

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ – CAMPUS DE CASCAVEL
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCIÊNCIAS E SAÚDE – NÍVEL
MESTRADO

FERNANDA SOARES DA SILVA MORITA

**EFEITOS DA DERIVAÇÃO GÁSTRICA EM Y DE *ROUX* E DA GASTRECTOMIA
VERTICAL SOBRE O METABOLISMO LIPÍDICO HEPÁTICO EM RATOS
OBESOS**

CASCAVEL-PR

07/2017

FERNANDA SOARES DA SILVA MORITA

**EFEITOS DA DERIVAÇÃO GÁSTRICA EM Y DE ROUX E DA GASTRECTOMIA
VERTICAL SOBRE O METABOLISMO LIPÍDICO HEPÁTICO EM RATOS
OBESOS**

DISSERTAÇÃO apresentada ao Programa de Pós-graduação em Biociências e Saúde – Nível Mestrado, do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Biociências e Saúde.

Área de concentração: Biologia, Processo
Saúde-Doença e Políticas de Saúde

ORIENTADORA: Prof^a. Dr^a. Maria Lúcia
Bonfleur
COORIENTADOR: Prof. Dr. Allan Cezar Faria
Araújo

CASCADEL-PR

07/2017

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)

(Sistema de Bibliotecas – UNIOESTE – Campus Cascavel)

	Morita, Fernanda Soares da Silva.
M851e	Efeitos da derivação gástrica em Y de Roux e da gastrectomia vertical sobre o metabolismo lipídico hepático em ratos obesos / Fernanda Soares da Silva Morita.
	--- Cascavel: UNIOESTE, 2017.
	86 f.: il.
	Orientadora: Prof ^a . Dr ^a . Maria Lúcia Bonfleur
	Co-orientador: Prof ^o . Dr ^o . Allan Cezar Faria Araújo
	Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Campus de Cascavel, 2017.
	Programa de Pós-Graduação em Biociências e Saúde, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde.
	Inclui Bibliografia

Rosângela A. A. Silva – CRB 9ª/1810



Universidade Estadual do Oeste do Paraná

Campus de Cascavel CNPJ 78680337/0002-65
Rua Universitária, 2069 - Jardim Universitário - Cx. P. 000711 - CEP 85819-110
Fone:(45) 3220-3000 - Fax:(45) 3324-4566 - Cascavel - Paraná



PARANÁ
GOVERNO DO ESTADO

FERNANDA SOARES DA SILVA MORITA

Efeitos da derivação gástrica em y de roux e da gastrectomia vertical sobre o metabolismo lipídico hepático em ratos obesos

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biociências e Saúde em cumprimento parcial aos requisitos para obtenção do título de Mestre em Biociências e Saúde, área de concentração Biologia, Processo Saúde-doença e Políticas de Saúde, linha de pesquisa Fatores Que Influenciam A Morfofisiologia Orgânica, APROVADO(A) pela seguinte banca examinadora:

Orientador(a) - Maria Lucia Bonfleur

Universidade Estadual do Oeste do Paraná - Campus de Cascavel (UNIOESTE)

Claudia Silveira Viera

Universidade Estadual do Oeste do Paraná - Campus de Cascavel (UNIOESTE)

Roberto Barbosa Bazotte

Universidade Estadual de Maringá (UEM)

Cascavel, 25 de agosto de 2017

***Dedico este trabalho a
meus pais, Zacarias e Eva,
a meu irmão, André,
a meu esposo, Bruno, e a meu filho, Davi Kenzo.***

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço a Deus por tudo que fez e faz em minha vida, por me dar forças em todos os momentos e me abençoar grandemente. A Ele toda glória e louvor.

À minha orientadora, Maria Lúcia Bonfleur, por tudo que me ensinou e pela oportunidade em desenvolver esta pesquisa. Admiro muito o seu trabalho, sua inteligência e dedicação. Você é um exemplo de profissional, e tenho grande carinho por você.

Aos professores Allan Cesar Faria Araujo e Sandra Lucinei Balbo, pelos ensinamentos e por me auxiliarem durante o desenvolvimento do meu trabalho. Tenho grande respeito por vocês.

À pós-doutoranda Ana Claudia e à doutoranda Regina, por me ajudarem em todos os experimentos.

A todas as meninas do laboratório, pela ajuda e companheirismo durante esse período, em especial a Angélica, pela amizade. Divertimo-nos muito nesses dois anos.

Às alunas Milara e Suellen, por me auxiliarem na parte experimental. Tenho um carinho especial por vocês.

À minha amiga da vida inteira, Mariana, por me ajudar no desenvolvimento deste trabalho e por estar presente em todos os momentos da minha vida.

Aos meus pais e meu irmão, por me apoiarem em tudo que faço e por todo amor que sempre me deram. Vocês são minha base, a vocês devo tudo que sou. Amo vocês.

Ao meu esposo, Bruno, por estar sempre presente em minha vida e me apoiar em todas as minhas decisões. Sem você não seria possível realizar este sonho. Te amo.

Ao grande amor da minha vida, meu filho, Davi. Com sua chegada encontrei o verdadeiro sentido da vida. Te amo incondicionalmente.

RESUMO

Introdução: As operações bariátricas são conhecidas por melhorar a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), frequentemente encontrada em indivíduos obesos. No entanto, estudos que comparam a eficácia de diferentes procedimentos bariátricos sobre a DHGNA são escassos. **Objetivo:** Nesse trabalho, são comparados os efeitos da Derivação Gástrica em Y de Roux (DGYR) e da Gastrectomia Vertical (GV) sobre a esteatose hepática e sobre a expressão de enzimas envolvidas na lipogênese *de novo* e β -oxidação no fígado de ratos obesos pela dieta de cafeteria. **Métodos:** Dois meses após o consumo de dieta de cafeteria, os ratos foram divididos aleatoriamente em três grupos: cafeteria pseudo-cirúrgico (CAF-PC), cafeteria derivação gástrica em Y Roux (CAF-DGYR) e cafeteria gastrectomia vertical (CAF-GV). Três meses após os procedimentos cirúrgicos, a esteatose hepática e o metabolismo lipídico foram avaliados. **Resultados:** Três meses após os procedimentos operatórios, os animais CAF-DGYR apresentaram menor peso corporal e gordura abdominal em comparação com os ratos CAF-PC e CAF-GV. Ambas as operações bariátricas aumentaram a tolerância à glicose e diminuíram a concentração de triglicérides (TG) plasmáticos. No entanto, o colesterol total (COL), bem como as concentrações de TG e COL hepáticos, foram reduzidos apenas no fígado dos ratos CAF-DGYR. A esteatose hepática foi corrigida em 83% dos ratos CAF-DGYR, enquanto que os animais CAF-GV apresentaram 100% de esteatose microvesicular. Os ratos CAF-DGYR e CAF-GV apresentaram redução na expressão proteica da FASN. No entanto, apenas os animais CAF-DGYR tiveram redução da proteína ACC e aumento da razão da pACC/ACC e CPT-1a. **Conclusões:** A operação de DGYR foi mais eficaz na redução da DHGNA em ratos obesos, em comparação com a GV. Esse efeito da DGYR pode estar associado à diminuição da lipogênese hepática *de novo*, associado ao aumento da β -oxidação, que levou à redução das concentrações de TG e COL no plasma e no fígado de ratos obesos por dieta de cafeteria.

Palavras-chave: Operações bariátricas; Lipogênese *de novo*; Oxidação de ácidos graxos; Doença hepática gordurosa não alcoólica; Dieta de cafeteria.

ROUX-EN-Y GASTRIC BYPASS IS MORE EFFECTIVE THAN SLEEVE GASTRECTOMY AGAINST HEPATIC STEATOSIS, IN WESTERN DIET-OBESE RATS

ABSTRACT

Objective: Here, we compared the effects of Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) and sleeve gastrectomy (SG) on fat liver deposition and expression of hepatic enzymes involved in hepatic *de novo* (DN) lipogenesis and β -oxidation, in western diet (WD)-obese rats.

Background: Bariatric operations are known to improve non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), often found in obese humans. However, comparative studies on the efficacy of different bariatric procedures against NAFLD are scarce.

Methods: At two months after WD consumption, the rats were divided into three groups: WD sham operation (WD-Sham), WD-RYGB and WD-SG. Three months after procedures, hepatic steatosis and lipid metabolism were verified.

Results: After 3 months, body weight and abdominal fat mass were lower in WD-RYGB, compared with WD-SG rats. Both bariatric operations enhanced glucose tolerance and decreased triglycerides (TG) serum levels. However, total serum cholesterol (CHOL) as well as, hepatic TG and CHOL contents were reduced only in liver of WD-RYGB rats. Hepatic steatosis was corrected in 83% of the WD-RYGB rats, whereas microvesicular steatosis occurred in 100% of the WD-SG livers. Reduction in FASN protein content was observed in both WD-RYGB and WD-SG rats. However, reduced hepatic ACC and enhanced pACC/ACC and CPT-1a protein levels were observed only in WD-RYGB rats.

Conclusions: NAFLD is more marked reduced in obese rats that underwent RYGB than SG procedures. This RYGB effect may be associated with decreased hepatic DN lipogenesis, associated with enhancement in β -oxidation, which reduced TG and CHOL content in the liver and serum of WD rats.

Keywords: Bariatric operations; *de novo* lipogenesis; fatty acid oxidation; Non-alcoholic fatty liver disease; western diet.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	10
LISTA DE ABREVIATURAS	11
1. INTRODUÇÃO	12
2. REVISÃO DE LITERATURA	15
2.1 Obesidade.....	15
2.2 Metabolismo lipídico hepático.....	16
2.3 Doença hepática gordurosa não alcoólica.....	21
2.4 Procedimentos operatórios bariátricos.....	23
2.5 Modelos de obesidade animal.....	28
3. REFERÊNCIAS	31
4. ARTIGO CIENTÍFICO	46
5. ANEXO A: Parecer de protocolo do Comitê de Ética no Uso de Animais da UNIOESTE.....	75
6. ANEXO B: Normas da revista científica.....	76

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Lipogênese *de novo* e formação das lipoproteínas de densidade muito baixa.....18
- Figura 2** - Fatores de transcrição envolvidos com o metabolismo lipídico.....21

LISTA DE ABREVIATURAS

ACC - acetil-CoA carboxilase	GLUT2 - transportador de glicose tipo 2
Acetil-CoA - acetil-coenzima A	GV - gastrectomia vertical
ACO - acil-CoA oxidase	HDL - lipoproteína de alta densidade
AG - ácidos graxos	IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
AGL - ácidos graxos livres	IDL - lipoproteína de densidade intermediária
AGCL - ácidos graxos de cadeia longa	IMC - Índice de Massa Corporal
ApoB100 - apolipoproteína B 100	LDL - lipoproteína de baixa densidade
ApoC - apolipoproteína C	LPL - lipase lipoproteica
ApoE - apolipoproteína E	LPK - piruvato quinase hepática
CAF - dieta de cafeteria	LXRs - receptores X do fígado
CAF DGYR - cafeteria derivação gástrica em Y <i>Roux</i>	MS - Ministério da Saúde
CAF GV - cafeteria gastrectomia vertical	MTTP - proteína de transferência de triglicerídeos microsomal
CAF PC - cafeteria pseudo-cirúrgica	OMS - Organização Mundial da Saúde
cDNA - DNA complementar	pACC - fosfo-acetil-coA carboxilase
CE - ésteres de colesterol	PC - Pseudo-cirurgia
CEEAAP - Comitê de Ética na Experimentação Animal e Aulas Práticas	PCR - reação em cadeia da polimerase
ChREBP - proteína de ligação do elemento responsivo a carboidratos	PL - fosfolipídeos
CL - colesterol livre	PPARα - receptor ativado pelo proliferador de peroxissomas- α
CNA - comprimento naso-anal	PPARγ - receptor ativado por proliferação de peroxissomos y
COL - colesterol	PVPI - polivinilpirrolidona
CPT - carnitina palmitoil-transferase	RI - resistência à insulina
CPT1 - carnitina palmitoil-transferase-1	RT - transcrição reversa
CPT2 - carnitina palmitoil-transferase-2	SCD-1 - estearoil-CoA desaturase-1
CTL - grupo controle	SREBP - proteína de ligação do elemento regulador de esterol
DHGNA - doença hepática gordurosa não alcoólica	SREBP-2 - proteína de ligação do elemento regulador de esterol- 2
DDJ - derivação duodeno-jejunal	SREBP-1b - proteína de ligação do elemento regulador de esterol-1b
DDT - ditiotretol	SREBP-1c - proteína de ligação do elemento regulador de esterol-1c
DM2 - diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	SUS - Sistema Único de Saúde
DGYR - derivação gástrica em Y de <i>Roux</i>	TA - tecido adiposo
dNTP - desoxirribonucleotídeos fosfatados	TCA - ciclo do ácido tricarboxílico
EHNA - esteato-hepatite não alcoólica	TG – Triglicerídeos
FASN - ácido graxo sintetase	UNICAMP - Universidade Estadual de Campinas
FXR - <i>farnesoid X receptor</i>	UNIOESTE - Universidade Estadual do Oeste do Paraná
G3P - gliceraldeído-3-fosfato	VLDLs - lipoproteínas de densidade muito baixa
G6P - glicose-6-fosfato	
GAPDH - gliceraldeído-3-fosfatase desidrogenase	
GCK - glicoquinase	

1. INTRODUÇÃO

A obesidade é considerada uma epidemia mundial e vem alcançando proporções alarmantes. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2014 cerca de 39% da população mundial adulta estava acima do peso e 13% era obesa (WHO, 2014). No Brasil, em 2013, segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), 20,8% da população estavam obesos (IBGE, 2015).

