



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

LAURINDO ALBERTO PIMENTEL FRIAS

**Cirurgia Bariátrica e Microbioma Intestinal – o verdadeiro impacto**

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE ENDOCRINOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

ORIENTADOR: DRA. DÍRCEA RODRIGUES

CO-ORIENTADOR: PROF. DRA. LEONOR GOMES

ABRIL/2022

## Resumo

A obesidade já é considerada a doença do século, depois de nos últimos anos ter atingido prevalências alarmantes em praticamente todos os países do mundo. Estima-se que em Portugal, por exemplo, um terço das crianças tem excesso de peso e a mesma quantidade referente a adultos obesos. Com o avançar dos tempos, a obesidade tem sido cada vez mais alvo de estudo científico e debate político, de forma a encontrar respostas e soluções a este problema de saúde pública.

Por ser uma doença multifatorial, onde a genética, a bioquímica, os fatores neurológicos e fisiológicos, o ambiente ou os fatores culturais e psicossociais demonstram ter um papel importante no aparecimento e evolução da mesma, torna-se difícil entender a preponderância e a relação entre os mesmos. Por outro lado, e como resposta fisiológica à perda de peso acentuada, há uma tentativa de contrariar esta alteração, através de mecanismos neuro-hormonais, que dificultam o entendimento completo da doença, como também o sucesso terapêutico a longo prazo.

Sendo fator de risco para inúmeras patologias, a obesidade apresenta-se como uma das principais responsáveis pelo aparecimento e agravamento de doenças cardiovasculares, respiratórias, renais, hepáticas, hormonais, entre outras, culminando numa maior morbidade e esperança média de vida reduzida quando comparada à população geral.

O tratamento existente, subdividido em três níveis - o médico não farmacológico (com alterações ao estilo de vida), o médico farmacológico (através da toma de fármacos de forma recorrente) e o cirúrgico (através da cirurgia bariátrica) – apresenta resultados insatisfatórios e encontra-se estagnado no que toca a novas abordagens. Entre estes níveis, a opção cirúrgica surge como a opção com melhores resultados a longo prazo, pelo que tem ganho importância, apesar de apenas 1% dos doentes elegíveis para a mesma efetuarem este procedimento. Para além da sua ação direta na perda de peso, há repercussões indiretas como é exemplo a modulação do microbioma intestinal, que parece ter um efeito benéfico no tratamento da obesidade.

Com este trabalho, através da revisão e análise sumária de informação científica já publicada sobre o tema, pretende-se analisar as alterações do microbioma do doente submetido a cirurgia bariátrica e a importância deste na melhoria e manutenção do peso a longo prazo, através da análise dos marcadores taxonómicos, genéticos e funcionais.

## Palavras-Chave

Obesidade; Cirurgia Bariátrica; Microbioma intestinal.

## Abstract

Obesity is already considered the disease of the century and has sustained an increased prevalence in recent years, felt practically by every country in the world. It is estimated that in Portugal, a third of children are overweight, the same statistic applies to obese adults. This has been seen as major public health problem thus attracting attention from the political and scientific community to mitigate this problem and rectify it.

Given that it is a multifactorial disease, impacted by genetic, biochemical, neurological, and physiological factors. An individual's environment, cultural settings and psychosocial factors prove to play an important role in its appearance and evolution. As a result, it is sometimes difficult to understand the preponderance and the relationship between biological and external multivariate.

On the other hand, as a physiological response to accentuated weight loss, there is an attempt to counteract this change through neurohormonal mechanisms, which also hinder the complete understanding of the disease, as well as the long-term therapeutic success.

As a risk factor for numerous pathologies, obesity is one of the main contributors to the onset and aggravation of cardiovascular, respiratory, renal, hepatic, and hormonal diseases, among others, culminating in increased morbidity and reduced average life expectancy in comparison with the general population.

The existing treatment is subdivided into three levels - the non-pharmacologic treatment (with lifestyle modifications), the pharmacologic (through drugs on a recurrent basis) and surgical (through bariatric surgery). These treatments have shown unsatisfactory results and stagnant in comparison to new approaches. Within these levels, bariatric surgery has the best long-term results, gaining attention in the medical domain, despite only 1% of eligible patients undergoing this procedure. In addition to its direct action on weight loss, there are indirect repercussions, such as the modulation of the intestinal microbiome, which also seems to have a beneficial effect in the treatment of obesity.

Through the review and summary analysis of scientific information already published on the subject, this work intends to analyse the consequences on the microbiome of patients who have undergone bariatric surgery and its importance in the long-term improvement and maintenance of weight, through the analysis of taxonomic, genetic, and functional markers.

## Key words

Obesity; Bariatric Surgery; Intestinal Microbiome.

## Abreviaturas

ALT – Alanina Aminotransferase

AST – Aspartato Aminotransferase

B – *Bacteroidetes*

BG – Banda Gástrica

BGYR – *Bypass* Gástrico Y-en-Roux

CB – Cirurgia Bariátrica

DII – Doença Inflamatória Intestinal

DM2 – Diabetes *Mellitus* tipo 2

F – *Firmicutes*

FA – Fosfatase Alcalina

GGT – Gama Glutamil Transferase

GLP-1 – Péptido Glucagon-*like* 1

HOMA-IR – Modelo de avaliação homeostático para Insulinorresistência

HTA – Hipertensão Arterial

IL-6/8 - Inter-leucina 6/8

IMC – Índice de Massa Corporal

MCP-1 - Proteína Quimiotática monócito-1

MB – Microbioma Intestinal

PCR – Proteína C-Reativa

rF/B – Rácio *Firmicutes/Bacteroidetes*

SAA – Amiloide sérica A

SG – *Sleeve* gástrico

SIBO - Sobrecrecimento intestinal

TG - Triglicerídeos

TNF  $\alpha$  – Fator de Necrose Tumoral  $\alpha$

# 1 Índice

2	Introdução.....	6
3	Materiais e Métodos.....	7
4.1	Cirurgia Bariátrica .....	9
4.2	Microbioma .....	11
4.3	O indivíduo normoponderal e sobrepeso – diferenças no Microbioma .....	13
4.4	Diversidade taxonómica após-Cirurgia Bariátrica.....	15
4.5	Riqueza genética após-Cirurgia Bariátrica.....	17
4.6	Função do Microbioma após-Cirurgia Bariátrica .....	18
4.7	Marcadores metabólicos, inflamatórios e antropométricos após-Cirurgia Bariátrica...	19
4.8	Complicações metabólicas após-Cirurgia Bariátrica.....	21
4.9	Impacto noutras patologias após-Cirurgia Bariátrica.....	23
5	Considerações Finais.....	24
6	Agradecimentos.....	25
7	Referências Bibliográficas.....	26

## 2 Introdução

Nas últimas décadas, tem-se verificado um aumento exponencial da prevalência da obesidade a nível mundial, triplicando desde 1975 o seu número inicial. Em 2016, 39% dos adultos (idade  $\geq 18$  anos) apresentavam excesso de peso (índice de massa corporal (IMC)  $\geq 25\text{kg/m}^2$ ) e 13% obesidade (IMC  $\geq 30\text{kg/m}^2$ ) (1). Em Portugal, o excesso de peso e a obesidade afeta mais de 50 e 25% dos adultos portugueses, respetivamente (2). Apesar desta realidade, o paradigma do tratamento da obesidade manteve-se estável e com *outcomes* idênticos nos últimos anos (3).

Sendo multifatorial, a obesidade surge como uma doença de difícil estudo e resolução. A hipótese metagenómica diz-nos que o microbioma intestinal (MB) é um destes mediadores (4), intervindo ativamente na homeostase e armazenamento energético, estando intimamente relacionado com a doença e as suas complicações (5), sendo possível estabelecer que a sua composição e função diferem entre um indivíduo normoponderal de um com excesso de peso e/ou obesidade (6).

