{2,12-15,17,19,31,32}
GLP-1	Em jejum ↔ ^{2,11,12,15} Pós-prandial ↑ ^{2,12,13,15,19}
PYY	Em jejum ↔ ^{2,11,12,15,19} Pós-prandial ↑ ^{2,12,13,15,19}

A grelina é uma hormona orexigénica^{4,13} sintetizada maioritariamente nas glândulas oxínticas do fundo gástrico.^{11,17,30} A sua secreção, fisiologicamente, caracteriza-se por níveis em jejum aumentados até atingir um pico antes da refeição que depois diminuem no período pós-prandial, de modo a estimular o apetite e a ingestão alimentar.^{3,10,11,13,15} Apresenta múltiplos efeitos diabetogénicos,^{11,13} sendo a inibição da secreção de insulina o mais relevante.¹¹ Os doentes com obesidade apresentam níveis diminuídos de grelina^{4,10,11,17,19,29} e uma resposta inadequada à ingestão com ausência de inibição pós-prandial no pré-op da GS,¹³ sugerindo que a regulação fisiológica da secreção de grelina está pelo menos parcialmente perdida nestes doentes e que a mesma está envolvida na fisiopatologia da obesidade, uma vez que a supressão atenuada da mesma está relacionada com a menor saciedade que os doentes apresentam.^{2,13,17,29} Os níveis de grelina aumentam rapidamente após uma perda de peso com a dieta e prática de exercício físico, o que pode comprometer a sua manutenção a longo

prazo, já que proporciona o aumento do apetite com consequente ganho de peso a longo prazo.^{15,19,38}

Nesta revisão, de acordo com os resultados apresentados na **Tabela 1**, concluiu-se que após a cirurgia existe uma diminuição significativa e persistente dos níveis em jejum de GL, mas também pós-prandiais ao fim de 1 ano e após 5 anos de *follow-up*. Esta diminuição dos níveis séricos de GL já era previsível, uma vez que após o procedimento cirúrgico, ocorre a redução do número de glândulas oxínticas localizadas no fundo gástrico que é ressecado durante a GS, responsáveis pela maioria da produção de grelina.^{1,14,19,21,27,30,36} No entanto, alguns estudos verificaram que ao longo do período pós-op, os níveis da mesma aumentaram, embora os valores séricos continuavam mais baixos comparativamente aos valores no pré-op.^{13,29} Apesar disto, existia uma grande diferença no pós-op: os doentes restabeleceram a supressão pós-prandial fisiológica de grelina após 1 ano, ao contrário dos indivíduos com obesidade não submetidos à cirurgia.¹³ Isto pode ser explicado pela PP que ocorre durante o pós-op que restaura a supressão pós-prandial de grelina.¹⁴

Relativamente às hormonas anorexigénicas estudadas nesta revisão, o GLP-1 e PYY são ambos secretados pelas células L intestinais presentes no íleo e cólon primeiramente,^{4,10,17} em resposta à ingestão alimentar,^{3,17} sendo os seus valores mais elevados no período pós-prandial, provocando a saciedade e diminuição do apetite de forma sinérgica.^{11,12,15,17}

O GLP-1 é uma incretina que após ser secretada para a circulação sanguínea atua nas células β pancreáticas de modo a aumentar a libertação de insulina em resposta à ingestão alimentar, reduzindo os níveis séricos de glicose,⁴ sendo por este motivo considerada uma hormona com ação insulinogénica.^{3,11} Um doente com obesidade com indicação para terapêutica cirúrgica apresenta no pré-op valores baixos de GLP-1 e PYY^{10,11,13} e uma resposta pós-prandial diminuída,¹⁹ o que poderá contribuir de certa forma para a um aumento do apetite como também para um mau controlo glicémico e diminuição da tolerância à glicose antes da cirurgia.¹¹

Embora fosse expectável uma evolução favorável dos níveis das hormonas anorexigénicas distais, nomeadamente do GLP-1 e PYY após o RYGB, com um aumento pós-prandial dos seus valores, foi de certa forma surpreendente os resultados na GS ao fim de 1 ano, já que na GS não existem modificações anatómicas a nível intestinal.²⁴ Quanto ao GLP-1, tendo em conta os resultados apresentados e analisados, identificou-se um padrão semelhante ao descrito previamente, com um aumento pós-prandial de GLP-1 (**Tabela 3**), enquanto os valores em jejum se mantiveram inalterados (**Tabela 2**). A maioria dos estudos considera que o aumento de GLP-1 não se deve apenas ao mecanismo restritivo da GS, uma vez que a sua secreção depende da chegada de nutrientes ao ID.¹¹ Assim, este aumento é resultante

principalmente do aumento da pressão gástrica,⁴ da aceleração do esvaziamento gástrico, que por sua vez provocam um trânsito intestinal mais rápido e uma exposição mais prolongada de nutrientes no ID, nomeadamente glícidos e lípidos, contribuindo para a estimulação precoce e prolongada das células L intestinais responsáveis pela secreção de GLP-1.^{4,12,13,15,19,31} Por sua vez, a aceleração do esvaziamento gástrico na GS, onde o esfíncter pilórico permanece intacto, parece resultar de uma mudança no controlo neural do peristaltismo gástrico decorrente da ressecção gástrica.¹⁴ No entanto, existem estudos que não identificaram alterações no esvaziamento gástrico demonstrando assim, a controvérsia que existe relativamente à secreção das hormonas GI e os mecanismos subjacentes.¹⁹