O desenvolvimento da obesidade é multifatorial, podendo ser causado por fatores genéticos, endócrinos, neurais, ambientais, dentre outros (MOLINATTI; LIMONE, 1992). Em relação aos fatores ambientais, nota-se que, nos últimos anos, houve mudança no estilo de vida dos indivíduos (ZÁMBÓ et al., 2013). Devido à mecanização e à motorização, as pessoas praticam cada vez menos atividade física, provocando o aumento do sedentarismo, que, associado ao comportamento alimentar inadequado, tem influenciado diretamente a instalação da obesidade (CARTERS, 2011; SCHRAUWEN; WESTERTERP, 2000; WATERS, 2012). Além disso, com a industrialização, aumenta a disponibilidade de alimentos processados e obesogênicos, os quais contribuem para o ganho de peso da população (VANDERVIJVERE et al., 2015).

Independentemente dos fatores responsáveis pelo seu desenvolvimento, a obesidade pode interferir na qualidade de vida dos indivíduos, influenciando negativamente a imagem corporal, levando a problemas de autoestima e a alterações no estado emocional (PIMENTA et al., 2015). Além disso, a obesidade pode levar a problemas orgânicos, tais como diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), dislipidemias, hipertensão arterial, doenças coronarianas, neoplasias e doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) (SAMANIC et al., 2006; SCHAUER et al., 2012), entre outras comorbidades.

Estudos demonstram que 14 a 31% dos pacientes obesos apresentam DHGNA (ADAMS; ÂNGULO, 2005; ÂNGULO, 2002). A DHGNA é um espectro de doenças que inclui a esteatose hepática não alcoólica, que provoca o acúmulo de gordura no fígado (BALLENTANI; SACCOCCIO; MASUTTI, 2000; MATHURIN et al., 2009), esteato-hepatite não alcoólica (EHNA), cirrose e

carcinoma hepatocelular (BERK, 2008; BLACKBURN; MUN, 2004; FARRELL; LARTER, 2006). Os Estados Unidos preveem que a EHNA será a mais importante indicação de transplante hepático em adultos (MYRONOVYCH et al., 2014). No Brasil, em 2013, o Sistema Único de Saúde (SUS) gastou 37 milhões de reais em transplantes de fígado apenas na região sul (MS, 2015). De acordo com a Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos, no Brasil, de 2005 a março de 2016, foram realizados 14.775 mil transplantes hepáticos (ABTO, 2016). Além disso, um estudo realizado em um hospital universitário brasileiro demonstrou que o transplante de fígado custa, em média, 20 mil reais por paciente (PORTELA et al., 2010).

A redução do peso corporal é considerada o melhor tratamento para reverter a DHGNA em pacientes obesos (CHOUDHARY et al., 2015). Dessa forma, para que esses indivíduos consigam perder peso, é essencial mudanças no estilo de vida, com prática de atividades físicas regulares e hábitos alimentares mais saudáveis (VILLARINI et al., 2015). Porém, em muitos casos, essas medidas não são eficazes, sendo necessária a busca por alternativas para tratar a obesidade. Atualmente, a operação bariátrica tem se mostrado o tratamento mais eficaz para a obesidade mórbida, promovendo a redução do peso corporal e revertendo várias comorbidades (CHRISTOU et al., 2004; DADAN; IWACEWICZ; HADY, 2008; SCHAUER et al., 2012).

Dentre os diferentes procedimentos cirúrgicos bariátricos, as cirurgias mais utilizadas são a derivação gástrica em Y de *Roux* (DGYR) e a gastrectomia vertical (GV) (BUCHWALD et al., 2009). A DGYR é um tipo de operação bariátrica mista, com redução do estômago e desvio do intestino, (KARRA; YOUSSEIF; BATTERHAM, 2010). A GV, por sua vez, é uma intervenção bariátrica restritiva, somente com redução do estômago (LEE; ALMULAIFI, 2015). Estudos demonstram que os dois procedimentos operatórios são eficientes na redução do peso corporal e na melhora da homeostase glicêmica (BUCHWALD et al., 2009; COUPAYE et al., 2014; HAO et al., 2017; HUANG et al., 2015; KASHYAP et al., 2013; LAFERRÈRE et al., 2008).

Além dos efeitos sobre o peso e o metabolismo da glicose, as operações bariátricas de DGYR E GV influenciam o metabolismo lipídico. Estudos demonstram que a DGYR em pacientes obesos e em ratos diabéticos obesos

reduz as concentrações plasmáticas de triglicerídeos (TG), colesterol (COL) total e da lipoproteína de baixa densidade (LDL) (HE et al., 2015; HOLDSTOCK et al., 2005), bem como diminui a esteatose hepática em indivíduos obesos (CLARK et al., 2005; DE ALMEIDA et al., 2006). Dados apontam que a GV também promove melhora no perfil lipídico plasmático e no metabolismo lipídico hepático de indivíduos obesos (BUZGA et al., 2013; STRATOPOULOS et al., 2005) e em modelos de obesidade animal (MÉNDEZ-GIMÉNEZ et al., 2015). Assim, algumas pesquisas afirmam os impactos da DGYR e GV sobre o metabolismo lipídico em pacientes obesos e animais; entretanto, os estudos analisam separadamente e em diferentes tempos pós-cirúrgicos os procedimentos operatórios. Além disso, poucos estudos comparam os efeitos de ambas as operações sobre o metabolismo lipídico e, ainda, os resultados são contraditórios (FROVLICH et al., 2016; JASTRZEBSKA-MIERZYNSKA et al., 2015; VIX et al., 2013). Na literatura também não há relatos que demonstrem o efeito da DGYR e da GV sobre a expressão proteica de enzimas hepáticas envolvidas no metabolismo lipídico.

Considerando-se que existem poucos estudos que verificam os efeitos da DGYR e da GV sobre o metabolismo lipídico na obesidade e que os resultados são divergentes e que não existem dados na literatura comparando os efeitos de ambas as operações sobre o metabolismo lipídico hepático; avaliando-se, também, a expressão de proteínas envolvidas em vias lipídicas; e, por fim, considerando-se que essa avaliação é extremamente importante para a compreensão das possíveis alterações fisiológicas no metabolismo lipídico hepático causado pela DGYR e GV, propõe-se o presente trabalho para responder ao questionamento: Qual das duas operações bariátricas mais utilizadas (DGYR e GV) é mais adequada na melhora e/ou resolução da esteatose hepática, em ratos obesos, por dieta de cafeteria três meses após os procedimentos cirúrgicos e com a continuidade da dieta?

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Obesidade

A obesidade é um dos mais graves problemas de saúde pública da atualidade. Sua prevalência vem crescendo acentuadamente nas últimas décadas, principalmente em países desenvolvidos e em desenvolvimento, atingindo indivíduos de todas as idades, o que levou a doença à condição de epidemia global (WHO, 2014). Para estimar o sobrepeso e a obesidade é utilizado o Índice de Massa Corporal (IMC), o qual é obtido dividindo-se o peso corporal em Kg pelo quadrado da estatura em metros (kg/m^2). Indivíduos que apresentam IMC entre 25 a 30 kg/m^2 são classificados com sobrepeso; aqueles com IMC acima de 30 kg/m^2 são classificados como obesos e os que apresentam IMC igual ou superior a 40 kg/m^2 são considerados obesos mórbidos (FERNANDES; CLEMENTE; MANCINI, 2013).

Utilizando-se o IMC como critério, a OMS mostrou que, em 2014, mais de 1,9 bilhões de adultos com 18 anos ou mais estavam acima do peso; destes, mais de 600 milhões eram obesos. A prevalência mundial da obesidade dobrou entre 1980 e 2014 (WHO, 2014). De acordo com dados do IBGE, em 2013, 56,9% da população brasileira acima de 18 anos apresentava excesso de peso, com prevalência de 58,2% para o sexo feminino e 55,6% para sexo masculino. Essa mesma pesquisa mostrou que 20,8% da população estava obesa, com prevalência de 24,4% nas mulheres e 16,8% nos homens. O estudo indicou que houve aumento do excesso de peso e da obesidade entre homens e mulheres nos períodos de 2002 a 2013 (IBGE, 2015). O excesso de peso e a obesidade têm aumentado também na infância. No mundo, em 2013, 42 milhões de crianças com menos de cinco anos de idade estavam acima do peso ou obesas (WHO, 2014). No município de Cascavel (PR), em 2011, 15,4% dos adolescentes entre 10 a 19 anos apresentavam sobrepeso e 7,6% estavam obesos (COSTA, et al., 2011).

A obesidade é uma doença caracterizada pelo acúmulo de gordura corporal, devido a um desequilíbrio energético entre o consumo e o gasto de energia (WHO, 2014). Quando a energia consumida (proveniente dos alimentos) excede o gasto (que envolve as calorias gastas durante atividade física, para a absorção e metabolismo de macronutrientes alimentares e taxa metabólica de repouso), ocorre um estado de balanço energético positivo, de modo que o excesso de energia é armazenado na forma de gordura no tecido adiposo (HILL; WYATT; PETERS, 2012). Esse desequilíbrio energético pode ser causado por vários fatores, tais como ambientais, genéticos, endócrinos, neurais, dentre outros.

Independentemente da sua etiologia, dois dos grandes problemas da obesidade são as doenças relacionadas a ela e os custos dessas complicações para os cofres públicos (HALPERN et al., 1999). Dentre algumas dessas doenças, estão a hipertensão arterial, acidentes vasculares cerebrais (HALPERN et al., 1999), diversos tipos de câncer, como o de próstata (MACINNIS; ENGLISH, 2006), de pâncreas (GONZALEZ; SWEETLAND; SPENCER, 2003), bem como asma, problemas com sono (GUH et al., 2009) e doenças vasculares (SOWERS, 1998). A obesidade também afeta o metabolismo glicêmico e lipídico, podendo desencadear o desenvolvimento de doenças como o DM2 (HOSSAIN; KAWAR; EL NAHAS, 2007) e a DHGNA (ADAMS; ANGULO, 2005).

Em condições fisiológicas normais, a gordura é armazenada no tecido adiposo; porém, na obesidade, esse armazenamento se torna prejudicado ou insuficiente, levando à deposição de gordura em outros órgãos, como o fígado (GUILHERME et al., 2008). O excesso de gordura depositada nesse órgão está relacionado com o desenvolvimento da DHGNA (ÂNGULO, 2002).

2.2 Metabolismo lipídico hepático

O fígado, localizado abaixo do diafragma do lado direito do corpo, é o maior dos órgãos internos e exerce funções de destoxificação, produção de ureia, síntese de proteínas, hormônios e sais biliares. Além disso, é um dos principais órgãos envolvidos com o metabolismo glicêmico e lipídico (SILVERTHON, 2010). Em relação ao metabolismo lipídico, o fígado é responsável pela síntese, armazenamento de ácidos graxos (AG) na forma de

TG e degradação de AG para produção de energia. Também está envolvido com o metabolismo das lipoproteínas, secretando lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDLs), ricas em TG, para o tecido periférico, bem como participando do transporte reverso do colesterol, eliminando-o na bile (AUGER et al., 2015; MÉNDEZ-GIMÉNEZ et al., 2015; SERVIDDIO; BELLANTI; VENDEMIALE, 2013).