A evidência diz-nos que a cirurgia bariátrica (CB) afeta a composição do microbioma, através da modificação da anatomia do trato digestivo e do metabolismo dos ácidos biliares, com um efeito sinérgico na perda de peso (7), dados que levam à hipótese onde o microbioma poderá ser um agente ativo no metabolismo humano e, por isso mesmo, uma possível fonte de novas terapêuticas, como também um indicador de saúde ou prognóstico.

Entender o impacto da cirurgia bariátrica no microbioma intestinal é o principal objetivo deste trabalho, com análise detalhada das variações na taxonomia, riqueza genética, função e marcadores metabólicos, inflamatórios e antropométricos, tentando estabelecer também relações entre estas alterações com as mudanças no microbioma. Este é um tópico muito atual, estando por isso em constante investigação e onde nem sempre existe consenso, sendo assim necessário sumarizar e analisar a informação científica já publicada de modo a esclarecer estas questões.

### 3 Materiais e Métodos

A pesquisa bibliográfica foi realizada no dia 19/09/2021 utilizando a base de dados eletrónica PubMed/MEDLINE através de um filtro com os seguintes termos relacionados com cirurgia bariátrica: “bariatric surgery”, “gastric bypass”, “Roux-in-Y”, “RYGB”, “sleeve gastrectomy”, “SG”, “gastroplasty”, “gastric sleeve”, “biliopancreatic diversion”, “BPD”, “duodenal switch”, “gastric band”, “LAGB”, “weight loss surgery”, “obesity surgery” combinado com termos relativos ao microbioma: “microbiome”, “microbiota”, “gut microbiome”, “gut microbiota”, “dysbiosis” combinado com os termos relacionados com obesidade: “obesity”, “morbid obesity”, “fatness”, “metabolic syndrome”.

Desta pesquisa culminaram 1084 resultados. Consideraram-se estudo em humanos e animais e todos os tipos de estudo. Foram também considerados como critérios de inclusão artigos que estivessem disponíveis na íntegra, nos idiomas inglês e português e que tivessem sido publicados no período entre 2011 e 2021, ficando com 675 artigos, embora também tenham sido utilizados artigos publicados em anos anteriores, sempre que se justificasse. Como critérios de exclusão encontravam-se artigos sem relação com o tema e que não estivessem disponíveis na íntegra.

Inicialmente realizou-se uma seleção de artigos pelo título e resumo de forma a avaliar se os mesmos abordavam claramente a temática pretendida e posteriormente pela leitura integral desses. Foram excluídos todos os artigos referentes a temas que não abordavam alterações no microbioma após-cirurgia ou análise do mesmo em doentes obesos. Deste modo, foram utilizados 64 artigos para a realização desta revisão.

Para além disso, foram consultados *websites* internacionais e nacionais de referência – World Health Organization, Direção-Geral da Saúde de Portugal e o livro Kaplan Medical - USMLE Step 2 CK Lecture Notes 2020.

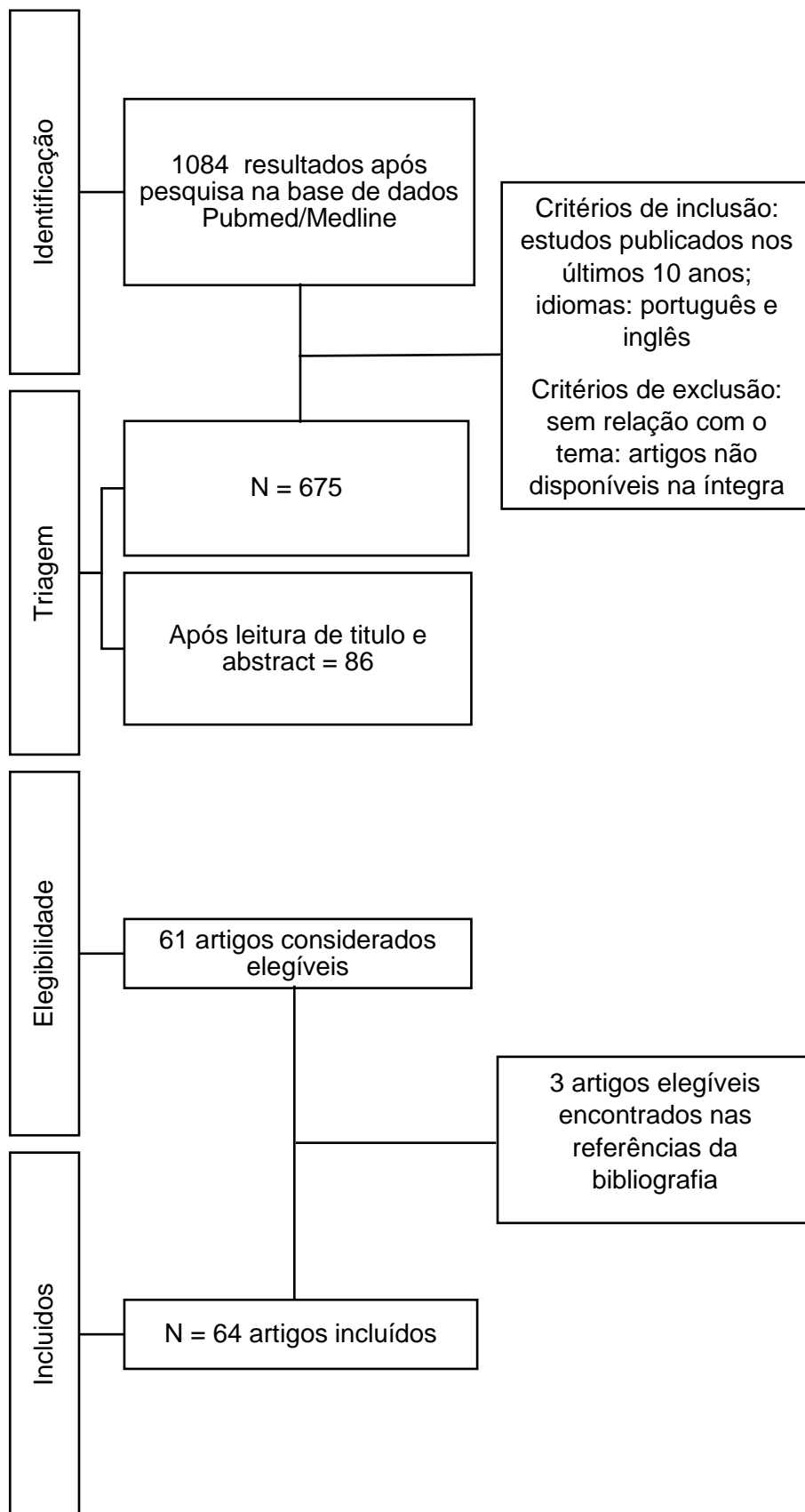


Figura 1 – Fluxograma de pesquisa



## 4.1 Cirurgia Bariátrica

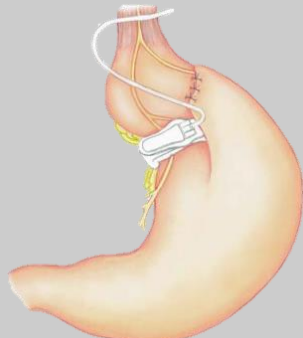

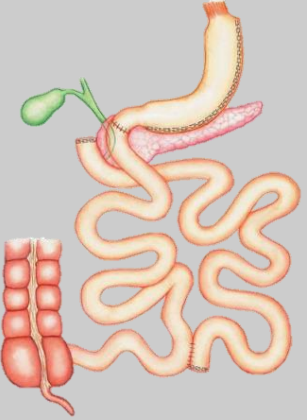
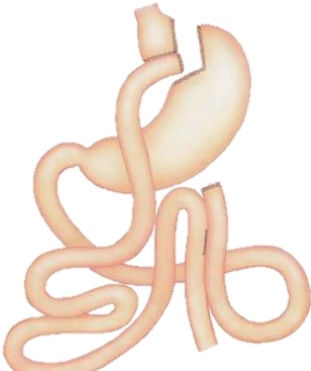
A opção cirúrgica na abordagem terapêutica à obesidade surge como terceira e última linha, sendo aquela que melhores resultados apresenta no que toca a uma perda consistente de peso a curto e longo prazo. Para além disso, surge como a única que consegue uma melhoria ou remissão completa da Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2), dislipidemia, hipertensão ou da apneia obstrutiva do sono (3).