Por outro lado, tendo em conta que o GLP-1 e o PYY são hormonas secretadas pelas mesmas células,¹ verificou-se de forma expectável uma evolução equivalente dos níveis séricos de PYY no pós-op, com o seu aumento pós-prandial (**Tabela 3**) e sem alteração dos valores em jejum (**Tabela 2**), tal como se sucedeu com o GLP-1 após a realização da GS, uma vez que o mecanismo fisiológico de ambas hormonas é semelhante.

Ainda existe outro mecanismo que pode ser responsável pelo aumento das respostas de GLP-1 e PYY após a GS. Sabe-se que a grelina atenua as respostas pós-prandiais de GLP-1 e PYY e reduz o efeito incretina do GLP-1.¹⁹ Este mecanismo poderá ajudar explicar os níveis aumentados das hormonas anorexigénicas e seus efeitos benéficos, uma vez que ocorre uma diminuição marcada de GL no pós-op.¹⁹

Como referido anteriormente, a cirurgia bariátrica é a terapêutica mais eficaz na PP a longo prazo, sendo considerada bem-sucedida se existir um EWL igual ou superior a 40% comparativamente ao peso no pré-op.²¹ De acordo com os resultados apresentados na **Tabela 6**, pode-se concluir que a GS induz realmente a uma PP significativa e sustentada, tanto a curto como a longo prazo, comparando os resultados aos 5 anos (**Gráfico 1**), apesar de alguns dos doentes serem ainda considerados obesos ($IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$) ao fim de 1 ano em quase todos os estudos.^{15,21,27-29}

A cirurgia bariátrica é inquestionavelmente bem-sucedida na PP a curto e médio prazo. No entanto, a questão surge sobre o seu efeito a longo prazo, a frequência com que há ganho de peso e ainda o papel das hormonas do apetite na evolução da PP.⁹ A GS permite então uma PP eficaz a longo prazo devido a diversos mecanismos. Considera-se que esta no pós-op precoce, se deva sobretudo à redução do volume gástrico que provoca a restrição calórica e consequentemente induz uma saciedade precoce limitando a ingestão.⁹ Todavia, a PP e a sua manutenção a longo prazo parecem estar principalmente associadas a alterações neuro-hormonais, nomeadamente a alteração de secreção de hormonas GI.^{9,27} De facto, a diminuição do peso pode estar relacionada com o aumento sustentado de hormonas

promotoras de saciedade, como o GLP-1 e PYY e redução de hormonas promotoras de fome, como a GL, que de certa forma reduzem o apetite e aumentam a saciedade contribuindo assim para a PP a curto e longo prazo após a GS. No entanto, de acordo com os vários estudos, apenas o GLP-1 foi considerado preditor da PP.^{8,25,36} Também, o aumento compensatório de GL e a dilatação do *sleeve* por ingestão exagerada no pós-op mais tardio pode contribuir para o ganho de peso, limitando assim o sucesso da GS.³⁰ De acordo com Bohdjalian et al, identificou-se um EWL de 55% ao fim de 5 anos, sendo que 19% dos pacientes tiveram um ganho de peso superior a 10 kg acima do *nadir*. No entanto, este ganho de peso num número tão restrito de doentes (5 de 26 pacientes) não é suficientemente robusto para considerar falta de eficácia da GS.³⁰

Em relação à regulação do apetite, sabe-se que o apetite é controlado a nível hipotalâmico por uma complexa interação de múltiplos mecanismos. As alterações no apetite após a GS podem ser explicadas pela diminuição do volume gástrico,²⁷ mas sobretudo pela modificação da secreção das hormonas GI no pós-op. Apesar da diminuição marcada e persistente dos níveis de GL tanto em jejum como no período pós-prandial, alguns dos estudos não identificaram uma correlação entre a diminuição da mesma e a supressão do apetite ao fim de 12 meses,^{15,27} uma vez que a perda de apetite pós-prandial não se manteve até 1 ano, apesar da diminuição acentuada e persistente de grelina no *follow-up*.¹⁵ Por outro lado, o aumento dos níveis das hormonas anorexigénicas, GLP-1 e PYY, ajuda a proporcionar uma maior saciedade e redução da fome no pós-op da GS.^{4,19} De encontro com estas conclusões, outro estudo ainda demonstrou que os doentes com uma baixa PP no pós-op relatavam uma maior sensação de fome e menor saciedade conjuntamente com níveis mais baixos de GLP-1 e PYY e mais altos de grelina, comparativamente aos doentes com uma PP adequada, sugerindo assim o papel destas hormonas no apetite e conseqüentemente na PP após a GS.³⁸