O fígado é ainda, o principal órgão responsável pela conversão do excesso de carboidratos da dieta em TG. O processo de produção hepática de AG através da glicose denomina-se lipogênese *de novo* (SERVIDDIO; BELLANTI; VENDEMIALE, 2013). No estado alimentado, a glicose que chega ao fígado é armazenada na forma de glicogênio e, quando em excesso, é utilizada para a síntese *de novo* AG (Figura 1). A glicose presente no sangue sofre influxo para os hepatócitos por meio do transportador de glicose tipo 2 (GLUT2), sendo fosforilada a glicose-6-fosfato (G6P), que entra na via glicolítica formando gliceraldeído-3-fosfato (G3P), fosfoenolpiruvato e piruvato. O piruvato é oxidado gerando acetil-coenzima A (acetil-CoA), que entra no ciclo do ácido tricarboxílico (TCA), na mitocôndria, produzindo citrato. Este é transportado para o citoplasma, onde é convertido em acetil-CoA, o qual é carboxilado pela enzima acetil-CoA carboxilase (ACC), formando malonil-CoA, sendo esse passo limitante da reação. O malonil-CoA forma o ácido graxo palmítico por adições repetidas de grupos acetil pelo complexo do ácido graxo sintetase (FASN). O ácido palmítico pode ser dessaturado pela enzima esteroil-CoA desaturase-1 (SCD-1), formando AG insaturados. O ácido palmítico e os AG insaturados são esterificados com G3P com a formação de TG. Além disso, AG provenientes da dieta podem ser captados pelo fígado e reesterificados a TG (POSTIC; GIRARD, 2008; RUI, 2014; SERVIDDIO; BELLANTI; VENDEMIALE, 2013).

A maior parte dos TG sintetizados durante a lipogênese *de novo* hepática é exportada para o tecido adiposo através das VLDLs, sintetizadas e secretadas por esse órgão (Figura 01). As VLDLs são compostas por grande quantidade de TG, ésteres de colesterol (CE), colesterol livre (CL) e fosfolípidios (PL), além da apolipoproteína B 100 (apoB100), apolipoproteína C (apoC) e apolipoproteína E (apoE) (HUSSAIN; SHI; DREIZEN, 2003; KAMAGATE; DONG, 2008; TOMKIN; OWENS, 2015). A formação da VLDL no

fígado depende da proteína de transferência de triglicerídeos microsossomal (MTTP) residente no retículo endoplasmático, que catalisa a transferência de lipídeos para a apoB100 nascente, formando a pré-VLDL. Posteriormente, essa molécula se une com a MTTP, dando origem a VLDL madura, que realiza o transporte de TG para os tecidos. Uma vez no plasma, a VLDL é hidrolisada pela lipase lipoproteica (LPL), reduzindo seu tamanho e formando remanescente de VLDL e a lipoproteína de densidade intermediária (IDL). Grande parte das IDLs são rapidamente captadas via receptores hepáticos específicos; o restante continua circulando, perdendo mais TG, PL e apolipoproteínas, transformando-se, então, em lipoproteína de baixa densidade (LDL), com pouco TG e rica em CE (GINSBERG; TUCK, 2001).

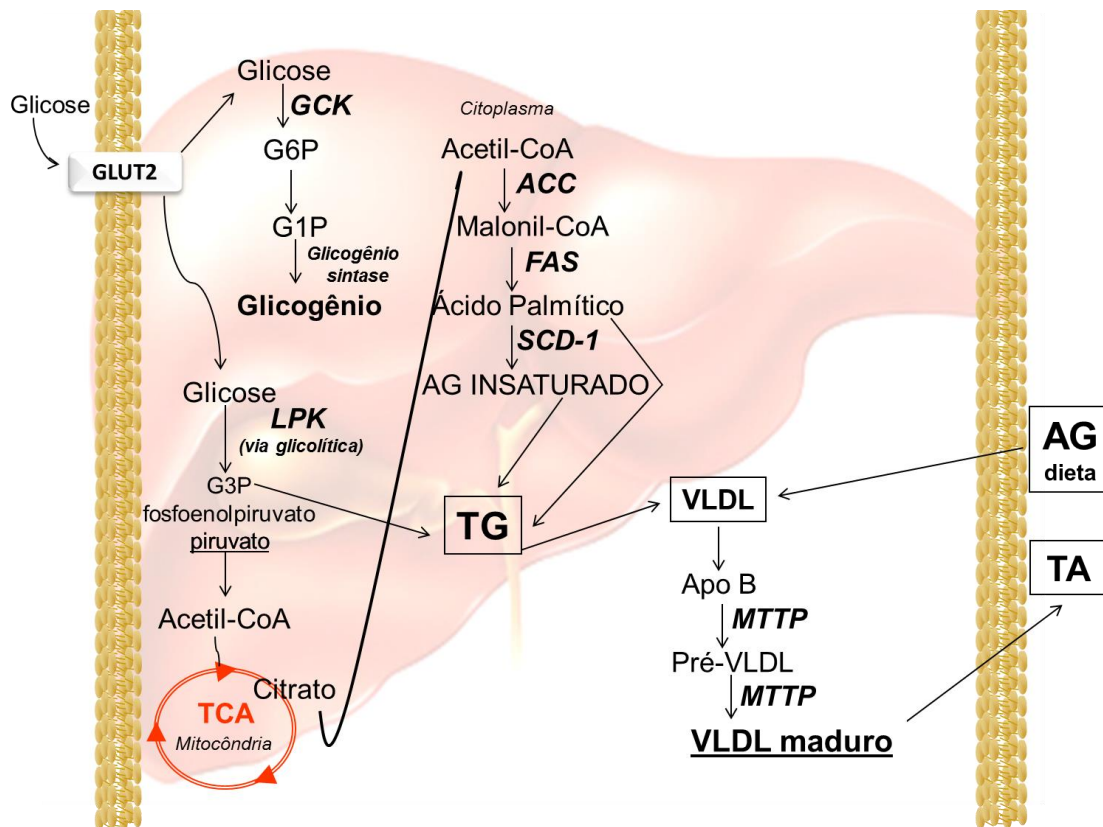


Figura 1 – Lipogênese *de novo* e formação das lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDLs). GLUT2 – transportador de glicose tipo 2 ; GCK – glicoquinase; LPK – piruvato quinase hepática; ACC – acetil-CoA carboxilase; FASN – ácido graxo sintetase; SCD-1 – estearoil-CoA desaturase-1; TG – triglicerídeos; AG – ácidos graxos; MTTP – proteína de transferência de triglicerídeos microsossomal; TCA – ciclo do ácido tricarboxílico e TA – tecido adiposo. Segundo Dentin; Girard; Postic (2005).

Uma pequena quantidade dos TG sintetizados pela lipogênese *de novo* pode ser armazenada nos hepatócitos, os quais poderão ser utilizados como fonte de energia nos estados interdigestivos (POSTIC; GIRARD, 2008; RUI,

2014; SERVIDDIO; BELLANTI; VENDEMIALE, 2013). A utilização desses TG como fonte de energia acontece através de um processo catabólico denominado beta-oxidação, que ocorre nas mitocôndrias e nos peroxissomos. Os mecanismos de oxidação são semelhantes em ambas as estruturas, diferindo apenas nos AG oxidados pela mitocôndria (AG derivados da dieta) ou pelo peroxissomo (conjunto diferente de AG e seus derivados). Na beta-oxidação peroxissômica, a enzima acil-CoA oxidase (ACO) catalisa os primeiros e determinantes passos desse processo (WANDERS, 2004). Já na oxidação mitocondrial, para que os ácidos graxos de cadeia longa (AGCL) permeiem a membrana da mitocôndria, faz-se necessária a ativação de um complexo enzimático denominado de carnitina palmitoil-transferase (CPT), formado pelas enzimas carnitina palmitoil-transferase-1 (CPT1) e carnitina palmitoil-transferase-2 (CPT2). A primeira se encontra na membrana externa da mitocôndria, sendo responsável por converter acil-CoA em acil-carnitina. A CPT1 é considerada a enzima limitante da velocidade da beta-oxidação de AGCL e sua atividade é regulada pela malonil-CoA (AIRES et al., 2010). A CPT2 está presente no lado interno da mitocôndria e realiza o processo inverso ao da CPT1 (RUI, 2014).

Fatores de transcrição regulam a expressão dos genes envolvidos com o processo de lipogênese *de novo* e a beta-oxidação hepática (Figura 2). Estudos têm demonstrado que a proteína de ligação do elemento regulador de esterol (SREBP) possui um importante papel na regulação dos genes envolvidos com o metabolismo lipídico (AZZOUT-MARNICHE et al., 2000; FORETZ et al., 1999; SHIMOMURA et al., 1999). O genoma dos mamíferos codifica três isoformas de SREBPs: a proteína de ligação do elemento regulador de esterol-1c (SREBP-1c), que ativa genes envolvidos na lipogênese *de novo*; a proteína de ligação do elemento regulador de esterol-2 (SREBP-2), que ativa genes que regulam a síntese *de novo* COL; e a proteína de ligação do elemento regulador de esterol-1b (SREBP-1b), que promove a transcrição de genes envolvidos nos dois processos (HORTON; GOLDSTEIN; BROWN, 2002; RUI, 2014; XIE et al., 2009). Recentemente, foi identificada a proteína de ligação do elemento responsivo a carboidratos (ChREBP), que responde a estímulos mediados pela glicose, aumentando sua transcrição. O ChREBP induz a expressão de genes glicolíticos e atua em conjunto com o SREBP-1c

na indução dos genes lipogênicos (DENTIN; GIRARD; POSTIC, 2004; ISHII et al., 2004). Os receptores nucleares envolvidos na via lipogênica, denominados de receptores X do fígado (LXRs), ativam a transcrição direta dos genes lipogênicos via ChREBP, e, indiretamente, através da SREBP-1c (CHA; REPA, 2007). Outro membro da família de receptores X é o *farnesoid X receptor* (FXR), considerado um importante regulador na homeostase glicêmica e lipídica no fígado (FORMAN et al., 1995; LU et al., 2000; ZHANG; KAST-WOELBERN; EDWARDS, 2003). Sua ativação realiza a redução de TG por diversos mecanismos, sendo o principal: redução da expressão de SREBP-1c e LXR, com consequente redução da lipogênese e indução da beta-oxidação através do aumento da expressão do receptor ativado pelo proliferador de peroxissomas- α (PPAR- α) (MODICA; GADALETA; MOSCHETTA, 2010; TEODORO; ROLO; PALMEIRA, 2011). O PPAR α é o principal regulador da beta-oxidação dos AGCL nas mitocôndrias e nos peroxissomos. No período de jejum, o fígado aumenta a expressão do PPAR α estimulando a oxidação dos AG. Pesquisas com camundongos mostram que a ativação do PPAR α aumenta a beta-oxidação dos AG, melhorando vários distúrbios metabólicos (HUANG et al., 2012; RUI, 2014).

A insulina, hormônio produzido pelas células β -pancreáticas, é um dos principais hormônios envolvidos no controle dos fatores de transcrição e das enzimas envolvidas com o metabolismo lipídico hepático. Estudos têm demonstrado que a insulina ativa o SREBP-1c, o qual, por sua vez, estimula a transcrição dos genes lipogênicos (ACC, FASN e SCD-1) e estimula a lipogênese hepática (AZZOUT-MARNICHE et al., 2000; FORETZ et al., 1999; SHIMOMURA et al., 1999). Além disso, estudos também demonstram que a insulina reduz a transcrição do gene da MTTP em células hepáticas, levando, consequentemente, à redução na secreção de VLDLs (HAGAN et al., 1994).

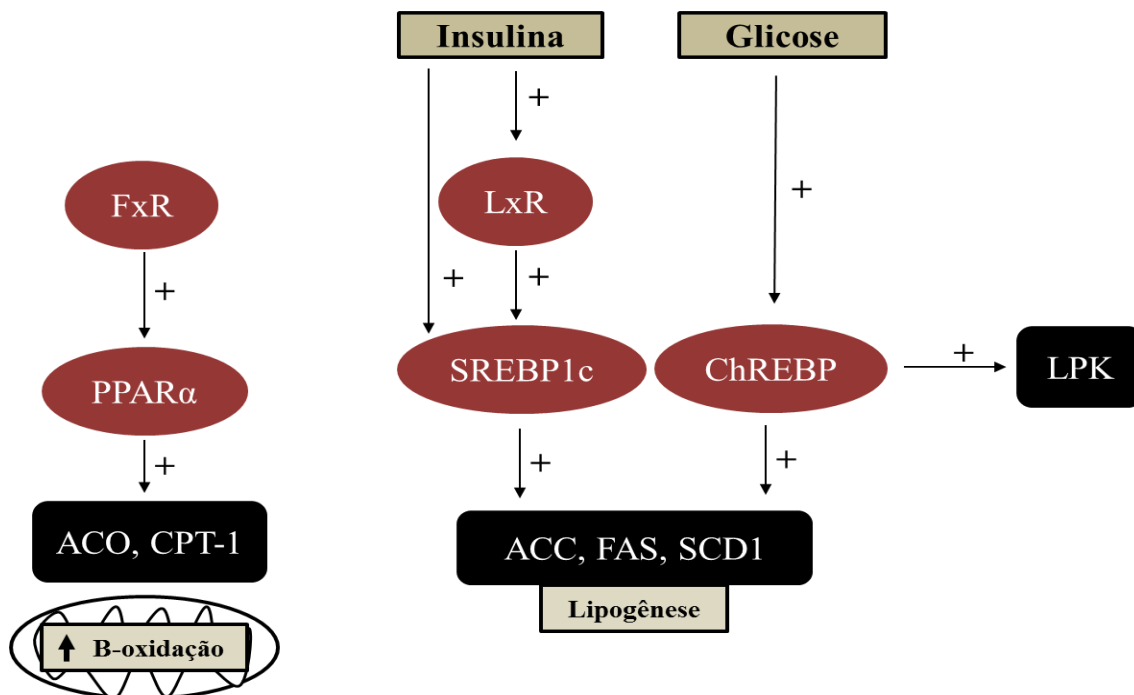


Figura 2 – Fatores de transcrição envolvidos com o metabolismo lipídico. FxR – *farnesoid X receptor*; PPAR- α – receptor ativado pelo proliferador de peroxissoma- α ; ACO – acil-CoA oxidase; CPT-1 – carnitina palmitoil-transferase-1; LXR – receptores X do fígado; SREBP-1c – proteína de ligação do elemento regulador de esterol-1c; ACC – acetil-CoA carboxilase; FASN – ácido graxo sintetase; SCD-1 – estearoil-CoA desaturase-1; ChREBP – proteína de ligação do elemento responsivo a carboidratos; LPK – piruvato quinase hepática. Segundo Berlanga et al. (2014).