Em Portugal, a Direção-Geral da Saúde (8) define os critérios para elegibilidade para tratamento cirúrgico da obesidade, sendo os seguintes:

- IMC  $\geq 40\text{kg/m}^2$  (obesidade classe III), com ou sem comorbilidades;
- IMC de 35 a 40  $\text{kg/m}^2$  (obesidade classe II), com pelo menos uma das seguintes comorbilidades: DM2; dislipidemia; síndrome de apneia obstrutiva do sono; síndrome de hipoventilação do obeso; HTA (especialmente se de difícil controlo); patologia degenerativa osteoarticular, com marcada limitação funcional;
- IMC 30 a 35  $\text{kg/m}^2$  (obesidade classe I) com DM2 e inadequado controlo glicémico, apesar da intervenção sobre o estilo de vida e terapêutica médica otimizada (9);
- Idade entre 18 e 65 anos;
- Falha no tratamento nutricional e farmacológico após, pelo menos, um ano;
- Obesidade não-secundária a doença endócrina clássica;
- Doentes bem informados e motivados com um risco cirúrgico aceitável;
- Ausência de distúrbios psiquiátricos;
- Ausência de dependência de álcool ou estupefacientes.

Os tipos de cirurgia bariátrica dividem-se em procedimentos restritivos, mal-absortivos ou mistos. Nos restritivos, dos quais fazem parte a banda gástrica ajustável laporoscópica (BG) e o *sleeve* gástrico (SG), há uma redução do volume do estômago levando a uma menor ingestão de alimentos e consequentemente a uma saciedade precoce. Nos procedimentos mal-absortivos, que inclui a diversão biliopancreática (DBP), há uma redução da absorção de micronutrientes, uma vez que parte do intestino delgado é excluído da digestão. O *bypass* gástrico Y-en-Roux (BGRY) é um procedimento misto (10). Estes procedimentos encontram-se explicado em detalhe na Tabela 1, sendo o SG e o BGRY os procedimentos realizados mais frequentemente e os com maior estudo científico.

**Tabela 1 – Tipos de Cirurgia Bariátrica e as suas características**

Tipo de Cirurgia	Procedimento e Classificação	Imagem exemplo
Banda gástrica ajustável (BG)	<p align="center"><b>Restritivo</b></p> <p>Banda ajustável 1-2cm abaixo da junção gastro-esofágica que reduz a capacidade do estômago</p>	
Sleeve Gástrico (SG)	<p align="center"><b>Restritivo</b></p> <p>Remoção de 75-80% do estômago por ressecção da grande curvatura</p>	
Diversão biliopancreática (DBP)	<p align="center"><b>Mal-absortivo</b></p> <p>Gastrectomia subtotal e 2 segmentos: um que recebe as secreções biliar e pancreática (duodeno e jejuno) anastomosando ao outro segmento no ileon terminal impedindo assim o contacto com os alimentos</p>	
Bypass em Y-en-Roux (BGR)	<p align="center"><b>Misto</b></p> <p>Redução do estômago a 15-30mL com gastrojejunostomia e jejunojejunostomia</p>	

## 4.2 Microbioma

Composto por inúmeras comunidades de microrganismos, o trato gastrointestinal serve de local para importantes processos essenciais na manutenção da homeostase do organismo. Sendo considerado um órgão multifatorial, o microbioma, que representa o conjunto alargado de todos os genes e microrganismos, apresenta funções indispensáveis nos processos metabólicos, na imunidade, no neurodesenvolvimento, entre outros (11).

Incluindo bactérias, *archaea*, vírus e alguns eucariotes unicelulares, o microbioma apresenta 150 vezes mais material genético que o humano. Destes, o primeiro domínio representa a maioria do conjunto, num total 500 a 1000 espécies com cerca de  $10^{14}$  bactérias, subdividas em várias famílias, sendo 5 as principais: *Firmicutes* (F) e *Bacteroidetes* (B), que representam 90% do total, e depois as *Actinobacteria*, *Proteobacterea* e *Verrucomicrobia* (12). Apesar disso, continuam por ser descobertos muito dos microrganismos que compõem estas comunidades, em particular eucariotes e vírus, além de que a maioria dos genes continuam por ser caracterizados (13). As primeiras sequenciações metagenômicas ocorreram apenas em 2006 e agruparam o microbioma dos indivíduos em três grandes *clusters*, chamados de entereótipo, tendo em conta a variação dos níveis de uma das três *genera*: *Bacteroides* (B), *Prevotella* (B) ou *Ruminococcus* (F) (14).

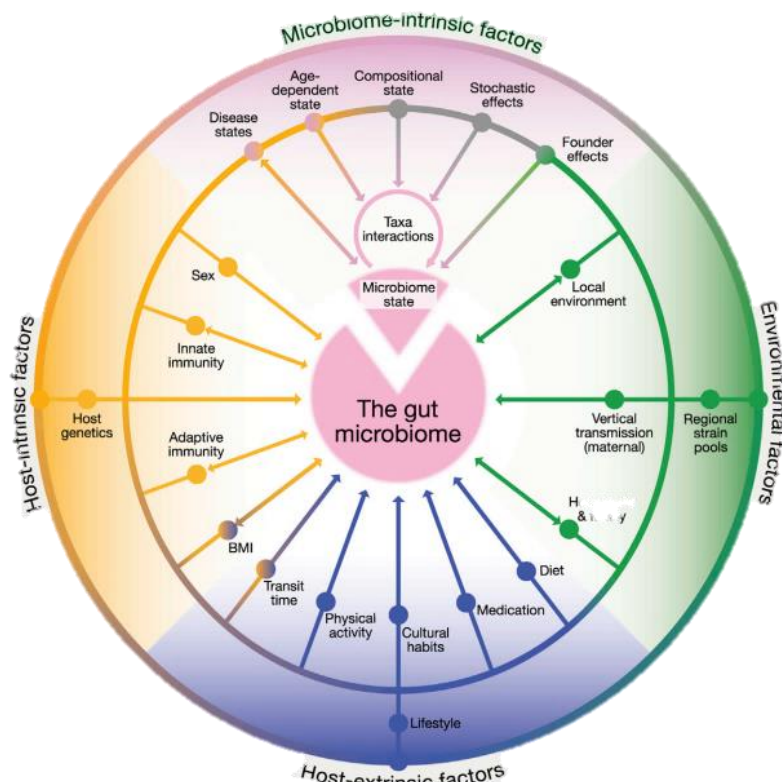
Os fatores que influenciam e modulam o microbioma são vários, sendo que a Figura 1 apresenta-os em quatro divisões: intrínsecos ao hospedeiro, extrínsecos ao hospedeiro, intrínsecos ao microbioma e ambientais. São eles os responsáveis pela grande diferença taxonômica inter-individual. Apesar disso, os fatores mais importantes apenas contribuirão para uma pequena fração desta variação inter-individual, com um efeito combinado de 10-15% segundo alguns estudos, onde a dieta surge como o principal perturbador e que podem aumentar ou diminuir o risco de desenvolvimento de determinadas doenças (15, 16). Muitos estudos longitudinais concluíram que o microbioma é marcadamente estável ao longo da vida na ausência de perturbações, com exceção da infância (onde há um desenvolvimento) e no idoso (com perda associada ao estilo de vida), onde a variação intra-individual ao longo do tempo é menor que as diferenças inter-individuais (17).

A definição de “microbioma saudável” continua a ser um desafio central da medicina, onde o estado de saúde e doença nem sempre é claro. Apesar de algumas doenças, onde se inclui a obesidade, poderem apresentar determinadas características típicas e únicas, nem sempre é fácil extrapolar os resultados, para além de que um microbioma inequivocamente saudável continua por ser estabelecido pela ciência (18). Uma grande parte dos estudos sugere que não importa tanto a resposta à perturbação, mas sim a resiliência à mesma, sendo que a sua presença é a marca-chave de um microbioma saudável (19). Independente disto, um

microbiom saudável é dinâmico e adapta-se ao momento, tentando garantir uma homeostase e simbiose com o hospedeiro.