A obesidade e o excesso de peso são dois fatores de risco *major* para o desenvolvimento da DMT2, sendo que a presença concomitante destas comorbidades aumenta o número de complicações e mortalidade.²⁵ Os doentes com obesidade mórbida, ao apresentarem já uma resistência à insulina e conseqüentemente hiperglicémia e hiperinsulinémia, são mais propensos a desenvolver DMT2 ao longo do tempo como resultado de mecanismos compensatórios insuficientes.²⁹ A cirurgia bariátrica é considerada, atualmente, a terapêutica mais eficaz da DMT2 em doentes com obesidade,²⁵ deixando de ser apenas uma opção terapêutica para a obesidade²⁴ ao ser capaz de induzir a remissão como também prevenir ou atrasar o desenvolvimento da DMT2.¹⁴

Em geral, existem dois fatores *major* determinantes para a homeostasia da glicose, nomeadamente, a função das células β pancreáticas e a sensibilidade à insulina, que melhoram após a cirurgia bariátrica, sendo responsáveis pelo controlo da DMT2.³²

Assim, nesta revisão, através dos resultados de diversos estudos, identificou-se realmente uma evolução favorável de múltiplos parâmetros que expressam uma melhor função das células β pancreáticas e uma melhor sensibilidade à insulina nos doentes submetidos a GS. Verificou-se então, que os níveis de glicose e insulina em jejum diminuía significativamente, sendo que em dois estudos esta diminuição ocorreu logo na primeira semana de pós-op, antes de qualquer PP relevante^{2,13} e que a resistência à insulina, estimada através do HOMA-IR a partir dos valores de glicémia e insulina em jejum, melhorava consideravelmente, contribuindo assim para um melhor controlo da DMT2 (**Tabela 4 e 5**).

De acordo com a literatura, a GS apresenta realmente um efeito benéfico sobre a homeostasia da glicose logo no pós-op imediato, antes de qualquer PP significativa,² como também no pós-op tardio contribuindo para o controlo da DMT2. Isto sugere que para além da PP como mecanismo importante para a melhoria do metabolismo da glicose,²⁸ existem outros mecanismos independentes da PP que contribuem para um melhor controlo glicémico e, por sua vez para a remissão da diabetes em doentes com obesidade após a GS.³² Pensa-se que estes estejam provavelmente relacionados com alterações na secreção de hormonas GI em resposta aos nutrientes ingeridos no pós-op.^{17,19,32}

Das hormonas do apetite, destaca-se o GLP-1, com ação insulinogénica, que apresenta um papel fundamental no controlo glicémico e na remissão da DMT2.^{25,36} Este é considerado, através dos estudos analisados, um dos fatores preditores mais importantes da remissão desta patologia após a GS, sendo uma pedra basilar no aumento da resposta à insulina,¹¹ ao melhorar a função das células β pancreáticas responsáveis pela secreção da mesma.^{8,14,25} Nesta revisão, os doentes submetidos a GS que apresentavam valores pós-prandiais mais elevados de GLP-1 principalmente no primeiro mês apresentavam uma melhor probabilidade de remitir da doença, uma vez que este aumento de GLP-1 se associava à melhoria dos níveis em jejum de insulina e glicose.²⁵

Embora se tenha demonstrado que o GLP-1 é um dos fatores preditores mais importantes da remissão da DMT2, o mesmo não se comprovou para o PYY, surpreendentemente, uma vez que os seus níveis séricos aumentam tal como o GLP-1, para além de se saber que o PYY aumenta a sensibilidade à insulina^{8,15} e que níveis baixos do mesmo se associam a insulinoresistência.¹⁴

Por outro lado, sendo a GL uma hormona com ação prodiabética, com capacidade para estimular hormonas contra-reguladoras da insulina, nomeadamente o glucagon, suprimir adipocinas e adiponectinas sensibilizadoras de insulina¹³ e ainda inibir a secreção de insulina induzida pela glicose,^{13,29} seria de esperar que a diminuição dos seus níveis resultasse num aumento da secreção de insulina pelas células β e aumento da sensibilidade à mesma,

traduzindo-se assim num melhor controlo glicémico.^{8,29} No entanto, de acordo com os vários estudos, esta hormona não foi considerada preditora para o controlo e remissão da DMT2.^{8,13,25,29}

Estes achados confirmam então, que o GLP-1 é o principal mediador da secreção de insulina pós-prandial após a GS ao melhorar a função das células β , conduzindo assim a um melhor controlo glicémico. No entanto, existem muitos outros mecanismos que ajudam a explicar a melhoria do metabolismo da glicose após a GS. Estes incluem a melhoria da sensibilidade à insulina hepática e depuração de insulina por restrição calórica durante as primeiras semanas de pós-operatório e, posteriormente, a melhoria gradual da sensibilidade periférica à insulina devido à PP.⁴ No entanto, foi identificada uma correlação entre o HOMA-IR e a PP após a GS, sugerindo assim que a diminuição da resistência à insulina seja também mediada de certa forma pela PP.¹⁵