Fica claro, diante do exposto acima, que, em condições fisiológicas normais, o fígado desempenha um papel fundamental no metabolismo lipídico, controlando a manutenção da homeostase lipídica. Mudanças no estilo de vida com a ingestão de dietas hipercalóricas, que levam ao estado obeso, causam um desequilíbrio nesse metabolismo lipídico, levando a danos hepáticos e distúrbios metabólicos, que estão relacionados com a DHGNA (ZÁMBÓ et al., 2013).

2.3 DHGNA

Estima-se que a prevalência da DHGNA na população esteja entre 3% e 24%, e superior a 80% em indivíduos obesos e diabéticos (WIECKOWSKA; MCCULLOUGH; FELDSTEIN, 2007). Nos países desenvolvidos, a DHGNA atinge mais de 30% dos indivíduos adultos (DIETRICH; HELLERBRAND, 2014), e, em pacientes com obesidade mórbida, a prevalência pode ser superior a 90% (MORITA et al., 2015; CHALASANI et al., 2012), sendo

considerada a principal causa de morbimortalidade relacionada a doenças hepáticas (ÂNGULO, 2002). A DHGNA consiste em um espectro de doenças que estão associadas com a infiltração gordurosa no fígado, que começa com o acúmulo de gordura hepática, caracterizando a esteatose hepática, podendo progredir para EHNA, quando ocorre inflamação e necrose. Ela pode levar, em alguns casos, ao desenvolvimento de cirrose e carcinoma hepatocelular (BLACKBURN; MUN, 2004), ocasionando a necessidade de transplante hepático.

Na esteatose hepática, ocorre agregação anormal de TG dentro de células parenquimatosas do fígado. O depósito de lipídios nas células hepáticas pode ser macrovesicular, com a distensão do hepatócito por um único e volumoso vacúolo com deslocamento nuclear, ou microvesicular, com vacúolos numerosos e pouco volumosos preservando a localização central do núcleo. A esteatose microvesicular geralmente é uma condição aguda, e ocorre devido à alteração na beta-oxidação mitocondrial, levando ao acúmulo de AGL na forma de TG e formação de pequenas gotículas no citosol dos hepatócitos. Já a esteatose macrovesicular está relacionada com perturbação de longa duração no metabolismo lipídico hepático (SILVA; ESCANHOELA, 2009).

O indivíduo pode apresentar apenas esteatose hepática, ou ela pode progredir para doenças mais graves (ÂNGULO, 2002). A hipótese aceita para explicar a progressão da DHGNA da esteatose para EHNA é o modelo do *two hits* (DAY; JAMES, 1998). No primeiro *hit* há um distúrbio metabólico, no qual o indivíduo apresenta resistência à insulina (RI) e hiperlipidemia. Nessa etapa, ocorre acúmulo de TG no fígado, que caracteriza a esteatose hepática, decorrente de alterações em alguns mecanismos que levam a maior importação ou síntese de AG quando comparados com a exportação ou degradação deles (ANSTEE; GOLDIN, 2006). No segundo *hit*, há presença de inflamação e fibrose, resultantes da secreção de citocinas pro-inflamatórias, aumento na produção de colágeno, disfunção mitocondrial e estresse oxidativo, caracterizando a evolução da DHGNA (ANSTEE; GOLDIN, 2006; LEE et al., 2013; ZÁMBÓ et al., 2013).

Em resumo, as alterações no metabolismo lipídico, que podem levar à DHGNA, são: 1) aumento da absorção de AG da circulação, que é proveniente de uma dieta altamente calórica ou da lipólise do tecido adiposo; 2) síntese de

novo AG pela ativação da via lipogênica; 3) diminuição da beta-oxidação de AG, e 4) diminuição da secreção hepática de VLDL (BERLANGA et al., 2014).

Todas essas alterações no metabolismo lipídico estão relacionadas com a obesidade, ficando evidente a necessidade de adoção de medidas que visem à redução do peso corporal de pacientes obesos para o tratamento da DHGNA (CHOUDHARY et al., 2015). Dentre as medidas utilizadas estão a prática de atividades físicas regulares, a realização de dietas com restrição calórica e a administração de medicamentos. Porém, quando essas estratégias são ineficazes, uma das alternativas é a realização da operação bariátrica (VILLARINI et al., 2015; ZIMMET et al., 2011).

2.4 Procedimentos operatórios bariátricos

A operação bariátrica destaca-se dentre as estratégias utilizadas para tentar reverter os efeitos prejudiciais da obesidade e de suas comorbidades associadas, como a DHGNA. Assim, os procedimentos bariátricos são considerados o método mais eficiente para redução de peso em pacientes com obesidade mórbida (SCHAUER et al., 2012). Segundo Sjöström et al. (2004), a operação bariátrica é um tratamento viável para obesidade severa, resultando em perda de peso a longo prazo, melhora na qualidade de vida e melhora dos fatores de risco associados (SJÖSTRÖM et al., 2004). O tratamento operatório é indicado para indivíduos com índice de massa corporal (IMC) maior que 40 kg/m² ou com IMC superior a 35 kg/m² associado com alguma comorbidade DM2, hipertensão arterial, dislipidemias, dentre outras (NIH, 1991).

Existem vários tipos de operações bariátricas realizadas, que são classificadas conforme o procedimento operatório executado (RUBINO; SCHAUER; KAPLAN, 2010). Dessa maneira, as operações são divididas em três categorias: 1) restritivas, nas quais há redução no tamanho do estômago, limitando a quantidade de alimentos ingeridos; dentre elas, destaca-se a GV; 2) disabsortivas, quando se realiza um desvio de parte do segmento do intestino delgado, promovendo menor absorção, como na cirurgia de DDJ; e 3) mistas, quando há redução do tamanho do estômago, associado com o desvio de pequena parte do intestino, como ocorre na DGYR. Dos procedimentos acima citados, os mais utilizados são a DGYR, que se tornou o “*gold standard*” dentre as operações bariátricas, sendo o procedimento mais comumente realizado

para perda de peso (KARRA; YOUSSEIF; BATTERHAM, 2010), e a GV, uma ótima opção para pacientes obesos mórbidos, por ser um procedimento operatório que apresenta baixos índices de complicações e bons resultados (YIN et al., 2011).

As operações de DGYR e GV apresentam efeitos positivos sobre a perda de peso e alterações no metabolismo glicêmico, com melhora da tolerância à glicose, remissão do DM2 e redução da insulinemia, tanto em humanos como em diferentes modelos de experimentação animal (ARAPIS et al., 2015; BUCHWALD et al., 2009; COUPAYE et al., 2014; HAO et al., 2017; KASHYAP et al., 2013; MÉNDEZ-GIMÉNEZ et al., 2015). O mecanismo exato por trás da melhora no perfil glicêmico, após a realização das operações bariátricas, ainda não é conhecido. Uma das hipóteses mais aceitas está relacionada com o aumento da produção e/ou ação dos hormônios intestinais denominados de incretinas (GATMAITAN et al., 2010; LE ROUX et al., 2006). Entretanto, estudos constataram que indivíduos obesos, com DM2, submetidos às cirurgias bariátricas, apresentaram melhora na homeostase glicêmica por mecanismos independentes dos efeitos desses hormônios (LAFERRÈRE et al., 2008).

A fim de tentar comparar os efeitos das operações bariátricas sobre a redução de peso corporal e controle glicêmico, Hao et al. (2017) realizaram experimentos com camundongos obesos por dieta hiperlipídica e avaliaram os procedimentos bariátricos de DGYR e GV. Inicialmente, observaram que os dois grupos de animais operados apresentaram redução do peso corporal semelhante. Entretanto, 12 semanas após os procedimentos bariátricos, verificaram que a operação DGYR foi mais eficiente em reduzir o peso corporal, comparada com a GV. O grupo DGYR apresentou perda de energia fecal, o que não ocorreu nos camundongos GV; esse fato poderia explicar a recuperação do peso corporal no grupo GV. Além disso, esse estudo analisou as bolsas gástricas dos animais GV depois da eutanásia e verificou que não houve correlação entre o tamanho do estômago com o ganho de peso desses animais. Dessa forma, a menor eficiência da operação GV não foi explicada por simples adaptação anatômica. Com relação ao controle glicêmico, o estudo evidenciou que os animais DGYR tiveram menor glicemia, comparados com os camundongos GV. Dessa forma, observou-se que, a longo prazo, a operação

DGYR foi mais eficaz na perda de peso corporal e na melhora dos parâmetros glicêmicos, quando comparada com a GV (HAO et al., 2017). Resultados semelhantes também foram observados em estudo realizado com seres humanos. Lager et al. (2017) fizeram uma pesquisa nos Estados Unidos, avaliando indivíduos obesos e obesos mórbidos submetidos a procedimentos bariátricos de DGYR e GV, entre os anos de 2008 a 2013. Os pacientes foram avaliados 60 dias antes das cirurgias e dois, seis, 12 e 24 meses depois das intervenções cirúrgicas. Dois anos após as operações, os pesquisadores observaram que a perda de peso foi maior nos indivíduos que realizaram a DGYR, em comparação com a GV (LAGER et al., 2017).

Além dos efeitos sobre o peso corporal e o metabolismo glicêmico, a DGYR e GV também apresentam efeitos sobre o metabolismo lipídico. Pacientes com obesidade mórbida, submetidos à DGYR, apresentaram redução das concentrações plasmáticas de TG, COL e LDL seis e doze meses após a cirurgia (HOLDSTOCK et al., 2005). Em modelos experimentais, uma pesquisa realizada com ratos diabéticos obesos submetidos à DGYR, observou que, quatro semanas após a operação bariátrica, esses animais apresentaram melhora no perfil lipídico, com redução do TG, COL total e LDL (HE et al., 2015). Em relação aos efeitos sobre o metabolismo hepático, pacientes obesos submetidos à DGYR apresentaram melhora na esteatose hepática, inflamação e fibrose hepática (CLARK et al., 2005; DE ALMEIDA et al., 2006). Freitas et al. (2007) realizaram um estudo com 50 pacientes obesos mórbidos submetidos à DGYR; destes, 56% foram diagnosticados previamente com esteatose hepática e incluídos no estudo. Após 230 dias do procedimento operatório, observou-se redução significativa na incidência de esteatose hepática em 11 pacientes operados. Com isso, evidenciou-se que a cirurgia foi eficiente em melhorar essa doença (FREITAS et al., 2007).

Dixon *et al.* (2014) realizaram uma pesquisa de levantamento bibliográfico, na qual analisaram vários estudos realizados, entre os anos de 1990 a 2007, sobre operações bariátricas e seus efeitos no fígado de pacientes obeso antes e depois das cirurgias. Na DGYR, foram encontrados e analisados 15 estudos, os quais demonstraram redução da esteatose hepática, melhora na inflamação do fígado e diminuição da fibrose hepática em pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica DGYR (DIXON, 2014).

Em relação à GV, pesquisas demonstram os efeitos dessa operação sobre o metabolismo lipídico plasmático e hepático. Em um estudo realizado com 78 pacientes obesos submetidos à GV, após seis meses da operação, foram relatadas alterações significativas no perfil lipídico plasmático, sendo que houve aumento na concentração da HDL e diminuição de TG no plasma. Entretanto, não se verificou diferença na concentração do LDL (BUZGA et al., 2013). Hady et al. (2012) avaliaram o efeito da GV em pacientes obesos sete dias, um mês, três e seis meses após o procedimento operatório. Observaram que o HDL não foi alterado, a concentração de TG reduziu um mês, três e seis meses após a cirurgia, e o LDL reduziu três meses após a cirurgia (HADY et al., 2012). Em pesquisa realizada com ratos obesos por dieta hiperlipídica, a GV foi eficaz na redução da concentração plasmática de TG e COL, 50 dias após a operação (STEFATER et al., 2011).