Por outro lado, a disbiose representa uma alteração na composição e função dos microrganismos ou na mudança da distribuição das comunidades, com um impacto negativo na saúde. Vários estudos indicam que a obesidade é caracterizada por esta entidade clínica, estando por detrás da endotoxemia metabólica - desregulação metabólica, disfunção energética, inflamação sistémica de baixo grau, aumento da insulinoresistência e acumulação geral de gordura (16, 20).

A modulação do microbioma intestinal surge como abordagem terapêutica a esta e outras desregulações, tendo uma intenção de alterá-lo para um estado desejado, onde se inclui o transplante fecal (através do transplante de material fecal de um dador saudável para o trato gastro-intestinal de um recetor com desregulação, com um intuito modulador geral), o tratamento com pro e pré-bióticos (com um objetivo específico de modulação, através da administração de microrganismos vivos potenciadores de saúde e de substratos que potenciam estes mesmos), como também as intervenções dietéticas ou a cirurgia bariátrica (7, 13). Cabe assim entender o impacto da abordagem cirúrgica nesta modulação.



**Figura 1** – Os vários fatores moduladores do Microbioma, imagem retirada de “The Human Gut Microbiome: From Association to Modulation. Cell. 2018 Mar 8;172(6):1198-1215. doi: 10.1016/j.cell.2018.02.044. PMID: 29522742” (13)

### 4.3 O indivíduo normoponderal e sobrepeso – diferenças no Microbioma

Turnbaugh *et al.* com apenas um transplante fecal de um rato obeso para um magro conseguiu induzir obesidade (21), o que levou a comunidade científica a postular sobre o microbioma ter um papel vital no estabelecimento e evolução da obesidade e de que haveria diferenças significativas entre o microbioma do indivíduo normoponderal e do sobrepeso para induzir tais mudanças (22).

Ley *et al.* foi um dos primeiros a iniciar esta investigação de forma mais exaustiva (23, 24), demonstrando que, tanto em modelos murinos, como em indivíduos obesos, havia uma redução marcada de *Bacteroidetes* e um aumento proporcional de *Firmicutes*, com aumento consequente do rácio *Firmicutes/Bacteroidetes* (rF/B). A par destes achados, inúmeros estudos posteriores confirmaram os resultados (21, 25-27). O Human Microbiome Project Consortium concluí haver uma dominância geral de *Bacteroidetes* e *Firmicutes* em graus variáveis, dependentes do IMC, havendo uma correlação positiva entre o este rácio e o IMC, estando ainda a recolher exemplos de microbioma de indivíduos saudáveis para estabelecer o perfil de um microbioma intestinal saudável (28). Apesar disto, existem alguns resultados contraditórios a estes estudos (29-31), embora com populações reduzidas.

O aumento do rácio *Firmicutes/Bacteroidetes* está associado a uma capacidade aumentada de fermentação e retenção energética, através da ativação de genes envolvidos na degradação de polissacarídeos, levando ao aumento da produção enzimática e consequentemente o aumento de marcadores destes processos metabólicos e aumento da adiposidade (32).

Um dos maiores estudos em termos de volume de informação mostra-nos que indivíduos obesos, para além das alterações já referidas, tinham uma riqueza bacteriana geral diminuída e que a mesma predisponha para um estado pró-inflamatório (33). As principais conclusões apontam para: diminuição de bactérias produtoras de butirato (*Eubacterium rectale*, *Eubacterium ramulus*, *Roseburia cecicola*) e de bactérias metanogénicas (*Methanobrevibacter smithii*, *Methanosphaera stadtmanae*, *Methanomassiliicoccales*); aumento de bactérias associadas à degradação da mucosa (*Akkermansia muciniphila*) e da capacidade de lidar com o stress oxidativo. Este importante estudo permitiu explicar o mecanismo fisiopatológico por detrás do aumento da inflamação e insulinoresistência no doente obeso.

Em relação à riqueza genética, a conclusão também é clara: não só os indivíduos obesos tendem a ter uma menor expressão genética (75% no total), como também indivíduos

com menor expressão genética têm mais predisposição para desenvolver obesidade, DM2 ou doenças cardiovasculares ao longo da vida. Além disso, é estabelecida uma correlação inversa entre a expressão genética do microbioma e a presença de marcadores metabólicos, inflamatórios e antropométricos indicadores de doença (20, 34, 35).

A tabela 2 apresenta de forma sintetizada as diferenças nos marcadores analisados e comparados entre o microbioma de um indivíduo normoponderal e um indivíduo sobrepeso, sendo estas diferenças mais marcadas perante um maior IMC.

**Tabela 2** – Comparação de marcadores do Microbioma Intestinal entre indivíduos normoponderais e sobrepeso

<b>Marcadores</b>	<b>Indivíduo Normoponderal (IMC 18,5 a 24,9)</b>	<b>Indivíduo Sobrepeso (IMC ≥ 25,0)</b>
Diversidade taxonómica	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Elevada</li> <li>○ Rácio <i>Firmicutes/Bacteroidetes</i> normal</li> <li>○ Homeostase entre espécies patogénicas e não-patogénicas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Baixa</li> <li>○ Rácio <i>Firmicutes/Bacteroidetes</i> aumentado</li> <li>○ Presença de várias espécies patogénicas e em quantidades aumentadas</li> </ul>
Função	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Equilíbrio entre retenção energética e necessidade energética</li> <li>○ Boa capacidade de resposta a agressões externas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Aumento da retenção energética face às necessidades</li> <li>○ Capacidade de resposta a agressões debilitada</li> </ul>
Riqueza genética	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Expressão elevada em 75% da população</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Expressão baixa em 75% da população</li> <li>○ Produção enzimática elevada</li> </ul>
Metabólicos, Inflamatórios e Antropométricos	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Níveis normalizados</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Estado pró-inflamatório, com aumento dos marcadores;</li> </ul>

#### 4.4 Diversidade taxonómica após-Cirurgia Bariátrica

A cirurgia bariátrica tem um impacto profundo no perfil taxonómico do microbioma, não necessariamente vinculado à perda de peso, já que ocorrem mudanças logo a partir dos primeiros dias (36, 37). Estas ocorrem na sua maioria durante os primeiros doze meses após o procedimento cirúrgico (38-40), mantendo depois uma estabilidade sustentada nos dez anos seguintes (5, 41). As alterações verificadas são de tal ordem, que em muitos pacientes o microbioma pós-operatório apresenta um efeito protetor (5).

Uma revisão sistemática recente (7) concluiu que a modulação leva a um incremento na diversidade total do microbioma, com um aumento significativo da abundância de quatro principais *phyla* – *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* e *Verrucomicrobia* – e um decréscimo de apenas uma só - *Firmicutes*. O aumento consequente desta biodiversidade, que em alguns casos altera o enteriótipo do indivíduo, poderá estar na base da perda sustentada de peso e da melhoria metabólica. Apesar disso, alguns indivíduos, principalmente os que apresentam grandes níveis de disbiose iniciais, não apresentam uma recuperação total a ponto de normalizarem este parâmetro (42).

Zhang *et al.* num dos primeiros estudos na área, analisou que após BGYR a quantidade relativa de *Firmicutes* sofreu um decréscimo significativo e um aumento proporcional de *Bacteroidetes*, que culminava numa normalização do rácio *Firmicutes/Bacteroidetes* (entre 0.5 e 1) (37). De facto, este é um dos principais achados após BGRY e SG, podendo ser usado como marcador da saúde do microbioma intestinal (43).

Furet *et al.* através da avaliação de fezes de obesos operados verificou um aumento de *Bacteroides/Prevotella*, tal como *Escherichia coli* (*E. coli*), inversamente correlacionadas com os níveis de massa gorda e leptina (independentes das mudanças de dieta), para além de uma diminuição de bactérias produtoras de ácido láctico como *Lactobacillus/Leuconostoc/Pediococcus* tal como de *Bifidobacterium* (36).