Relativamente à remissão da DMT2, esta é considerada, de acordo com os critérios de *Buse*, quando o valor de HbA1C e de glicose em jejum são inferiores a 6% e 100 mg/dL, respetivamente, na ausência de tratamento antidiabético após 1 ano.^{8,25} A remissão completa da DMT2 é demonstrada em alguns estudos, com taxas que variam entre os 50% e 60% no primeiro ano de *follow-up* e de 20% ao fim de 5 anos.^{8,14,25} Por outro lado, o controlo metabólico adequado (HbA₁C < 7%) de acordo com três estudos,^{8,14,25} foi atingido em 80% dos doentes no primeiro ano⁸ e em 53,3% ao fim de 5 anos.²⁵ No entanto, Casajoana A et al demonstraram que dos doentes submetidos a GS, 50% recidivaram da patologia ao fim de 5 anos, embora 53% destes mantinham um controlo glicémico adequado com necessidade apenas de terapêutica antidiabética oral. Deste modo, é possível afirmar que sendo a diabetes uma doença crónica e progressiva, a GS melhora, mas não permite resolver o mecanismo fisiopatológico de base da doença,²⁵ nomeadamente a disfunção das células β pancreáticas e a resistência à insulina.¹⁴

Assim, apesar de ter sido possível identificar diferentes parâmetros que permitem um melhor controlo glicémico, nomeadamente uma evolução favorável relativamente aos níveis de glicose e insulina que diminuíram, como também da sensibilidade à insulina (HOMA-IR) que aumentou no pós-op (**Tabela 4 e 5**), os doentes diabéticos podem ser remissores parciais ou não apresentarem remissão, devido a outros fatores de prognóstico para além dos níveis de GLP-1 no pré e pós-op, tais como fatores clínicos, nomeadamente, a duração da patologia, o controlo glicémico e necessidade de terapêutica insulínica no pré-op.^{8,25} Sabe-se que doentes com uma duração maior de diabetes, ou seja, com uma maior disfunção das células β e uma menor secreção de insulina com necessidade de terapêutica insulínica e pior controlo glicémico no pré e pós-op são aqueles que têm menor probabilidade de remitir da doença, apesar da diferença nos níveis pós-prandiais de GLP-1 entre remissores e não remissores.⁴

Ainda, tendo em conta que o efeito da GS no metabolismo da glicose parece ocorrer no pós-op precoce antes de existir uma PP significativa, podemos concluir que a PP não é um dos fatores mais relevantes para o controlo glicémico após a GS, não se considerando um fator preditor em alguns estudos.^{8,11,25}

Há então uma necessidade constante de compreender melhor os mecanismos envolvidos na melhoria da homeostasia da glicose no *follow-up* da GS, de modo a garantir uma maior eficácia da cirurgia bariátrica,²⁵ já que as respostas exageradas de GLP-1 após a GS são provavelmente insuficientes em indivíduos com baixa capacidade funcional das células β para segregar insulina suficiente e alcançar uma melhoria importante nos níveis de glicose pós-prandial no pós-operatório.⁴

Outrora, como referido anteriormente, o RYGB era considerado o procedimento cirúrgico mais eficaz na obesidade, alcançando uma PP e controlo metabólico superiores.^{11,25} No entanto, hoje em dia, reconhece-se que a GS e o RYGB são igualmente eficazes na PP e na melhoria do controlo glicémico, com uma taxa de remissão de DMT2 semelhante no pós-op a curto prazo, sendo concordante com os resultados apresentados, sugerindo assim que a exclusão do duodeno do contacto com os nutrientes no RYGB não seja o componente mais crítico para o sucesso da cirurgia bariátrica.^{2,13} Todavia, de acordo com Casajoana A et al o RYGB apresentava um maior benefício no controlo metabólico comparativamente à GS, embora todos os pacientes submetidos a cirurgia bariátrica tenham obtido uma melhoria nos valores de HbA1C e mais de 50% um valor inferior a 7% ao fim de 5 anos.²⁵ Por outro lado, de acordo com alguns estudos que avaliaram a PP e efeitos metabólicos a longo prazo, identificou-se de forma consistente que o RYGB apresentava uma superioridade ao permitir uma PP maior e mais sustentada, como também uma maior remissão da DMT2, comparativamente à GS.³⁸

No entanto, relativamente à secreção das hormonas do apetite no pós-op, existem diferenças nos seus perfis no *follow-up*, embora em alguns estudos não sejam significativas. A GS provoca uma diminuição marcada de grelina, ao contrário do RYGB, que pode não induzir alterações ou até mesmo aumentar os níveis de grelina, contradizendo o papel importante desta hormona nos efeitos metabólicos no pós-operatório.^{31,36} Tal como já foi referido acima, a diminuição mais marcada de grelina na GS ocorre provavelmente pela ressecção de uma grande parte das suas células produtoras no fundo gástrico que é excluído durante a GS, ao contrário do RYGB que mantém o estômago remanescente na maioria dos casos.¹ Ainda, após ambas cirurgias, verificou-se um aumento pós-prandial dos níveis de GLP-1 e PYY, sugerindo um mecanismo hormonal semelhante nas duas técnicas. No entanto, em alguns dos estudos, o RYGB induziu de forma mais acentuada e persistente um aumento dos níveis de GLP-1 e PYY pós-prandiais.^{2,8,11-13,15,25,31,32}