Stratopoulos *et al.* (2005) realizaram um estudo com 216 pacientes obesos mórbidos submetidos à GV. Observaram, por meio de biópsias hepáticas realizadas antes da operação e 18 meses após o procedimento operatório, que os pacientes operados apresentaram redução significativa da esteatose hepática e EHNA (STRATOPOULOS et al., 2005). Outro estudo, realizado com 27 pacientes obesos com comorbidades associadas, demonstrou os efeitos positivos da GV sobre a DHGNA. Antes do procedimento cirúrgico, os pacientes fizeram exames de sangue e ultrassonografia abdominal para constatação de danos hepáticos. Posteriormente, durante as operações, foram realizadas biópsias dos fígados dos pacientes para a avaliação histológica. Com isso, verificou-se que mais de 60% dos pacientes com esteatose pré-operatória tiveram redução no escore da doença, depois da operação. Em relação ao grau de fibrose, dos 25 indivíduos que apresentavam fibrose antes da operação, 17 deles tiveram redução nesse parâmetro. Além disso, os pacientes apresentaram redução do IMC e normalização nas concentrações de AST e ALT três meses após a GV (ALDOHEYAN et al., 2017).

Recentemente, Méndez-Giménez *et al.* (2015) demonstraram os efeitos benéficos da GV sobre o metabolismo lipídico hepático em animais. Ratos obesos por dieta hiperlipídica apresentaram redução no acúmulo de TG no fígado; conseqüentemente, houve melhora na esteatose hepática desses

animais após a GV (MÉNDEZ-GIMÉNEZ et al., 2015). Além disso, Ezquerro et al. (2016) avaliaram a expressão proteica de ratos obesos por dieta hiperlipídica, quatro semanas após a GV. Os animais submetidos a essa operação apresentaram a razão da P-ACC/ACC aumentada em relação ao grupo controle e regulação positiva na expressão da CPT1. Esses resultados sugeriram aumento da beta oxidação mitocondrial. Também observou-se que os efeitos positivos da GV sobre a esteatose hepática ocorreram pela regulação de fatores lipogênicos associados com a ação da grelina. Dessa forma, os pesquisadores demonstraram a eficácia da GV sobre a função hepática em ratos obesos (EZQUERRO et al., 2016).

Acerca da comparação dos efeitos da DGYR e da GV sobre o metabolismo lipídico, uma pesquisa realizada com 100 pacientes submetidos a essas operações avaliou o perfil lipídico antes dos procedimentos operatórios em um, três, seis e 12 meses após as cirurgias. Observou-se que o COL total foi significativamente maior um, três e 12 meses no grupo GV, comparado ao DGYR. O LDL diminuiu em um e 12 meses após a DGYR. Já os pacientes do grupo GV, seis meses após a operação, apresentaram aumento na concentração do LDL. Após 12 meses da DGYR, o HDL apresentou valores elevados e a GV não alterou esse parâmetro. Com relação ao TG, diminuiu de forma semelhante nos dois grupos. De modo geral, esse estudo verificou melhora maior no perfil lipídico em pacientes submetidos à DGYR, em comparação à GV, um ano após as operações (VIX et al., 2013).

Em outro estudo, realizado com 50 pacientes submetidos à DGYR e à GV, foi observado que, após os procedimentos operatórios, houve melhora no perfil lipídico tanto em homens quanto em mulheres. Seis meses depois das cirurgias, os pacientes apresentaram redução nas concentrações de TG, LDL e aumento na concentração de HDL (JASTRZEBSKA-MIERZYNSKA et al., 2015). Coupaye *et al.* (2014) realizaram uma pesquisa comparando o estado nutricional e o perfil lipídico de pacientes obesos submetidos à DGYR e à GV. Nesse estudo, foram avaliados 43 pacientes de cada operação, antes e aos seis e 12 meses após os procedimentos operatórios. Aos seis e 12 meses depois dos procedimentos cirúrgicos, os pacientes apresentaram redução semelhantes na concentração de TG. Entretanto, as concentrações de AST e ALT, colesterol total e LDL foram menores no grupo DGYR em comparação

com o grupo GV. Em relação ao estado nutricional, de modo geral, os indivíduos apresentaram a maioria dos parâmetros nutricionais estáveis ou aumentados depois de ambos os procedimentos cirúrgicos (COUPAYE et al., 2014).

Froylich *et al.* (2016) realizaram um estudo de caso de pacientes obesos submetidos às operações bariátricas de DGYR ou GV, entre os anos de 2005 a 2012, o qual verificou a melhora da DHGNA desses pacientes. Foram avaliados 25 pacientes com esteatose hepática, que passaram por biópsia pré e pós-operatória, sendo que 14 foram submetidos à DGYR e 11 à GV. Na avaliação hepática dos pacientes, observaram que houve melhora na esteatose, fibrose e inflamação após a DGYR, comparando-se as biópsias pré e pós-operatória. Os pacientes submetidos à GV apresentaram melhora apenas na esteatose hepática. Esse estudo evidenciou que ambas as operações foram eficazes em restaurar a função e a estrutura do fígado em pacientes obesos com DHGNA. Contudo, a DGYR demonstrou vantagem na regressão da DHGNA em relação à GV (FROVLICH et al., 2016). Porém, observa-se que, com relação aos efeitos da DGYR e da GV sobre o metabolismo lipídico, existem alguns estudos realizados em seres humanos e animais, avaliando as cirurgias em diferentes períodos pós-operatórios e com resultados distintos sobre a eficácia da DGYR e da GV. Entretanto, verifica-se que não existem, na literatura, estudos que comparem os efeitos da DGYR e da GV sobre o metabolismo lipídico hepático, três meses após a realização das operações, avaliando-se a expressão proteica de enzimas hepáticas associadas com esse metabolismo em ratos obesos em continuidade da dieta de cafeteria.

2.5 Modelos de obesidade animal

Vários modelos animais experimentais são utilizados em pesquisas que buscam estudar os mecanismos envolvidos na obesidade e suas comorbidades. Modelos genéticos de obesidade, como camundongos *ob/ob*, camundongos *db/db*, ratos Zucker *fa/fa* obesos, camundongos amarelos *Agouti* e camundongos *knockout* para os receptores de melanocortina 4, têm contribuído significativamente para a compreensão das anomalias genéticas relacionadas aos mecanismos que controlam a homeostase energética (GAO

et al., 2004; NAGARAJAN, 2012; SAMPEY et al., 2011). A lesão hipotalâmica induzida pela administração neonatal de glutamato monossódico (HATA et al., 2012; NAGATA et al., 2006; WANG; WEI; PAGLIASSOTTI, 2006), o excesso de glicocorticoides, a adição de uma dieta rica em frutose e uma dieta hipercalórica são outros exemplos de indução de obesidade experimental. Esses modelos buscam a melhor compreensão do papel de cada um dos elementos envolvidos na fisiopatologia da obesidade e da RI (CESARETTI, KOHLMANN, 2006; SAMPEY et al., 2011).

Um modelo de dieta experimental que reflete a cultura alimentar ocidental, associada à pandemia de obesidade, é a "dieta de cafeteria" (CAF). No modelo de dieta CAF é possível analisar efeitos ambientais relacionados à obesidade, livre de possíveis efeitos genéticos (PINENT et al., 2011). A dieta para roedores de laboratório em biotério é composta de água e ração padrão, cujo valor energético é de 3,8 kcal/g (70% carboidratos, 20% proteína e 10% gorduras). Na dieta de cafeteria, alimentos altamente palatáveis, hipercalóricos, *ad libitum* são ofertados aos roedores. De acordo com Brandt (2010), a dieta CAF possui 15% de proteínas, 69% de carboidratos e 16% de gorduras, resultando no modelo que mais se assemelha à dieta ocidental e, conseqüentemente, à obesidade humana, com 5,4 kcal/g (BRANDT et al., 2010; CESARETTI; KOHLMANN, 2006; VON DIEMEN; TRINDADE, 2006).

A dieta promove hiperfagia, rápido ganho de peso, aumento da massa de gordura e gera parâmetros pré-diabéticos, tais como hiperglicemia e RI (BRANDT et al., 2010; PINENT et al., 2011; SAMPEY et al., 2011). A RI induzida pela dieta pode levar ao comprometimento da função de células beta e à redução da massa de células beta, em parte, devido ao aumento em sua apoptose, e, assim, levando ao diabetes (PINENT et al., 2011). O modelo dieta de CAF, além de provocar modificações nos parâmetros glicêmicos, também causa alterações no metabolismo lipídico. Estudos mostraram que animais submetidos à dieta de CAF apresentaram hipertrigliceridemia e aumento do conteúdo de TG no fígado, levando ao desenvolvimento da esteatose hepática (EBERTZ et al., 2014).

Desse modo, a dieta de cafeteria pode ser considerada um bom modelo de obesidade experimental utilizado para elucidar as alterações fisiológicas no

metabolismo lipídico, correlacionando-a com a obesidade humana (SAMPEY et al., 2011).

3. REFERÊNCIAS

- ABTO. **Associação Brasileira de Transplantes de órgãos. 2016.**
<<http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2016/rbt1trim-2016-leit.pdf>>.
Acesso em 20 de Julho de 2016.
- ADAMS, L. A.; ANGULO, P. Recent concepts in non-alcoholic fatty liver. **Diabetic Medicine**, v. 22, n. 9, p. 1129–1133, 2005.
- AIRES, C. C.; IJLS, L.; STET, F.; PRIP-BUUS, C.; DE ALMEIDA, I. T.; DURAN, M. WANDERS, R. J.; SILVA, M. F. Inhibition of hepatic carnitine palmitoyl-transferase I (CPT IA) by valproyl-CoA as a possible mechanism of valproate-induced steatosis. **Biochemical Pharmacology**, v. 79, n. 5, p. 792-799, 2010.
- ALDOHEYAN, T.; HASSANAIN, M.; AL-MULHIM1, A.; AL-SABHAN, A.; AL-AMRO, S.; BAMEHRIZ1, F.; AL-KHALID, H. The effects of bariatric surgeries on nonalcoholic fatty liver disease, **Surgical Endoscopy**, v. 31, p. 1142-1147, 2017.
- ÂNGULO, P. Doença hepática gordurosa não alcoólica. **The New England Journal of Medicine**, v. 346, n. 16, p. 1221-1231, 2002.
- ANSTEE, Q. M.; GOLDIN, R. D. Mouse models in non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis research. **International Journal of Experimental Pathology**, v. 87, n. 1, p. 1-16, 2006.
- ARAPIS, K.; CAVIN, J. B.; GILLARD, L.; CLUZZEAUD, F.; LETTÉRON, P.; DUCROC, R.; LE BEYEC, J.; HOURSEAU, M.; COUVELARD, A.; MARMUSE, J. P.; LE GALL, M.; BADO, A. Remodeling of the Residual Gastric Mucosa after Roux-En-Y Gastric Bypass or Vertical Sleeve Gastrectomy in Diet-Induced Obese Rats. **Plos One**, v. 10, n. 3, p. 1-18, 2015.
- AUGER, C.; ALHASAWI, A.; CONTAVADOO, M.; APPANNA, V. D. Dysfunctional mitochondrial bioenergetics and the pathogenesis of hepatic disorders. **Frontiers in Cell in Developmental Biology**, v. 40, n. 3, p. 1-11, 2015.
- AZZOUT-MARNICHE, D.; BÉCARD, D.; GUICHARD, C.; FORETZ, M.; FERRÉ, P.; FOUFELLE, F. Insulin effects on sterol regulatory-element-binding protein-1c (SREBP-1c) transcriptional activity in rat hepatocytes. **Biochemical Journal**, v. 350, n. 2, p. 389-393, 2000.

BALLENTANI, S.; SACCOCCIO, G.; MASUTTI, F. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in northern Italy. **Annals of Internal Medicine**, v. 132, n. 2, p. 112–117, 2000.

BELLENTANI, S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. **Liver International**, v. 37, n. 1, p. 81-84, 2017.

BERK, P. D. Regulatable Fatty Acid Transport Mechanisms are Central to the Pathophysiology of Obesity, Fatty Liver, & Metabolic Syndrome. **Hepatology**, v. 48, n. 1, p. 1362-1376, 2008.

BERLANGA, A.; GUIU-JURADO, E.; PORRAS, J. A.; AUGUET, T. Molecular pathways in non-alcoholic fatty liver disease. **Clinical and Experimental Gastroenterology**, v. 7, p. 221-239, 2014.

BLACKBURN, G. L.; MUN, C. E. Effects of weight loss surgery in liver disease. **Seminars in liver disease**, v. 24, n. 4, p. 24-371, 2004.

BODEN G. Obesity and free fatty acids. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 37, n. 3, p. 635-646, 2008.