O aumento da *phyla Proteobacteria* após cirurgia bariátrica é também um achado comum, estando associado a melhoria dos parâmetros metabólicos e inflamatórios, sendo que esta mudança deve-se ao aumento do pH luminal gastrointestinal (pela redução do volume gástrico) e dos maiores níveis de oxigénio dissolvido, que permite o crescimento de microrganismos aeróbios facultativos e inibe o de populações anaeróbia (33, 37, 38, 40, 44-47). A *E. coli* pertence a *phyla Proteobacteria* e parece estar inversamente relacionada com os níveis de leptina, o que demonstra ser um paradoxo, já que uma elevação de *Proteobacteria* e *Enterobacteria* é normalmente vista em outras doenças intestinais, como é o caso da doença inflamatória intestinal (DII) e cancro do colon retal (48). A redução do pH

também está associado ao aumento de *Akkermansia muciniphila*, *E.coli*, e *Bacteroides spp.* (49).

Vários estudos prospectivos também parecem indicar um aumento da phyla *Verrucomicrobia* e *Fusobacteria*, e diminuição proporcional de *Actinobacteria* (7). O aumento de *Fusobacteria* resulta de um aumento da abundância de *Fusobacterium*, sendo que esta está negativamente correlacionada com os níveis de ácidos biliares (40).

A prevalência de sobrecrecimento intestinal (SIBO), existe em cerca de 15% dos pacientes antes da operação e surge em 40% após, o que também interfere positivamente na perda de peso, surgindo através da estase intestinal, permitindo a sua proliferação, principalmente de aeróbios gram-negativos ou anaeróbios (*E. coli*, *Enterococcus spp*, *Klebsiella pneumonia* ou *Proteus mirabilis*), que entram diretamente em competição pelos nutrientes com o hospedeiros e podendo até causar dano na mucosa. Esta condição pode levar a défices nutricionais, como de tiamina e vitamina B12, e aumento dos níveis plasmáticos de folato, sendo o tratamento antibiótico a única opção para regularizar estes défices (50).

A modificação do microbioma difere significativamente entre diferentes procedimentos cirúrgicos, sendo que apesar da pouca informação disponível, é possível verificar que o impacto na taxonomia é maior na BGYR e SG, em detrimento dos outros procedimentos. Para além disso, o aumento do número e quantidade de espécies bacterianas é mais marcado no BGYR (51).



## 4.5 Riqueza genética após-Cirurgia Bariátrica

Apesar de pouca informação em relação ao tema, é conhecido que a riqueza genética pode sofrer um incremento de até 30% apenas com alterações dietéticas (16). A cirurgia bariátrica também modula de igual forma, aumentando-a significativamente nos primeiros meses após o procedimento cirúrgico, mas até 50% destas alterações poderão estar associadas a modificações na dieta após a cirurgia (36).

A cirurgia é o método com mais impacto no aumento da riqueza genética no microbioma intestinal, quando comparada com as alterações dietéticas, transplante fecal ou utilização de pró e pré-bióticos (5, 46). A maior parte destas alterações tendem a ocorrer no primeiro ano, com vista a um ganho gradual na contagem de genes (52).

Aron *et al.* concluiu que não só havia um incremento significativo na contagem de genes após a cirurgia, como esta correlacionava-se inversamente com alguns marcadores metabólicos e inflamatórios, como é o caso da uricemia (marcador indireto de insulinoresistência) e dos triglicédeos, tendo a mesma relação com o IMC e massa gorda do indivíduo, podendo ser por isso um potencial marcador de doença e da sua gravidade (53).

Em termos comparativos, é verificado um aumento geral no SG e na BGYR, sendo mais marcada no segundo procedimento (35, 39). Em relação aos outros procedimentos cirúrgicos não é encontrada informação suficiente para estabelecer conclusões.

Apesar disto, a grande maioria dos doentes não consegue corrigir este défice de riqueza a ponto de o normalizar, levando à conclusão de que apesar da cirurgia bariátrica ter um importante papel na modulação genética do microbioma intestinal, não é suficiente para o normalizar e de que outros mecanismos poderão também ter um papel importante (53).

A recuperação tardia de peso e o reaparecimento de comorbilidades relacionadas com a obesidade em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos podem estar relacionados com a falta de restauração completa da riqueza genética do microbioma segundo alguns estudos científicos na área (54).

## 4.6 Função do microbioma após-Cirurgia Bariátrica

As alterações taxonómicas anteriormente estabelecidas, com conseqüente variação das espécies predominantes, e as alterações do trato gastrointestinal devido ao procedimento cirúrgico decorrente, levam a uma mudança comprovada das funções do microbioma, em especial as associadas ao metabolismo, que se repercutem numa melhoria metabólica e perda de peso do doente (55).

De facto, uma das principais conseqüências é o decrescimento da capacidade de extrair energia proveniente da alimentação. Isto deve-se principalmente à redução do número de formas do microbioma intestinal metabolizar os hidratos de carbono simples (39). Para além disso, o intestino após-cirurgia bariátrica tende a ser um ambiente anaeróbio, onde a produção de ácidos gordos de cadeias leves tende a utilizar energia própria do organismo, em vez de energia livre (oxidação anaeróbia) (56).

A cirurgia permite também a criação de um ambiente com melhor balanço *redox*, ligeiramente mais ácido e anaeróbio, o que promove um vasto número de proteínas e enzimas que degradam os ácidos gordos, onde o aumento de determinadas cadeias leves de ácidos gordos está associado a efeitos benéficos na obesidade e insulinoresistência (57, 58).

Também são reportadas várias alterações em vias de degradação, que culmina na redução/reversão do estado pró-inflamatório muito associado à obesidade. É o caso das alterações enzimáticas na via de degradação da histidina, que levam à produção de L-glutamato, um precursor GABA, muito associado à regulação negativa de citocinas pró-inflamatória e doenças inflamatórias (59).

O perfil proteico, que corresponde à diversidade de proteínas sintetizadas e o seu nível de expressão, também é um importante caracterizador do microbioma e obesidade. A cirurgia bariátrica parece ter um forte impacto na melhoria dos níveis de expressão nos primeiros 3 meses, tal como da sua síntese (60).

## 4.7 Marcadores metabólicos, inflamatórios e antropométricos após-Cirurgia Bariátrica

A cirurgia bariátrica tem um impacto notório na função do microbioma intestinal, através da sua modulação taxonómica e genética, o que se repercute no perfil metabólico, inflamatório e antropométrico do doente, tendo melhor *outcome* quando comparada a outras alternativas. Para além disso, as melhorias verificadas tendem a ser em maior escala na BGYR do que por SG (61).

De forma a não associar estas mudanças drásticas apenas à ação direta da cirurgia, mas também à modulação do microbioma, Furet *et al.* conseguiu induzir estas alterações apenas com um transplante fecal de um doador magro para um doador obeso, comprovando assim o papel preponderante do microbioma na regulação dos indicadores acima descritos (36).

De uma forma geral, a cirurgia bariátrica repercute-se numa melhoria geral dos marcadores metabólicos, inflamatórios e antropométricos, sendo que grande parte destes atingem níveis considerados normais. Apesar disso, e segundo alguns estudos, nem todos os marcadores inflamatórios tendem a normalizar, apesar da sua redução, como é o caso das interleucinas (IL) ou o fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ), já que apesar de apresentarem uma importante marca pró-inflamatória, também apresentam funções na cascata imunológica, estabelecendo-se em muitos casos uma manutenção dos seus níveis (62).

A tabela 3 resume as principais alterações registadas nos primeiros 12 meses após procedimento bariátrico, sabendo que o efeito sinérgico da modulação do microbioma e das alterações fisiológicas do trato gastrointestinal permitem resultados ainda mais satisfatórios.