Ademais, o menor aumento dos níveis de GLP-1 e PYY na GS, pode estar associado também à possível dilatação do *sleeve* que ocorre na maioria dos doentes após o primeiro ano de *follow-up*, podendo atrasar o esvaziamento gástrico e conseqüentemente a secreção das hormonas do apetite, embora não existam estudos suficientes que o comprovem.¹⁵

Apesar de existirem algumas diferenças entre os dois procedimentos, a GS é atualmente um procedimento alternativo fidedigno ao RYGB perante uma obesidade mórbida, não sendo considerada inferior a este, com elevada eficácia na resolução da obesidade e no controlo metabólico após a sua realização, não sendo apenas uma cirurgia restritiva.²¹

Todavia, algumas limitações existiram nesta revisão, tais como o número limitado de doentes que eram selecionados na maioria dos estudos analisados e a avaliação dos diversos parâmetros metabólicos num *follow-up* relativamente curto, embora em três estudos tenha sido utilizada uma amostra maior^{26,28,35} e noutros seis um *follow-up* mais longo.^{21,26,30,31,34,35} Ademais, a ausência de avaliação de outras hormonas GI com impacto na eficácia da GS pode mesmo influenciar os resultados. De acordo com um estudo, não foi identificada uma associação entre as alterações de grelina, GLP-1 e PYY e a PP após a GS, ao contrário da glicentina e oxintomodulina, hormonas co-secretadas com o GLP-1 pelas células L intestinais, que foram os únicos fatores hormonais preditores da PP após a cirurgia.³⁹

Ainda, outros fatores podem ter influenciado os diferentes resultados, tais como a diferença entre tempos de pós-op e variação de parâmetros no pré-op, como o IMC e o número de doentes com DMT2 e a sua duração entre os vários estudos. Também a grande variedade de testes de refeição pode ter efeitos ligeiramente diferentes sobre a secreção hormonal devido à composição nutricional diferente. Por outro lado, nos estudos que compararam a eficácia e os perfis séricos das hormonas do apetite entre a GS e o RYGB,^{2,8,11-13,15,25,31,32} devido ao número limitado de doentes avaliados, aos diferentes tamanhos das bolsas gástricas e à variabilidade do volume de fundo gástrico excluído, não podemos excluir que valores mais baixos das hormonas anorexigénicas após a GS se devam a estes parâmetros, em vez de existir realmente uma diferença significativa nas respostas pós-prandiais de GLP-1 e PYY entre o RYGB e a GS.

Deste modo, seria relevante realizar investigações mais exaustivas no ponto de vista da amostra e período pós-operatório, de modo a determinar se os efeitos metabólicos da GS se mantêm ou se alteram a longo prazo, com o objetivo de determinar a sua eficácia a longo prazo.

Também, com base nos resultados e na melhor compreensão da interação entre a realização da GS e as alterações das hormonas GI decorrentes, a medição dos níveis séricos das respetivas hormonas, nomeadamente da GL, GLP-1 e PYY no pré e pós-operatório, poderá

ser um fator preditor da eficácia e dos resultados da cirurgia bariátrica,¹ no que diz respeito não só à PP, mas também ao controlo glicémico e remissão da DMT2, como ainda de outras comorbilidades associadas à obesidade que não foram estudadas neste artigo de revisão, nomeadamente a dislipidémia e a HTA.

Assim, dado o aumento exponencial da obesidade a nível mundial, a implementação da medição dos valores em jejum e pós-prandiais da GL, GLP-1 e PYY na avaliação de rotina pré e pós-operatória, poderá ser um biomarcador que nos ajuda enquanto clínicos, a prever a resposta futura da gastrectomia *sleeve* em doentes que já realizaram terapêuticas alternativas, não se baseando apenas no cálculo do IMC.¹ Deste modo, estes parâmetros metabólicos ajudariam a determinar a possibilidade de um doente com obesidade ser ou não respondedor, uma vez que doentes respondedores à terapêutica cirúrgica têm uma superioridade relativamente aos níveis hormonais e controlo metabólico no *follow-up* comparativamente aos doentes não respondedores.¹

Conclusão

A obesidade corresponde a um grave problema de saúde a nível mundial, com grande impacto na morbimortalidade dos doentes. Até o momento, a cirurgia bariátrica continua a ser a única intervenção que permite uma perda de peso significativa e sustentada, para além de melhorar e resolver as comorbilidades associadas à obesidade.

O envolvimento de hormonas anorexigénicas na eficácia da cirurgia metabólica tem sido proposto, apontando para o GLP-1 e PYY como os prováveis responsáveis pela perda de peso após a cirurgia bariátrica. Outras hormonas do apetite como a grelina também podem desempenhar um papel relevante.