BONDINI, S.; KLEINER, D. E.; GOODMAN, Z. D.; GRAMLICH, T.; YOUNOSSI, Z, M. Pathologic assessment of non-alcoholic fatty liver disease. **Clinical Liver Diseases**, v. 11, n. 1, p. 17-23, 2007.

BUETER, M.; ABEGG, K.; SEYFRIED, F.; LUTZ, T. A.; LE ROUX, C. W. Roux-en-Y gastric bypass operation in rats. **Journal of Visualized Experiments**, v. 11, n. 64, p.1-6, 2012.

BRUNT, E. M. Nonalcoholic steatohepatitis. **Seminars in Liver Disease**, v. 24, n. 1, p. 3-20, 2004.

BUZGA, M.; HOLÉCZY, P.; SVAGERA, Z.; SVORC, P. J. ZAVADILOVÁ, V. Effects of sleeve gastrectomy on parameters of lipid and glucose metabolism in obese women - 6 months after operation. **Wideochir Inne Tech Maloinwazyine**, v. 8, n. 1, p. 22-28, 2013.

BRANDT, N.; DE BOCK, K.; RICHTER, E. A.; HESPEL, P. Cafeteria diet-induced insulin resistance is not associated with decreased insulin signaling or AMPK activity and is alleviated by physical training in rats. **American Journal Physiology Endocrinology Metabolism**, v. 299, n. 2, p. 215-224, 2010.

BUCHWALD, H.; ESTOK, R.; FAHRBACH, K.; BANEL, D.; JENSEN, M. D.; PORIES, W. J.; BANTLE, J. P.; SLEDGE, I. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. **American Journal of Medicine**, v. 122, n. 3, p. 248-256, 2009.

BUCHWALD, H.; OIEN, D. M. Metabolic/bariatric surgery Worldwide 2008. **Obesity Surgery**, v. 19, n. 12, p. 1605-1611, 2009.

CARTER, P. J.; TAYLOR, B. J.; WILLIAMS, S.; TAYLOR, R.; W. Longitudinal analysis of sleep in relation to BMI and body fat in children: the FLAME study. **British Medical Journal**, v. 342, n. 1, p. 1-7, 2011.

CESARETTI, M. L. R.; KOBLMANN-JUNIOR, O. Modelos Experimentais de Resistência à Insulina e Obesidade: Lições Aprendidas. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 50, n. 2, p. 190-197, 2006.

CHA, J. Y.; REPA, J. J. The Liver X receptor (LXR) and hepatic lipogenesis: the carbohydrate-response element-binding protein is a target gene of Lxr. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 282, n. 1, p. 743-751, 2007.

CHALASANI, N.; YOUNOSSI, Z.; LAVINE, J. E.; ET AL.; DIEHL, A. M.; BRUNT, E. M.; CUSI, K.; CHARLTON, M.; SANYAL, A. J. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Association for the study of liver diseases, american college of gastroenterology, and the American gastroenterological association. **Hepatology**, v. 55, n. 6, p. 2005-2023, 2012.

CHOUHARY, N. S.; SARAF, N.; SAIGAL, S.; GAUTAM, D.; LIPI, L.; RASTOGI, A.; GOJA, S.; MENON, P. B.; BHANQUI, P.; RAMCHANDRA, S.; SOIN, A. S. Rapid Reversal of Liver Steatosis With Life Style Modification in Highly Motivated Liver Donors. **Journal of Clinical and Experimental Hepatology**, v. 5, n. 2, p. 123-126, 2015.

CHRISTOU, N. V.; SAMPALIS, J. S.; LIBERMAN, M.; LOOK, D.; AUGER, S.; MCLEAN, A. P.; MACLEAN L. D. Surgery decreases long-term mortality, morbidity, and health care use in morbidly obese patients. **Annals of Surgery**, v. 240, n. 3, p. 416-423, 2004.

CLARK, J. M.; ALKHURAISHI, A. R. A.; SOLGA, S. F.; ALLI, P.; DIEHL, A. M.; MAGNUSON, T. H. Roux-en-Y gastric bypass improves liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. **Obesity Research**, v. 13, n. 7, p. 1180-1186, 2005.

COSTA, M. C. D.; BARRETO, A. D. C.; BLEIL, A. T.; OSAKU, N.; RUIZ, F. S. Estado nutricional de adolescentes atendidos em uma unidade de referência para adolescentes no Município de Cascavel, Estado do Paraná, Brasil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 20, n. 3, p. 1-7, 2011.

DADAN, J.; IWACEWICZ, P.; HADY, H. R. New approaches in bariatric surgery. **Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques**, v. 3, p. 66-70, 2008.

DAY, C. P.; JAMES, O. F. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? **Gastroenterology**, v. 114, n. 4, p. 842-845, 1998.

DE ALMEIDA, S. R.; ROCHA, P. R. S.; SANCHES, M. D.; LEITE, V. H.; DA SILVA, R. A.; DINIZ, M. T.; DINIZ M. F.; ROCHA, A. L. Roux-en-Y gastric bypass improves the nonalcoholic steatohepatitis (NASH) of morbid obesity. **Obesity Surgery**, v. 16, n. 3, p. 270-278, 2006.

DENTIN, R.; GIRARD, J.; POSTIC, C. Carbohydrate responsive element binding protein (ChREBP) and sterol regulatory element binding protein-1c (SREBP-1c): two key regulators of glucose metabolism and lipid synthesis in liver. **Biochimie**, v. 87, n. 1, p. 81-86, 2005.

DIETRICH, P.; HELLERBRAND, C. Non-alcoholic fatty liver disease, obesity and the metabolic syndrome. **Best Practice and Research Clinical Gastroenterology**, v. 28, n. 4, p. 637-653, 2014.

DIXON, J. B. Surgical management of obesity in patients with morbid obesity and nonalcoholic fatty liver disease. **Clinical Liver Disease**, v. 18, n. 1, p. 129-146, 2014.

DUARTE, A. C.; FONSECA, D. F.; MANZONI, M. S. J.; SOAVE, C. F.; SENE-FIORESE, M.; DAMASO, A. R.; CHEIK, N. C. Dieta hiperlipídica e capacidade secretória de insulina em ratos. **Revista de Nutrição**, v.19, n. 3, p. 341-348, 2006.

EBERTZ, C. E.; BONFLEUR, M. B.; BERTASSO, I. M.; MENDES, M. C.; LUBACZEUSKI, C.; ARAUJO, A. C. F.; PAES, A. M.; AMORIM, E. M. P.; BALBO, S. L. Duodenal jejunal bypass attenuates non-alcoholic fatty liver disease in western diet-obese rats. **Acta Cirurgica Brasileira**, v. 29, n. 9, p. 1-7, 2014.

EZQUERRO, S.; MÉNDEZ-GIMÉNEZ, L.; BECERRIL, S.; MONCADA, R.; VALENTÍ, V.; CATALÁN, V.; GÓMEZ-AMBROSI, J.; FRÜHBECK, G.; RODRÍGUEZ, A. Acylated and desacyl ghrelin are associated with hepatic lipogenesis, β -oxidation and autophagy: role in NAFLD amelioration after sleeve gastrectomy in obese rats. **Scientific Reports**, v. 23, n. 6, p. 1-12, 2016.

FERNANDES, A. T.; CLEMENTE, A. P. G.; MANCINI, M. C. Obesidade: estado de má nutrição. In: SAWAYA, A. L.; LEANDRO, C. G.; WAITZBERG, D. L. **Fisiologia da Nutrição na Saúde e na Doença: da Biologia Molecular ao Tratamento**, p. 415-424, 2013.

FARRELL, G. C.; LARTER, C. Z. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. **Hepatology**, v. 43, n. 1, p. 99-112, 2006.

FOLCH, J.; LEES, M.; STANLEY, G. H. A simple method of the isolation and purification of total lipides from animal tissues. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 226, n. 1, p. 497-509, 1957.

FORETZ, M.; PACOT, C.; DUGAIL, I.; LEMARCHAND, P.; GUICHARD, C.; LE LIÈPVRE, X.; BERTHELIER-LUBRANO, C.; SPIEGELMAN, B.; KIM, J. B.; FERRÉ, P.; FOUFELLE, F. ADD1/SREBP-1c is required in the activation of hepatic lipogenic gene expression by glucose. **Molecular and Cellular Biology**, v. 19, n. 5, p. 3760-3768, 1999.

FORMAN, B. M.; GOODE, E.; CHEN, J.; ORO A. E.; BRADLEY, D. J.; PERLMANN, T.; NOONAN, D. J.; BURKA, L. T.; MCMORRIS, T.; LAMPH, W. W.; EVANS, R. M.; WEINBERGER, C. Identification of a nuclear receptor that is activated by farnesol metabolites. **Cell**, v. 81, n. 5, p. 687-693, 1995.

FREITAS, A. C. T.; FREITAS, D. T.; PAROLIN, M. B.; CAMPOS, A. C. L.; COELHO, J. C. U. Doença hepática não-alcoólica: evolução após derivação gastrojejunal em Y-de-Roux pela técnica de Fobi-Capella. **Arquivos de gastroenterologia**, v. 44, n. 1, p. 49-53, 2007.

FROVLICH, D.; CORCELLES. R.; DAIGLE. C.; BOULES, M.; BRETHAUER, S.; SCHAUER, P. Effect of Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy on

nonalcoholic fatty liver disease: a comparative study. **Surgery for Obesity and Related Diseases**, v.12, n.1, p. 127-131, 2016.

GAO, Q.; WOLFGANG, M. J.; NESCHEN, S.; MORINO, K.; HORVATH, T. L. SHULMAN, G. L.; FU, X. Y. Disruption of neural signal transducer and activator of transcription 3 causes obesity, diabetes, infertility, and thermal dysregulation. **Proceedings of the National Academy of Sciences of United States of American**, v. 101, n. 13, p. 4661-4666, 2004.

GATMAITAN, P.; HUANG, H.; TALARICO, J.; MOUSTARAH, F.; KASHYAP, S.; KIRWAN, J. P.; SCHAUER, P. R.; BRETHAUER, S. A. Pancreatic islet isolation after gastric bypass in a rat model: technique and initial results for a promising research tool. **Surgery for Obesity and Related Diseases**, v. 6, n. 5, p. 532-537, 2010.

GINSBERG, H. N.; TUCK, C. Diabetes and dyslipidemia. **Current Diabetes Reports**, v. 1, n. 2, p. 93-95, 2001.

GONZALEZ, B. A.; SWEETLAND, S.; SPENCER, E. A meta-analysis of obesity and the risk of pancreatic cancer. **British of Journal Cancer**, v. 89, n. 3, p. 519-523, 2003.

GUH, D. P.; ZHANG, W.; BANSBACK, N.; AMARSI, Z.; BIRMINGHAM, C. L.; ANIS, A. H. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. **BCM Public Health**, v. 9, n. 88, p. 1-20, 2009.

GUILHERME, A.; VIRBASIOUS, J. V.; PURI, V.; CZECH, M. P. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 9, n. 5, p. 367-377, 2008.

GOULARTE, J. F.; FERREIRA, M. B.; SANVITTO, G. L. Effects of food pattern change and physical exercise on cafeteria diet-induced obesity in female rats. **British Journal of Nutrition**, v. 108, n. 8, p. 1511-1518, 2012.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**, 10 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

HADY, R. H.; JACEK, D.; PAWET, G.; KAMIL, S. Impact of laparoscopic sleeve gastrectomy on body mass index, ghrelin, insulin and lipid levels in 100 obese patients. **Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne**, v. 7, n. 4, p. 251-259, 2012.

HAGAN, D. L.; KIENZLE, B.; JAMIL, H.; HARIHARAN, N. Transcriptional regulation of human and hamster microsomal triglyceride transfer protein genes - cell type-specific expression and response to metabolic regulators. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 269, p. 28737-28744, 1994.

HALPERN, C. T.; UDRY, J. R.; CAMPBELL, B.; SUCHINDRAN, C. Effects of body fat on weight concerns, dating, and sexual activity: a longitudinal analysis of black and white adolescent girls. **Developmental Psychology**, v. 35, n. 3, p. 721-736, 1999.

HAN, H.; HU, C.; WANG, L.; ZHANG, G.; LIU, S.; LI, F.; SUN, D.; HU, S. Duodenal-jejunal bypass surgery suppresses hepatic de novo lipogenesis and alleviates liver fat accumulation in a diabetic rat model. **Obesity Surgery**, v. 24, n. 12, p. 2152-2160, 2014.

HAO, Z.; TOWNSEND, L.; MUMPHREY, M.; MORRISON, C.; MÜNZBERG, H.; BERTHOUD, H. RYGB Produces more Sustained Body Weight Loss and Improvement of Glycemic Control Compared with VSG in the Diet-Induced Obese Mouse Model. **Obesity Surgery**, v. 27, n. 9, p. 2424-2433, 2017.