**Tabela 3** – Alterações nos marcadores após-Cirurgia bariátrica

<b>Marcadores Antropométricos</b> ↓	<ul style="list-style-type: none"><li>○ IMC; Perímetro abdominal; % Massa gorda; Diâmetro adipocitário; Leptina; Pressão sistólica e diastólica média;</li></ul>
<b>Marcadores Metabólicos</b> ↑	<ul style="list-style-type: none"><li>○ Colesterol HDL;</li><li>○ Adiponectina;</li></ul>
<b>Marcadores Metabólicos</b> ↓	<ul style="list-style-type: none"><li>○ HOMA-IR, Hemoglobina A1C; GLP-1; Dipeptidase tipo 4 – marcadores associados à DM2 e insulino-resistência</li><li>○ Colesterol LDL, Colesterol total e Triglicerídeos;</li><li>○ Lactato desidrogenase e Creatinina Quinase – marcadores de dano celular</li></ul>
<b>Marcadores Inflamatórios</b> ↓	<ul style="list-style-type: none"><li>○ SAA, MCP-1, PCR, hepcidina – marcadores de fase aguda</li><li>○ Transferrina, ferritina, hepcidina – marcadores de fase crônica</li><li>○ TNF <math>\alpha</math>; Interleucinas – marcadores do sistema imune inato</li></ul>
<b>Marcadores Hepáticos</b> ↓	<ul style="list-style-type: none"><li>○ AST e ALT – indicadores de dano hepatocelular</li><li>○ FA e GGT – associados a quadros de colestase</li></ul>
<b>Marcadores Renais</b> ↓	<ul style="list-style-type: none"><li>○ Ureia</li><li>○ Creatinina</li></ul>
<b>Marcadores Cardíacos</b> ↓	<ul style="list-style-type: none"><li>○ Peptídeo Natriurético tipo B (BNP) e Fragmento N-Terminal Peptídeo Natriurético tipo B (NT-proBNP) – marcadores de insuficiência cardíaca</li></ul>

## 4.8 Complicações metabólicas após-Cirurgia Bariátrica

O mecanismo pelo qual a Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2) sofre uma remissão total ou parcial num curto espaço de tempo após a realização de cirurgia bariátrica ainda não é completamente compreendido, mas estudos recentes apontam para que a modulação do microbioma tenha um efeito benéfico nesta doença metabólica (36, 40).

Dos estudos efetuados em relação ao tema, a maioria relativos ao BGYR e ao SG, parece ser uma das primeiras alterações de base após-cirurgia, ainda antes do doente efetivamente perder peso. Numa questão de poucos dias ou semanas, uma maioria significativa dos doentes apresenta marcadores metabólicos relativos à DM2 regularizados, como é o caso dos níveis de glicémia e insulinémia (63).

Neste momento são duas as espécies que comprovadamente apresentam relação com esta mudança de paradigma: *Fecalibacterium prausnitzii* e *Akkermansia muciniphila*. Ambas se encontram diminuídas no doente obeso com DM2 e mostram um aumento após a cirurgia. Estes estudos reafirmam o conceito que as bactérias do trato gastrointestinal estão envolvidas no aparecimento do DM2 em humanos (35, 36, 64).

As espécies de *Fecalibacterium prausnitzii* associam-se negativamente com os marcadores inflamatórios, independente da dieta seguida. Em humanos, o 16S rDNA plasmático, um marcador bacteriano amplamente específico, foi considerado um importante marcador independente do risco de diabetes e previu adiposidade abdominal em uma grande amostra de participantes não obesos de uma população geral.

*Akkermansia muciniphila* tem um importante impacto na melhoria da homeostase da glicose e na perda de peso, bem como na saúde da mucosa intestinal em obesos operados. O seu aumento leva por isso a uma melhoria metabólica, sendo que o seu impacto total na homeostase da glicose continua ainda por ser validado (35).

É importante também referir que a própria cirurgia tem impacto na modulação da DM2, já que no caso da BGYR e do SG há um aumento dos níveis de ácidos biliares circulantes (pelo aumento de ácidos biliares secundários), estando este aumento associado a uma melhor tolerância à glicose através de um maior estímulo do GLP-1 (5, 65).

A Tabela 4 apresenta de uma forma sucinta as variações já descritas nos capítulos anteriores, permitindo fazer uma comparação geral dos marcadores avaliados pré-cirurgia bariátrica e após a mesma.

**Tabela 4** – Comparação de marcadores do Microbioma Intestinal entre indivíduos antes e após a realização de cirurgia bariátrica

<b>Marcadores</b>	<b>Pré-Cirurgia</b>	<b>Após-Cirurgia</b>
<b>Diversidade taxonómica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Diminuída</li> <li>○ Aumento do rácio <i>Firmicutes/Bacteroidetes</i></li> <li>○ Presença de várias espécies patogénicas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Aumentada.</li> <li>○ Diminuição do rácio <i>Firmicutes/Bacteroidetes</i></li> <li>○ Manutenção de algumas espécies patogénicas</li> </ul>
<b>Função</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Capacidade de reter energia aumentada</li> <li>○ Interferência negativa noutros sistemas e patologias</li> <li>○ Imunidade diminuída</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Capacidade de reter energia normaliza</li> <li>○ Interferência positiva noutros sistemas e patologias</li> <li>○ Imunidade aumenta</li> </ul>
<b>Riqueza genética</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Diminuída em 75% dos doentes</li> <li>○ Perfil proteico pobre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Aumenta na maioria dos doentes, mas continuam em grande parte com riqueza diminuída</li> <li>○ Aumento da produção proteica</li> </ul>
<b>Metabólicos Inflamatórios Antropométricos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Marcadores desregulados, com impacto negativo na saúde</li> <li>○ Estado pró-inflamatório presente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Grande melhoria metabólica, inflamatória e antropométrica.</li> <li>○ Remissão parcial/total da DM2</li> <li>○ Sem estado pró-inflamatório</li> </ul>

## 4.9 Impacto noutras patologias após-Cirurgia Bariátrica

A modulação decorrente da cirurgia bariátrica tem também um impacto noutras patologias (seja potenciador ou supressor), já que o microbioma interfere em quase todos os sistemas. Soty M. *et al.* associou algumas espécies de bactérias a determinadas doenças, sendo que a tabela 4 apresenta algumas destas correlações (66).

**Tabela 5** – Alterações do microbioma intestinal e correlação com outras doenças

Bactéria	Fisiologia associada	Associação a Doença
<i>Bifidobacterium spp.</i> ↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Produção de ácido gordos de cadeias pequenas</li> <li>○ Melhora barreira mucosa</li> <li>○ Diminui níveis lipossacarídeos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Aumentada na Síndrome de Rett</li> <li>○ Diminuída na obesidade</li> </ul>
<i>Bilophila spp.</i> ↓	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Inflamação pró-inflamatória</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Aumentada na colite</li> <li>○ Diminuída no autismo</li> </ul>
<i>Clostridium spp.</i> ↓	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Promove geração de células TH17</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Diminuída na DII</li> <li>○ Aumentada na DM2 e no autismo</li> </ul>
<i>Escherichia coli</i> ↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ativação TLR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Aumentada na DII e DM2</li> </ul>
<i>Eubacterium spp.</i> ↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Produção de ácido gordos de cadeias pequenas e de ácidos fenólicos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Diminuída na DII, aterosclerose, DM2</li> </ul>
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> ↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Produção de ácido gordos de cadeias pequenas e efeito anti-inflamatório</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Diminuída na DII, na obesidade, DM2</li> </ul>
<i>Lactobacillus spp.</i> ↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Produção de ácido gordos de cadeias pequenas e efeito anti-inflamatório</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Diminuída na obesidade</li> <li>○ Aumentada na depressão</li> </ul>
<i>Roseburia spp.</i> ↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Produção de ácido gordos de cadeias pequenas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Diminuída na DII, aterosclerose, DM2 e obesidade</li> </ul>

## 5 Considerações Finais

A cirurgia bariátrica tem um importante impacto modulador no microbioma intestinal. De facto, é possível reter que esta tem um efeito direto no aumento da diversidade taxonómica e genética, o que se repercute numa alteração da sua função e consequente melhoria dos parâmetros hormonais, inflamatórios, metabólicos e antropométricos do doente obeso operado. Apesar disso, a cirurgia não tem capacidade de, na maioria dos casos, recuperar o microbioma para um estado completo de saúde, e que poderá explicar o ganho de peso ponderal a longo prazo. A tabela 4 apresenta de forma sucinta estes achados.