A GS provoca uma diminuição marcada dos níveis em jejum e pós-prandiais de grelina e um aumento significativo da resposta pós-prandial de GLP-1 e PYY pelo menos durante o primeiro ano de *follow-up*, com um papel importante e sinérgico nos efeitos metabólicos. Deste modo, a GS promove uma PP notável, uma melhor regulação do apetite e melhor controlo glicémico. Contribui ainda para a remissão de certas comorbilidades, nomeadamente a DMT2, aumentando assim a qualidade de vida dos doentes com obesidade.

As hormonas do apetite têm então potencial para serem utilizadas como marcadores precoces da eficácia da GS, de modo a identificar os doentes que provavelmente vão responder à terapêutica cirúrgica e os que podem vir a necessitar de medidas adicionais de suporte.

Comparativamente ao RYGB, a GS é igualmente eficaz na perda de peso, melhoria do controlo glicémico e controlo da diabetes, apesar das diferenças no perfil das hormonas GI no pós-op.

Em suma, GS é vista como a cirurgia bariátrica de primeira linha substituindo o RYGB perante doentes com obesidade mórbida, devido ao seu melhor perfil de segurança com menor número de complicações, simplicidade de execução e elevada eficácia na resolução da obesidade e do controlo metabólico.

No entanto, estudos com um *follow-up* mais longo e com um número maior de doentes são necessários para avaliar a evolução dos efeitos metabólicos a curto e longo prazo da GS e assim, determinar a sua associação a mecanismos neuro-hormonais para confirmar a eficácia da mesma a longo prazo.

Agradecimentos

É fundamental confessar que a realização deste trabalho não seria possível sem o enorme apoio e incentivo que tive ao longo da sua conceção, mas também ao longo dos 6 anos de curso, na qual estou eternamente grata.

Ao Dr. André Lázaro, agradeço a orientação na estruturação deste projeto, mas também pela disponibilidade, palavras sábias e apreciações durante a elaboração do mesmo. Agradeço por me ter estimulado e partilhado o gosto pela Cirurgia Geral, especialidade cirúrgica que me fascina e entusiasma.

Ao Professor Doutor José Guilherme Tralhão, agradeço a disponibilidade e prontidão que demonstrou durante a realização deste trabalho.

À Ana Rita, Delanie, Saras, Solange e Amanda pela enorme paciência, pela preocupação e pelas palavras amigas que sempre se disponibilizaram a dar, ao longo da elaboração da tese, mas também ao longo dos 6 anos de curso e secundário. São amigas que levo para a vida.

Ao Gonçalo e à Isabel, que me apoiaram e estiveram presentes nos momentos mais críticos da realização da minha tese, e por me terem acolhido em Coimbra e demonstrado um enorme amor. Sem eles o resultado seria certamente outro.

E por fim, à minha família que é o maior pilar na minha vida, que me apoiam incondicionalmente e que sempre me confortam nos momentos mais importantes e exigentes da vida, oferecendo-me sempre todas as condições para eu atingir os meus objetivos e sonhos, tanto pessoais como profissionais. Obrigada aos meus pais pelo amor, paciência, apoio, e que tornaram tudo isto possível, ao meu irmão Kevin pelo ombro e abraço amigo e às minhas duas Ritas, pelo imenso amor.

À minha avó Dina, que mesmo não estando presente fisicamente atualmente, sempre acreditou no meu sucesso pessoal e profissional, permanecendo sempre ao meu lado nesta caminhada longa da vida.

A Coimbra, pelos 3 anos felizes que vivi e que me fez sentir em casa, mesmo estando longe dos que mais admiro e amo.

A todos, OBRIGADA.

Carlota Pacheco

Referências bibliográficas

1. McCarty TR, Jirapinyo P, Thompson CC. Effect of Sleeve Gastrectomy on Ghrelin, GLP-1, PYY, and GIP Gut Hormones: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg*. 2020 Jul 1;272(1):72–80.
2. Peterli R, Wölnerhanssen B, Peters T, Devaux N, Kern B, Christoffel-Courtin C, et al. Improvement in Glucose Metabolism After Bariatric Surgery: Comparison of Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass and Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *Annals of Surgery*. 2009 Aug;250(2):234–41.
3. Dimitriadis GK, Randeve MS, Miras AD. Potential Hormone Mechanisms of Bariatric Surgery. Vol. 6, *Current obesity reports*. 2017. p. 253–65.
4. Papamargaritis D, le Roux CW. Do gut hormones contribute to weight loss and glycaemic outcomes after bariatric surgery? Vol. 13, *Nutrients*. 2020 Feb26;13(3):762.
5. Scott WR, Batterham RL. Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy: understanding weight loss and improvements in type 2 diabetes after bariatric surgery. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2011 Jul;301(1):R15–27.
6. Lampropoulos C, Alexandrides T, Tsochatzis S, Kehagias D, Kehagias I. Are the Changes in Gastrointestinal Hormone Secretion Necessary for the Success of Bariatric Surgery? A Critical Review of the Literature. *Obesity Surgery*. 2021 Oct;31(10):4575-84.
7. Lopez-Nava G, Negi A, Bautista-Castaño I, Rubio MA, Asokkumar R. Gut and Metabolic Hormones Changes After Endoscopic Sleeve Gastroplasty (ESG) Vs. Laparoscopic Sleeve Gastrectomy (LSG). *Obesity Surgery*. 2020 Jul 1;30(7):2642–51.
8. Casajoana A, Pujol J, Garcia A, Elvira J, Virgili N, de Oca FJ, et al. Predictive Value of Gut Peptides in T2D Remission: Randomized Controlled Trial Comparing Metabolic Gastric Bypass, Sleeve Gastrectomy and Greater Curvature Plication. *Obesity Surgery*. 2017 Sep 1;27(9):2235–45.
9. Ionut V, Burch M, Youdim A, Bergman RN. Gastrointestinal hormones and bariatric surgery-induced weight loss. *Obesity*. 2013 Jun;21(6):1093–103.