HATA, K.; KUBOTA, M.; SHIMIZU, M.; MORIWAKI, H.; KUNO, T.; TANAKA, T.; HARA, A.; HIROSE, Y. Monosodium glutamate-induced diabetic mice are susceptible to azoxymethane-induced colon tumorigenesis. **Carcinogenesis**, v. 33, n. 3, p. 702-707, 2012.

HE, B.; LIU, L.; YU, C.; WANG, Y.; Han, P. Roux-en-Y Gastric Bypass Reduces Lipid Overaccumulation in Liver by Upregulating Hepatic Autophagy in Obese Diabetic Rats. **Obesity Surgery**, v. 25, n. 1, p. 109-118, 2015.

HILL, J. O.; WYATT, H. R.; PETERS, J. C. Energy balance and obesity. **Circulation**, v. 126, n. 1, p. 126-132, 2012.

HOLDSTOCK, C.; LIND, L.; ENGSTROM, B. E.; OHRVALL, M.; SUNDBOM, M.; LARSSON, A.; KARLSSON, F. A. CRP reduction following gastric bypass surgery is most pronounced in insulin-sensitive subjects. **International Journal of Obesity**, v. 29, n. 10, p. 1275-1280, 2005.

HORTON, J. D.; GOLDSTEIN, J. L.; BROWN, M. S. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 109, n. 9, p. 1125-1131, 2002.

HOSSAIN, P.; KAWAR, B.; EL NAHAS, M. Obesity and diabetes in the developing world- a growing challenge. **The New England of Medicine**, v. 356, n. 3, p. 213-215, 2007.

HUANG, C.; GARG, A.; KUAO, H.; CHANG, P.; HSIN, M. P. Bariatric surgery in old age: a comparative study of laparoscopic Roux–en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy in an Asia centre of excellence. **The Journal of Biomedical Research**, v. 29, n. 2, p. 118-124, 2015.

HUANG, J.; JIA, Y.; FU, T.; VISWAKARMA, N.; BAI, L.; RAO, M. S.; ZHU, Y.; BORENSZTAJN, J.; REDDY, J. K. Sustained activation of PPARalpha by endogenous ligands increases hepatic fatty acid oxidation and prevents obesity in ob/ob mice. **The Federation of American Societies for Experimental Biology Journal**, v. 26, n. 2, p. 628-638, 2012.

HUANG, X.; WENG, P.; ZHANG, H.; LU, Y. Remodeling intestinal flora with sleeve gastrectomy in diabetic rats. **Journal of Diabetes Research**, v. 2014, p. 1-5, 2014.

HÜBSCHER, S. G. Histological assessment of non-alcoholic fatty liver disease. **Histopathology**, v. 49, n. 5, p. 450-465, 2006.

HUSSAIN, M. M.; SHI, J.; DREIZEN, P. Microsomal triglyceride transfer protein and its role in apoB-lipoprotein assembly. **Journal Lipid Research**, v. 44, n. 1, p. 22-32, 2003.

IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Pesquisa nacional de saúde 2013 ciclos de vida no Brasil e grandes regiões. Rio de Janeiro, 2015.** Disponível em <http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv94522.pdf>. Acesso em 03 de Março de 2016.

ISHII, S.; LIZUKA, K.; MILLER, B. C.; UYEDA, K. Carbohydrate response element binding protein directly promotes lipogenic enzyme gene transcription. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 101, n. 44, p. 15597-15602, 2004.

KAMAGATE, A.; DONG, H. H. FoxO1 integrates insulin signaling to VLDL production. **Cell Cycle**, v. 7, n. 20, p. 3162-3170, 2008.

KARRA, E.; YOUSSEIF, A.; BATTERHAM, R. L. Mechanisms facilitating weight loss and resolution of type 2 diabetes following bariatric surgery. **Trends Endocrinology Metabolism**, v. 21, p. 337-344, 2010.

KASHYAP, S. R.; BHATT, D. L.; WOLSKI, K.; WATANABE, R. M.; ABDUL-GHANI, M.; ABOOD, B.; POTHIER, C. E.; BRETHAUER, S.; NISSEN, S.; GUPTA, M.; KIRWAN, J. P.; SCHAUER, P. R. Metabolic Effects of Bariatric Surgery in Patients With Moderate Obesity and Type 2 Diabetes. Analysis of a randomized control trial comparing surgery with intensive medical treatment. **Diabetes Care**, v. 36, n.8, p. 2175-2182, 2013.

JASTRZEBSKA-MIERZYNSKA, M.; OSTROWSKA, I.; HADY, H. R.; DADAN, J.; KONARZEWSKA-DUCHNOWSKA, E. The impact of bariatric surgery on nutritional status of patients. **Wideochir Inne Tech maloinwazyjne**, v. 10, n. 1, p. 115-124, 2015.

LAFERRÈRE, B.; TEIXEIRA, J.; MCGINTY, J.; TRAN, H.; EGGER, J. R.; COLARUSSO, A.; KOVACK, B.; BAWA, B.; KOSHY, N.; LEE, H.; YAPP, K.; OLIVAN, B. Effect of weight loss by gastric bypass surgery versus hypocaloric diet on glucose and incretin levels in patients with type 2 diabetes. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 93, n. 7, p. 2479–2485, 2008.

LAGER, C. L.; ESFANDIARI, N. H.; SUBAUSTE, A. R.; KRAFTSON, A.; BROWN, M. B.; CASSIDY, R. B.; NAY, C.; LOCKWOOD, A. L.; VARBAN, O. A.; ORAL, E. A. Roux-En-Y Gastric Bypass Vs. Sleeve Gastrectomy: Balancing the Risks of Surgery with the Benefits of Weight Loss. **Obesity Surgery**, v. 27, n. 1, p. 154-161, 2017.

LE ROUX, C. W.; AYLWIN, S. J.; BATTERHAM, R. L.; BORG, C. M.; COYLE, F.; PRASAD, V.; SHUREY, S.; GHATEI, M. A.; PATEL, A. G.; BLOOM, S. R. Gut hormone profiles following bariatric surgery favor an anorectic state, facilitate weight loss, and improve metabolic parameters. **Annals of Surgery**, v. 243, n. 1, p. 108–114, 2006.

LEE, M.O. Determination of the surface area of the white rat with its application to the expression of metabolic results. **American Journal of Physiology**, v. 89, p. 24 - 33, 1929.

LEE, S. J.; ZHANG, J.; CHOI, A. M. K.; KIM, H. P. Mitochondrial dysfunction induces formation of lipid droplets as a generalized response to stress. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2013, p. 1-10, 2013.

LEE, W. J.; ALMULAIFI, A. Recent advances in bariatric/metabolic surgery: appraisal of clinical evidence. **Journal of Biomedical Research**, v. 29, n. 2, p. 98-104, 2015.

LU, T. T.; MAKISHIMA, M.; REPA, J. J.; SCHOONJANS, K.; KERR, T. A.; AUWERX, J.; MANGELSDORF, D. J. Molecular basis for feedback regulation of bile acid synthesis by nuclear receptors. **Molecular Cell**, v. 6, n. 3, p. 507-515, 2000.

MACINNIS, R. J.; ENGLISH, D. R. Body size and composition and prostate cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. **Cancer Causes Control**, v. 17, n. 8, p. 989-1003, 2006.

MATHURIN, P.; HOLLEBECQUE, A.; ARNALSTEEN, L.; BUOB, D.; LETEURTRE, E.; CAIAZZO, R.; PIGEYRE, M.; VERKINDT, H.; DHARANCY, S.; LOUVET, A.; ROMON, M.; PATTOU, F. Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease. **Gastroenterology**, v. 137, n. 2, p. 532-540, 2009.

MÉNDEZ-GIMÉNEZ, L.; BECERRIL, S.; MONCADA, R.; VALENTÍ, V.; RAMÍREZ, B.; LANCHA, A.; GURBINDO, J.; BALAGUER, I.; CIENFUEGOS, J. A.; CATALÁN, V.; FERNÁNDEZ, S.; GÓMEZ-AMBROSI, J.; RODRÍGUEZ, A.; FRÜHBECK, G. Sleeve Gastrectomy Reduces Hepatic Steatosis by Improving the Coordinated Regulation of Aquaglyceroporins in Adipose Tissue and Liver in Obese Rats. **Obesity Surgery**, v. 25, n. 9, p. 1723-1734, 2015.

MODICA, S.; GADALETA, R. M.; MOSCHETTA, A. Deciphering the nuclear bile acid receptor FXR paradigm. **Nuclear Receptor Signaling**, v. 8, p. 1-28, 2010.

MOLINATTI, G. M.; LIMONE, P. Obesity: a challenge for the clinician. **Frontiers in Diabetes**, v. 11, p. 7-15, 1992.

MORITA, S., NETO, D. S., MORITA, F. H. A., MORITA, N. K., LOBO, S. M. A. Prevalence of Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Steatohepatitis Risk Factors in Patients Undergoing Bariatric Surgery. **Obesity surgery**, v. 25, n. 12, p. 2335-2343, 2015.

MS. **Ministério da saúde. 2015.** <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/368-sas-raiz/dahu-raiz/transplantes-raiz/transplantes/l2-transplantes/13304-instituicoes-e-recursos>> . Acesso em 18 de Abril de 2015.

MYRONOVYCH, A.; KIRBY, M.; RYAN, K. K.; ZHANG, W.; JAI, P.; SETCHELL, K. D.; DEXHEIMER, P. J.; ARONOW, B.; SEELEY, R. J.; KOHLI, E. R. Vertical sleeve gastrectomy reduces hepatic steatosis while increasing serum bile acids in a weight-loss-independent manner. **Obesity**, v. 22, n. 2, p. 390-400, 2014

NAGARAJAN, P.; MAHESH, K. M. J.; VENKATESAN, R.; MAJUNDAR, S. S.; JUYAL, R. C. Genetically modified mouse models for the study of nonalcoholic fatty liver disease. **World Journal of Gastroenterology**, v. 18, n. 11, p. 1141-1153, 2012.

NAGATA, M.; SUZUKI, W.; LIZUKA, S.; TABUCHI, M.; MARUYAMA, H.; TAKEDA, S.; ABURADA, M.; MIYAMOTO, K. Type 2 diabetes mellitus in obese mouse model induced by monosodium glutamate. **Experimental Animals**, v. 55, n. 2, p. 109-115, 2006.

NIH Conference. Consensus Development Conference Panel. Gastrointestinal surgery for severe obesity. **Annals of Internal Medicine**, v. 115, p. 956–961, 1991.

PIMENTA, F. B. C.; BERTRAND, E.; MOGRABI, D. C.; SHINOHARA, H.; LANDEIRA-FERNANDEZ, J. The relationship between obesity and quality of life in Brazilian adults. **Frontiers in Psychology**, v. 6, p. 1-7, 2015.

PINENT, M.; PROKESCH, A.; HACKL, H.; VOSHOL, P. J.; KLATZER, A.; WALENTA, E.; PANZENBOECK, U.; KENNER, L.; TRAJANOSKI, Z.; HOEFLER, G.; BOGNER-STRAUSS, J. G. Adipose triglyceride and hormoneo-sensitive lipase are involved in fat loss in junB-deficient mice. **Endocrinology**, v. 152, n. 7, p. 2678-2689, 2011.

PORTELA, M. P.; NERI, E. D. R.; FONTELES, M. M. F.; GARCIA, J. H. P.; FERNANDES, M. E. P. O custo do transplante hepático em um hospital universitário do Brasil. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 56, n. 3, 2010.

POSTIC, C.; GIRARD, J. Contribution of de novo fatty acid synthesis to hepatic steatosis and insulin resistance: lessons from genetically engineered mice. **Journal of Clinical Investigation**, v. 118, n. 3, p. 829-838, 2008.

RUBINO, F.; SCHAUER, P. R.; KAPLAN, L. M.; CUMMINGS, D. E. Metabolic surgery to treat type 2 diabetes: clinical outcomes and mechanisms of action. **Annual Review of Medicine**, v. 61, p. 393-411, 2010.

RUI, L. Energy metabolism in the liver. **Comprehensive Physiology**, v. 4, n. 1, p. 177-197, 2014.

SAMANIC, C.; CHOW, W. H.; GRIDLEY, G.; JARVHOLM, B.; FRAUMENI, J. F. JR. Relation of body mass index to cancer risk in 362,552 Swedish men. **Cancer Causes Control**, v. 17, n. 7, p. 901-909, 2006.

SAMPEY, B. P.; VANHOOSE, A. M.; WINFIELD, H. M.; FREEMERMAN, A. J.; MUEHLBAUER, M. J.; FUEGER, P. T.; MEWGARD, C. B.; MAKOWSKI, L. Cafeteria diet is a robust model of human metabolic syndrome with liver and adipose inflammation: comparison to high-fat diet. **Obesity (Silver Spring)**, v. 19, n. 6, p. 1109-17, 2011.