Para além disso, é possível denotar que diferentes abordagens cirúrgicas, como a BGYR e o SG, têm melhores *outcomes* quando comparadas às restantes técnicas. Estes resultados poderão estar relacionados com a alteração anatómica do sistema gastrointestinal e do trânsito dos ácidos biliares, no entanto continua a haver um défice de estudos comparativos entre os vários procedimentos cirúrgicos para estabelecimento de conclusões mais robustas.

A obesidade e o microbioma continuam a ser temas muito controversos na comunidade científica: se a obesidade é causa ou consequência da disbiose; de que forma os diferentes fatores moduladores do microbioma influenciam o *outcome* dos estudos; serão as associações entre o microbioma e uma doença uniformes em todos os doentes - são questões que continuam sem resposta, sendo no entanto certo que este poderá ser um importante marcador de saúde no futuro.

Após esta revisão, é possível concluir ainda que a quantidade de informação relativa a temática continua a ser pouca, o que dificulta a extrapolação direta dos resultados, tal como a diversidade dos mesmos, sendo por isso necessária mais investigação científica acerca deste tema, nomeadamente em relação aos resultados dos diferentes tipos de cirurgia bariátrica no que toca à modulação do microbioma, como também um melhor estabelecimento correlações entre determinados microrganismos e respetivas funções ou associações a doenças.



## 6 Agradecimentos

À Associação Académica de Coimbra.

## 7 Referências Bibliográficas

1. WHO. Obesity and overweight 2021 [<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>]. Consultado a 19/09/2021
2. Camolas J, Gregório MJ, Sousa SM, Graça P. Obesidade: otimização da abordagem terapêutica no Serviço Nacional de Saúde. 2017 [[https://nutrimento.pt/activeapp/wp-content/uploads/2017/10/Obesidade\\_otimizacao-da-abordagem-terapeutica-no-servi%C3%A7o-nacional-de-saude.pdf](https://nutrimento.pt/activeapp/wp-content/uploads/2017/10/Obesidade_otimizacao-da-abordagem-terapeutica-no-servi%C3%A7o-nacional-de-saude.pdf)]. Consultado a 12/12/2021
3. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen M, Pories W, Fahrbach K et al. Bariatric Surgery. JAMA. 2004;292(14):1724.
4. Cani P, Delzenne N. The Role of the Gut Microbiota in Energy Metabolism and Metabolic Disease. Current Pharmaceutical Design. 2009;15(13):1546-1558.
5. Tremaroli V, Karlsson F, Werling M, Ståhlman M, Kovatcheva-Datchary P, Olbers T, et al. Roux-en-Y Gastric Bypass and Vertical Banded Gastroplasty Induce Long-Term Changes on the Human Gut Microbiome Contributing to Fat Mass Regulation. Cell Metabolism. 2015 Aug 4;22(2):228–38.
6. Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. Vol. 489, Nature. 2012. p. 242–9.
7. Guo Y, Huang Z, Liu C, Qi L, Sheng Y, Zou D. Modulation of the gut microbiome: a systematic review of the effect of bariatric surgery. European Journal of Endocrinology. 2018;178(1):43-56.
8. DGS Boas práticas na abordagem do doente com obesidade elegível para cirurgia bariátrica 2012. [<https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/orientacoes-e-circulares-informativas/orientacao-n-0282012-de-31122012.aspx> ]. Consultado a 12/12/2021
9. Silva-Nunes JR, R & Albuquerque, A & Oliveira, P & Rodrigues, D & Limbert, C & Cardoso, J & Freitas, Paula. Consenso Nacional para o Tratamento Cirurgico da Diabetes Tipo 2 (National Consensus for the Surgical Treatment of Type 2 Diabetes). 2018
10. Runkel N, Colombo-Benkmann M, Hüttl TP, Tigges H, Mann O, Sauerland S. Klinische leitlinie: Chirurgie der Adipositas. Deutsches Arzteblatt. 2011 May 20;108(20):341–6.
11. Heintz-Buschart A, Wilmes P. Human Gut Microbiome: Function Matters. Trends in Microbiology. 2018;26(7):563-574.

12. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010;464(7285):59–65.
13. Schmidt, T., Raes, J. and Bork, P., 2018. The Human Gut Microbiome: From Association to Modulation. *Cell*, 172(6), pp.1198-1215.
14. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Paslier D le, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011 May 12;473(7346):174–80.
15. Zmora, N., Zeevi, D., Korem, T., Segal, E. and Elinav, E., 2016. Taking it Personally: Personalized Utilization of the Human Microbiome in Health and Disease. *Cell Host & Microbe*, 19(1), pp.12-20.
16. Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, Prifti E, Pons N, le Chatelier E, et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature*. 2013;500(7464):585–8.
17. Faith JJ, Guruge JL, Charbonneau M, Subramanian S, Seedorf H, Goodman AL, et al. The long-term stability of the human gut microbiota. *Science*. 2013;341(6141).
18. Lloyd-Price J, Abu-Ali G, Huttenhower C. The healthy human microbiome. Vol. 8, *Genome Medicine*. BioMed Central Ltd.; 2016.
19. Sommer F, Anderson JM, Bharti R, Raes J, Rosenstiel P. The resilience of the intestinal microbiota influences health and disease. Vol. 15, *Nature Reviews Microbiology*. Nature Publishing Group; 2017. p. 630–8.
20. le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013;500(7464):541–6.
21. Turnbaugh PJ, Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Knight R, Gordon JI. The effect of diet on the human gut microbiome: A metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Science Translational Medicine*. 2009 Nov 11;1(6).
22. Villanueva-Millán MJ, Pérez-Matute P, Oteo JA. Gut microbiota: a key player in health and disease. A review focused on obesity. *Journal of Physiology and Biochemistry*. 2015 Sep 19;71(3):509–25.
23. Ley R, Turnbaugh P, Klein S, Gordon J. Human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006;444(7122):1022-1023.
24. Ley R, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone C, Knight R, Gordon J. Obesity alters gut microbial ecology. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005;102(31):11070-11075.

25. Armougom F, Henry M, Vialettes B, Raccach D, Raoult D. Monitoring bacterial community of human gut microbiota reveals an increase in *Lactobacillus* in obese patients and Methanogens in anorexic patients. *PLoS ONE*. 2009 Sep 23;4(9).
26. Nadal I, Santacruz A, Marcos A, Warnberg J, Garagorri M, Moreno LA, et al. Shifts in clostridia, bacteroides and immunoglobulin-coating fecal bacteria associated with weight loss in obese adolescents. *International Journal of Obesity*. 2009;33(7):758–67.
27. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006 Dec 21;444(7122):1027–31.
28. *Nature*, 2012. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. 486(7402), pp.207-214.
29. Balamurugan R, George G, Kabeerdoss J, Hepsiba J, Chandragunasekaran AMS, Ramakrishna BS. Quantitative differences in intestinal *Faecalibacterium prausnitzii* in obese Indian children. *British Journal of Nutrition*. 2010 Feb;103(3):335–8.
30. Zhang C, Zhang M, Wang S, Han R, Cao Y, Hua W, et al. Interactions between gut microbiota, host genetics and diet relevant to development of metabolic syndromes in mice. *ISME Journal*. 2010 Feb;4(2):232–41.
31. Andoh A, Nishida A, Takahashi K, Inatomi O, Imaeda H, Bamba S et al. Comparison of the gut microbial community between obese and lean peoples using 16S gene sequencing in a Japanese population. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*. 2016;59(1):65-70.
32. le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013;500(7464):541–6.
33. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunencko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*. 2009 Jan 22;457(7228):480–4.
34. Debédát J, Clément K, Aron-Wisnewsky J. Gut Microbiota Dysbiosis in Human Obesity: Impact of Bariatric Surgery. *Current Obesity Reports*. 2019 Sep;8(3):229–42.
35. Furet JP, Kong LC, Tap J, Poitou C, Basdevant A, Bouillot JL, et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: Links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes*. 2010 Dec;59(12):3049–57.
36. Zhang H, DiBaise J, Zuccolo A, Kudrna D, Braidotti M, Yu Y et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009;106(7):2365-2370.