10. Meek CL, Lewis HB, Reimann F, Gribble FM, Park AJ. The effect of bariatric surgery on gastrointestinal and pancreatic peptide hormones. Vol. 77, *Peptides*. Elsevier Inc.; 2016 Mar;77:28-37.
11. Ramón JM, Salvans S, Crous X, Puig S, Goday A, Benaiges D, et al. Effect of Roux-en-Y Gastric Bypass vs Sleeve Gastrectomy on Glucose and Gut Hormones: A Prospective Randomised Trial. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2012 Jun;16(6):1116–22.
12. Yousseif A, Emmanuel J, Karra E, Millet Q, Elkalaawy M, Jenkinson AD, et al. 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. *Obesity Surgery*. 2014 Feb;24(2):241–52.
13. Peterli R, Steinert RE, Woelnerhanssen B, Peters T, Christoffel-Courtin C, Gass M, et al. Metabolic and hormonal changes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: A randomized, prospective trial. *Obesity Surgery*. 2012 May;22(5):740–8.
14. Nannipieri M, Baldi S, Mari A, Colligiani D, Guarino D, Camastra S, et al. Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: Mechanisms of diabetes remission and role of gut hormones. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013 Nov 1;98(11):4391–9.
15. Arakawa R, Febres G, Cheng B, Krikhely A, Bessler M, Korner J. Prospective study of gut hormone and metabolic changes after laparoscopic sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass. Vol. 15, *PLoS ONE*. Public Library of Science; 2020 Jul;15(7):e0236133.
16. Yang J, Gao Z, Williams DB, Wang C, Lee S, Zhou X, et al. Effect of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass versus laparoscopic sleeve gastrectomy on fasting gastrointestinal and pancreatic peptide hormones: A prospective nonrandomized trial. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2018 Oct 1;14(10):1504–12.
17. Dimitriadis E, Daskalakis M, Kampa M, Peppe A, Papadakis JA, Melissas J. Alterations in gut hormones after laparoscopic sleeve gastrectomy: A prospective clinical and laboratory investigational study. *Annals of Surgery*. 2013 Apr;257(4):647–54.
18. Shah S, Shah P, Todkar J, Gagner M, Sonar S, Solav S. Prospective controlled study of effect of laparoscopic sleeve gastrectomy on small bowel transit time and gastric emptying half-time in morbidly obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2010 Mar 4;6(2):152–7.

19. Tsoli M, Chronaiou A, Kehagias I, Kalfarentzos F, Alexandrides TK. Hormone changes and diabetes resolution after biliopancreatic diversion and laparoscopic sleeve gastrectomy: A comparative prospective study. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2013 Sep;9(5):667–77.
20. Benaiges D, Más-Lorenzo A, Goday A, Ramon JM, Chillaran JJ, Pedro-Botet J, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy: More than a restrictive bariatric surgery procedure? Vol. 21. *World Journal of Gastroenterology*. WJG Press; 2015 Nov7;21(41):11804–14.
21. Bužga M, Švagera Z, Tomášková H, Hauptman K, Holéczy P. Metabolic Effects of Sleeve Gastrectomy and Laparoscopic Greater Curvature Plication: an 18-Month Prospective, Observational, Open-Label Study. *Obesity Surgery*. 2017 Dec 3;27(12):3258–66.
22. Basso N, Capoccia D, Rizzello M, Abbatini F, Mariani P, Maglio C, et al. First-phase insulin secretion, insulin sensitivity, ghrelin, GLP-1, and PYY changes 72 h after sleeve gastrectomy in obese diabetic patients: The gastric hypothesis. *Surgical Endoscopy*. 2011;25(11):3540–50.
23. Farey JE, Preda TC, Fisher OM, Levert-Mignon AJ, Stewart RL, Karsten E, et al. Effect of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy on Fasting Gastrointestinal, Pancreatic, and Adipose-Derived Hormones and on Non-Esterified Fatty Acids. *Obesity Surgery*. 2017 Feb 1;27(2):399–407.
24. Major P, Matłok M, Pędziwiatr M, Migaczewski M, Zub-Pokrowiecka A, Radkowiak D, et al. Changes in levels of selected incretins and appetite-controlling hormones following surgical treatment for morbid obesity. *Wideochirurgia I Inne Techniki Maloinwazyjne*. 2015 Sep 1;10(3):458–65.
25. Casajoana A, Guerrero-Pérez F, Amador &, Ruiz De Gordejuela G, Admella V, Sorribas M, et al. Role of Gastrointestinal Hormones as a Predictive Factor for Long-Term Diabetes Remission: Randomized Trial Comparing Metabolic Gastric Bypass, Sleeve Gastrectomy, and Greater Curvature Plication. *Obesity Surgery*. 2021 Apr;31(4):1733-44.
26. Salminen P, Helmio M, Ovaska J, Juuti A, Leivonen M, Peromaa-Haavisto P, et al. Effect of laparoscopic sleeve gastrectomy vs laparoscopic roux-en-y gastric bypass on weight loss at 5 years among patients with morbid obesity the SLEEVEPASS randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2018 Jan 16;319(3):241–54.

27. Bužga M, Zavadilová V, Holéczy P, Švagera Z, Švorc P, Foltys A, et al. Dietary intake and ghrelin and leptin changes after sleeve gastrectomy. *Wideochirurgia I Inne Techniki Maloinwazyjne*. 2014 Dec 1;9(4):554–61.
28. Hady HR, Dadan J, Gołaszewski P, Safiejko K. Impact of laparoscopic sleeve gastrectomy on body mass index, ghrelin, insulin and lipid levels in 100 obese patients. *Wideochirurgia I Inne Techniki Maloinwazyjne*. 2012;7(4):251–9.
29. Kalinowski P, Paluszkiewicz R, Wróblewski T, Remiszewski P, Grodzicki M, Bartoszewicz Z, et al. Ghrelin, leptin, and glycemic control after sleeve gastrectomy versus Roux-en-Y gastric bypass—results of a randomized clinical trial. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2017 Feb 1;13(2):181–8.
30. Bohdjalian A, Langer FB, Shakeri-Leidenmühler S, Gfrerer L, Ludvik B, Zacherl J, et al. Sleeve gastrectomy as sole and definitive bariatric procedure: 5-Year results for weight loss and ghrelin. *Obesity Surgery*. 2010 May;20(5):535–40.
31. Alamuddin N, Vetter ML, Ahima RS, Hesson L, Ritter S, Minnick A, et al. Changes in Fasting and Prandial Gut and Adiposity Hormones Following Vertical Sleeve Gastrectomy or Roux-en-Y-Gastric Bypass: an 18-Month Prospective Study. *Obesity Surgery* 2017 Jun;27(6):1563-72.
32. Nosso G, Griffo E, Cotugno M, Saldamacchia G, Lupoli R, Pacini G, et al. Comparative Effects of Roux-en-Y Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy on Glucose Homeostasis and Incretin Hormones in Obese Type 2 Diabetic Patients: A One-Year Prospective Study. *Hormone and Metabolic Research*. 2016 Jan 20;48(5):312–7.
33. Rigamonti AE, Bini S, Rocco MC, Giardini V, Massimini D, Crippa MG, et al. Post-prandial anorexigenic gut peptide, appetite and glucometabolic responses at different eating rates in obese patients undergoing laparoscopic sleeve gastrectomy. *Endocrine*. 2017 Jan 1;55(1):113–23.
34. Kehagias I, Spyropoulos C, Karamanakis S, Kalfarentzos F. Efficacy of sleeve gastrectomy as sole procedure in patients with clinically severe obesity (BMI \leq 50 kg/m²). *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2013 May;9(3):363–9.
35. Szewczyk T, Janczak P, Janiak A, Gaszyński T, Modzelewski B. Laparoscopic sleeve gastrectomy - 7 years of own experience. *Wideochirurgia I Inne Techniki Maloinwazyjne*. 2014 Sep 1;9(3):427–35.
36. Perakakis N, Kokkinos A, Peradze N, Tentolouris N, Ghaly W, Pilitsi E, et al. Circulating levels of gastrointestinal hormones in response to the most common types of bariatric

- surgery and predictive value for weight loss over one year: Evidence from two independent trials. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 2019 Dec 1;101:153997.
37. Cutolo PP, Nosso G, Vitolo G, Brancato V, Capaldo B, Angrisani L. Clinical Efficacy of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy vs Laparoscopic Gastric Bypass in Obese Type 2 Diabetic Patients: a Retrospective Comparison. *Obesity Surgery*. 2012 Oct 21;22(10):1535–9.
 38. Pucci A, Batterham · R L. Mechanisms underlying the weight loss effects of RYGB and SG: similar, yet different. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2019 Feb;42(2):117–28.
 39. Nielsen MS, Ritz C, Wewer Albrechtsen NJ, Holst JJ, le Roux CW, Sjödin A. Oxyntomodulin and Glicentin May Predict the Effect of Bariatric Surgery on Food Preferences and Weight Loss. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020 Apr 1;105(4):e1064–74.