37. Palleja A, Kashani A, Allin KH, Nielsen T, Zhang C, Li Y, et al. Roux-en-Y gastric bypass surgery of morbidly obese patients induces swift and persistent changes of the individual gut microbiota. *Genome Medicine*. 2016 Jun 15;8(1).
38. Liu R, Hong J, Xu X, Feng Q, Zhang D, Gu Y, et al. Gut microbiome and serum metabolome alterations in obesity and after weight-loss intervention. *Nature Medicine*. 2017 Jul 1;23(7):859–68.
39. Kong LC, Tap J, Aron-Wisnewsky J, Pelloux V, Basdevant A, Bouillot JL, et al. Gut microbiota after gastric bypass in human obesity: Increased richness and associations of bacterial genera with adipose tissue genes. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2013 Jul 1;98(1):16–24.
40. Aron-Wisnewsky J, Prifti E, Belda E, Ichou F, Kayser BD, Dao MC, et al. Major microbiota dysbiosis in severe obesity: Fate after bariatric surgery. *Gut*. 2019 Jan 1;68(1):70–82.
41. Lau E, Belda E, Picq P, Carvalho D, Ferreira-Magalhães M, Silva M et al. Gut microbiota changes after metabolic surgery in adult diabetic patients with mild obesity: a randomised controlled trial. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2021;13(1).
42. Ejtahed HS, Angoorani P, Hasani-Ranjbar S, Siadat SD, Ghasemi N, Larijani B, et al. Adaptation of human gut microbiota to bariatric surgeries in morbidly obese patients: A systematic review. *Microbial Pathogenesis*. 2018 Mar 1;116:13–21.
43. Ling CK, Wuillemin PH, Bastard JP, Sokolovska N, Gougis S, Fellahi S, et al. Insulin resistance and inflammation predict kinetic body weight changes in response to dietary weight loss and maintenance in overweight and obese subjects by using a Bayesian network approach<sup>1-4</sup>. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2013 Dec 1;98(6):1385–94.
44. Medina DA, Pedreros JP, Turiel D, Quezada N, Pimentel F, Escalona A, et al. Distinct patterns in the gut microbiota after surgical or medical therapy in obese patients. *PeerJ*. 2017;2017(6).
45. Graessler J, Qin Y, Zhong H, Zhang J, Licinio J, Wong ML, et al. Metagenomic sequencing of the human gut microbiome before and after bariatric surgery in obese patients with type 2 diabetes: Correlation with inflammatory and metabolic parameters. *Pharmacogenomics Journal*. 2013 Dec;13(6):514–22.
46. Li J v., Ashrafian H, Bueter M, Kinross J, Sands C, le Roux CW, et al. Metabolic surgery profoundly influences gut microbial - Host metabolic cross-talk. *Gut*. 2011 Sep;60(9):1214–23.

47. Arthur JC, Jobin C. The complex interplay between inflammation, the microbiota and colorectal cancer. *Gut Microbes*. 2013;4(3):253–8.
48. Anhe FF, Varin T v., Schertzer JD, Marette A. The Gut Microbiota as a Mediator of Metabolic Benefits after Bariatric Surgery. Vol. 41, *Canadian Journal of Diabetes*. Elsevier B.V.; 2017. p. 439–47.
49. Lakhani S v., Shah HN, Alexander K, Finelli FC, Kirkpatrick JR, Koch TR. Small intestinal bacterial overgrowth and thiamine deficiency after Roux-en-Y gastric bypass surgery in obese patients. *Nutrition Research*. 2008 May;28(5):293–8.
50. Pedersen HK, Gudmundsdottir V, Nielsen HB, Hyotylainen T, Nielsen T, Jensen BAH, et al. Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity. *Nature*. 2016 Jul 13;535(7612):376–81.
51. Galazzo G, van Best N, Benedikter BJ, Janssen K, Bervoets L, Driessen C, et al. How to Count Our Microbes? The Effect of Different Quantitative Microbiome Profiling Approaches. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2020 Aug 7;10.
52. Aron-Wisnewsky J, Verger EO, Bounaix C, Dao MC, Oppert JM, Bouillot JL, et al. Nutritional and protein deficiencies in the short term following both gastric bypass and gastric banding. *PLoS ONE*. 2016 Feb 1;11(2).
53. El Ansari W, Elhag W. Weight Regain and Insufficient Weight Loss After Bariatric Surgery: Definitions, Prevalence, Mechanisms, Predictors, Prevention and Management Strategies, and Knowledge Gaps—a Scoping Review. *Obesity Surgery*. 2021;31(4):1755-1766.
54. Camastra S, Palumbo M, Santini F. Nutrients handling after bariatric surgery, the role of gastrointestinal adaptation. Vol. 27, *Eating and Weight Disorders*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2022. p. 449–61.
55. Koulas SG, Stefanou CK, Stefanou SK, Tepelenis K, Zikos N, Tepetes K, et al. Gut Microbiota in Patients with Morbid Obesity Before and After Bariatric Surgery: a Ten-Year Review Study (2009–2019). Vol. 31, *Obesity Surgery*. Springer; 2021. p. 317–26.
56. Kelly CJ, Zheng L, Campbell EL, Saeedi B, Scholz CC, Bayless AJ, et al. Crosstalk between microbiota-derived short-chain fatty acids and intestinal epithelial HIF augments tissue barrier function. *Cell Host and Microbe*. 2015 May 13;17(5):662–71.
57. Saad MJA, Santos A, Prada PO. Linking gut microbiota and inflammation to obesity and insulin resistance. Vol. 31, *Physiology*. American Physiological Society; 2016. p. 283–93.

58. Aggarwal S, Ahuja V, Paul J. Attenuated GABAergic Signaling in Intestinal Epithelium Contributes to Pathogenesis of Ulcerative Colitis. *Digestive Diseases and Sciences*. 2017 Oct 1;62(10):2768–79.
59. Murphy R, Tsai P, Jüllig M, Liu A, Plank L, Booth M. Differential Changes in Gut Microbiota After Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy Bariatric Surgery Vary According to Diabetes Remission. *Obesity Surgery*. 2017 Apr 1;27(4):917–25.
60. Puzziferri N, Roshek TB, Mayo HG, Gallagher R, Belle SH, Livingston EH. Long-term follow-up after bariatric surgery: A systematic review. Vol. 312, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2014. p. 934–42.
61. Affinati AH, Esfandiari NH, Oral EA, Kraftson AT. Bariatric Surgery in the Treatment of Type 2 Diabetes. Vol. 19, *Current Diabetes Reports*. Springer; 2019.
62. Hafida S, Mirshahi T, Nikolajczyk BS. The Impact of Bariatric Surgery on Inflammation: Quenching the Fire of Obesity?
63. Harris K, Kassis A, Major G, Chou CJ. Is the gut microbiota a new factor contributing to obesity and its metabolic disorders? Vol. 2012, *Journal of Obesity*. 2012.
64. Liou AP, Paziuk M, Luevano JM, Machineni S, Turnbaugh PJ, Kaplan LM. Conserved shifts in the gut microbiota due to gastric bypass reduce host weight and adiposity. *Science Translational Medicine*. 2013 Mar 27;5(178).
65. Tomkin GH, Owens D. Obesity diabetes and the role of bile acids in metabolism. *Journal of Translational Internal Medicine*. 2016 Jun 1;4(2):73–80.
66. Soty M, Gautier-Stein A, Rajas F, Mithieux G. Gut-Brain Glucose Signaling in Energy Homeostasis. Vol. 25, *Cell Metabolism*. Cell Press; 2017. p. 1231–42.