SCHAUER, P. R.; KASHYAP, S. R.; WOLSKI, K.; BRETHAUER, S. A.; KIRWAN, J. P.; POTHIER, C. E.; THOMAS, S.; ABOOD, B.; NISSEN, E. S.; BHATT, L. D. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy in Obese Patients with Diabetes. **The New England Journal of Medicine**, v. 366, n. 17, p. 1567-1576, 2012.

SCHRAUWEN, P.; WESTERTERP, k. R. The role of high-fat diets and physical activity in the regulation of body weight. **British Journal of Nutrition**, v. 84, n. 4, p. 417-427, 2000.

SOWERS, J. R. Obesity and cardiovascular disease. **Clinical Chemistry**, v. 44, n. 8, p. 1821-1825, 1998.

SERVIDDIO, G.; BELLANTI, F.; VENDEMIALE, G. Free radical biology for medicine: learning from nonalcoholic fatty liver disease. **Free Radical Biology for Medicine**, v. 65, p. 952-968, 2013.

SHIMOMURA, I.; BASHMAKOV, Y.; IKEMOTO, S.; HORTON, J. D.; BROWN, M. S.; GOLDSTEIN, J. L. Insulin selectively increases SREBP-1c mRNA in the livers of rats with streptozotocin-induced diabetes. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 96, n. 24, p. 13656-13661, 1999.

SILVA, G. H; ESCANHOELA, C. A. F. Doença hepática gordurosa não alcoólica: patogênese e achados histológicos com ênfase nas alterações

mitocondriais. **Revista Ciência Médica Campinas**, v.18, n. 6, p. 269-279, 2009.

SILVERTHORN, D. U. **Fisiologia Humana - Uma abordagem integrada**. 5 ed. Porto Alegre: Artmed, 2010.

SJÖSTRÖM, L.; LINDROOS, A. K.; PELTONEN, M.; TORGERSON, J.; BOUCHARD, C.; CARLSSON, B.; DAHLGREN, S.; LARSSON, B.; NARBRO, K.; SJÖSTRÖM, C. D.; SULLIVAN, M.; WEDEL, H. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. **The New England Journal of Medicine**, v.351, n.26, p. 2693-93, 2004.

SOWERS, J. R. Obesity and cardiovascular disease. **Clinical Chemistry**, v. 44, n. 8, p. 1821-1825, 1998.

STEFATER, M. A.; SANDOVAL, D. A.; CHAMBERS, A. P.; WILSON-PÉREZ, H. E.; HOFMANN, S. M.; JANDACEK, R.; TSO, P.; WOODS, S. C.; SEELEY, R. J. Sleeve Gastrectomy in Rats Improves Post-Prandial Lipid Clearance by Reducing Intestinal Triglyceride Secretion. **Gastroenterology**, v. 141, n. 3, p. 939-949, 2011.

STRATOPOULOS, C.; PAPAKONSTANTINOY, A.; SPILIADI, C.; DIMITRIADES, G.; KOMESIDOU, V.; KITSANTA, P.; ARGYRAKOS, T.; HADJIYANNAKIS, E. Changes in liver accompanying massive weight loss after gastroplasty for morbid obesity. **Obesity surgery**, v. 15, n. 8, p. 1154-1160, 2005.

TOMKIN, G. H.; OWENS, D. Dyslipidaemia of diabetes and the intestine. **World Journal Diabetes**, v. 6, n. 7, p. 970-977, 2015.

TEODORO, J. S.; ROLO, A. P.; PALMEIRA C. M. Hepatic FXR: key regulator of whole-body energy metabolism. **Trends in Endocrinology and Metabolism**, v. 22, n. 11, p. 458-466, 2011.

VILLARINI, M.; LANARI, C.; BARCHIESI, L.; CASCIARI, E.; TABASCIO, A.; CASTELLINI, M.; LEVORATO, S.; FORNACIARI, G.; MORETTI, M.; VILLARINI, A. Effects of the "PreveDi" lifestyle modification trial on metabolic syndrome. **Annali di Igiene**, v. 27, n. 3, p. 595-606, 2015.

VIX, M.; DIANA, M.; LIU, K. H.; D'URSO, A.; MUTTER, D.; WU, H. S.; **Interventions for preventing obesity in children**. Cochrane Database of

Systematic Reviews, MARESCAUX, J. Evolution of glycolipid profile after sleeve gastrectomy vs. Roux-en-Y gastric bypass: results of a prospective randomized clinical trial. **Obesity Surgery**, v. 23, n. 5, p. 613-621, 2013.

VON DIEMEN, V.; TRINDADE, E. N. Experimental model to induce obesity in rats. **Acta Cirurgica Brasileira**, v. 21, n. 6, p. 425-429, 2006.

WANDERS, R. J. A. Peroxisomes, lipid metabolism, and peroxisomal disorders. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 83, n. 1, p. 16-27, 2004.

WANG, D.; WEI, Y. R.; PAGLIASSOTTI, M. J. Saturated fatty acids promote endoplasmic reticulum stress and liver injury in rats with hepatic steatosis. **Endocrinology**, v. 147, n. 2, p. 943-951, 2006.

WATERS, E.; DE SILVA-SANIGORSKI, A.; HALL, B. J.; CAMPBELL, K. J.; GAO, Y.; ARMSTRONG, R.; PROSSER, L.; SUMMERBELL, C. D. Interventions for preventing obesity in children. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 12, 2011.

WHO. **World Health Organization. 2015**. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>>. Acesso em: 30 de Março de 2015.

WIECKOWSKA, A.; MCCULLOUGH, A. J.; FELDSTEIN, A. E. Noninvasive diagnosis and monitoring of nonalcoholic steatohepatitis: present and future. **Hepatology**, v. 46, n. 2, p. 582-589, 2007.

YIN, D. P.; GAO, Q.; MA, L. L.; YAN, W.; YAN, W.; WILLIAMS, P. E.; MCGUINNESS, O. P.; WASSERMAN, D. H.; ABUMRAD, N. N. Assessment of different bariatric surgeries in the treatment of obesity and insulin resistance in mice. **Annals of Surgery**, v. 254, n. 1, p. 73-82, 2011.

XIE, X.; LIAO, H.; DANG, H.; PANG, W.; GUAN, Y.; WANG, X.; SHYY, J. Y. J.; ZHU, Y.; SLADEK, F. M. Down-Regulation of Hepatic HNF4 α Gene Expression during Hyperinsulinemia via SREBPs. **Molecular Endocrinology**, v. 23, n. 4, p. 434-443, 2009.

ZÁMBÓ, V.; SIMON-SZABÓ, L.; SZELÉNYI, P.; KERESZTURI, É.; BÁNHEGYI, G.; CSALA M. Lipotoxicity in the liver. **World Journal of Hepatology**, v. 5, n. 10, p. 550-557, 2013.

ZHANG, Y.; KAST-WOELBERN, H. R.; EDWARDS P. A. Natural structural variants of the nuclear receptor farnesoid X receptor affect transcriptional activation. **Journal of Biological Chemistry**, v. 278, n. 1, p. 104-110, 2003.

ZIMMET, P.; ALBERTI, K. G.; RUBINO, F.; DIXON, J. B. IDF's view of bariatric surgery in type 2 diabetes. **Lancet**, v. 378, n. 9786, p. 108-110, 2011.

**ROUX-EN-Y GASTRIC BYPASS IS MORE EFFECTIVE THAN
SLEEVE GASTRECTOMY AGAINST HEPATIC STEATOSIS, IN
WESTERN DIET-OBESE RATS**

ROUX-EN-Y GASTRIC BYPASS IS MORE EFFECTIVE THAN SLEEVE
GASTRECTOMY AGAINST HEPATIC STEATOSIS, IN WESTERN DIET-OBESSE
RATS

Type of study: Original article

Fernanda Soares da Silva-Morita¹, Mariana Carla Mendes³; Sandra Lucinei Balbo¹;
Rosane Aparecida Ribeiro²; Ana Claudia Paiva Alegre-Maller¹; Antonio Carlos
Boschero³; Allan Cezar Faria Araújo⁴; Maria Lúcia Bonfleur^{1*}

1 - Laboratório de Fisiologia Endócrina e Metabolismo (LAFEM), Centro de Ciências
Biológicas e da Saúde, Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE),
Cascavel, PR, Brazil.

2 - Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Campus UFRJ-Macaé, Macaé, RJ,
Brazil.

3 - Laboratório de Pâncreas Endócrino e Metabolismo, Departamento de Biologia
Estrutural e Funcional, Instituto de Biologia, Universidade Estadual de Campinas
(UNICAMP), Campinas, SP, Brazil.

4 - Centro de Ciências Médicas e Farmacêuticas, UNIOESTE, Cascavel, PR, Brazil.

Correspondece to: Maria Lúcia Bonfleur

Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE)

Laboratório de Fisiologia Endócrina e Metabolismo,

Cascavel, PR, Brazil CEP: 858119-110

E-mail: mlbonfleur@hotmail.com; maria.bonfleur@unioeste.br

Fone: +55 45 3220 3257

Financial support: This study is part of MSc. Thesis of Fernanda Soares da Silva-Morita and was supported by grants from Fundação Araucária (155/2013 and 393/2013), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior and Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP 2015/12611-0).

Short running head: Effects of RYGB and SG upon hepatic steatosis

Abstract

Objective: Here, we compared the effects of Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) and sleeve gastrectomy (SG) on fat liver deposition and expression of hepatic enzymes involved in hepatic *de novo* (DN) lipogenesis and β -oxidation, in western diet (WD)-obese rats.

Background: Bariatric operations are known to improve non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), often found in obese humans. However, comparative studies on the efficacy of different bariatric procedures against NAFLD are scarce.

Methods: At two months after WD consumption, the rats were divided into three groups: WD sham operation (WD-Sham), WD-RYGB and WD-SG. Three months after procedures, hepatic steatosis and lipid metabolism were verified.

Results: After 3 months, body weight and abdominal fat mass were lower in WD-RYGB, compared with WD-SG rats. Both bariatric operations enhanced glucose tolerance and decreased triglycerides (TG) serum levels. However, total serum cholesterol (CHOL) as well as, hepatic TG and CHOL contents were reduced only in liver of WD-RYGB rats. Hepatic steatosis was corrected in 83% of the WD-RYGB rats, whereas microvesicular steatosis occurred in 100% of the WD-SG livers. Reduction in FASN protein content was observed in both WD-RYGB and WD-SG rats. However, reduced hepatic ACC and enhanced pACC/ACC and CPT-1a protein levels were observed only in WD-RYGB rats.

Conclusions: NAFLD is more marked reduced in obese rats that underwent RYGB than SG procedures. This RYGB effect may be associated with decreased hepatic DN lipogenesis, associated with enhancement in β -oxidation, which reduced TG and CHOL content in the liver and serum of WD rats.

Keywords: Bariatric operations; de novo lipogenesis; fatty acid oxidation; Non-alcoholic fatty liver disease; western diet.

INTRODUCTION

Obesity predisposes to non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) with a prevalence of 80-90% in obese adults, 30-50% in diabetic patients, and up to 90% in patients with dyslipidemia.¹ The NAFLD is characterized by lipids accumulation in the liver² and may progress to non-alcoholic steatohepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma.³ A prospective study reported that 84% of the obese patients present NAFLD before bariatric operations.⁴ Bariatric procedures improve the histopathological characteristics and enzymes levels associated with NAFLD and decrease the risk of liver failure.^{5,6}

Currently, Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) and sleeve gastrectomy (SG) are the most frequent bariatric operation performed worldwide.⁷ Whereas RYGB is a mixed (restrictive and malabsorptive) procedure with a stomach reduction and a deviation of part of the small intestine^{8,9}, SG is a restrictive operation that removes the fundus and greater curvature portion of stomach.^{10,11}

RYGB and SG, performed in obese patients, consist in an efficient strategy to improve glycemic control or even remission of type 2 diabetes (T2D).¹²⁻¹⁶ Also, both operations improve lipids metabolism and NAFLD.^{5,17-22} However, few studies directly compare the efficacy of RYGB and SG operations upon liver morphological characteristics and lipid metabolism in NAFLD.^{23,24} This difficulty is due, in part, to the limitations of tests with tissues from obese humans that underwent bariatric procedures. Thus, experimental models of obese rodents could be a good strategy to compare the effects of these two bariatric operations in NAFLD.

Herein, we have used here rats maintained on a diet more closely related to the variety of palatable and caloric foods, prevalent in western society, and associated with the current obesity epidemic, named western diet (WD).²⁵ Rodents treated with WD presented higher adiposity, dyslipidemia, glucose intolerance, insulin resistance and liver steatosis.^{25, 26} Herein, using obese rats by western diet, we compared the effects of RYGB and SG operations on hepatic steatosis and measured the expression of enzymes involved in hepatic *de novo* (DN) lipogenesis and β -oxidation.

METHODS

Experimental groups

All experiments protocols were approved by the UNIOESTE's Committee on Ethics in Animal Experimentation (06/09/2015). Two-month-old male *Wistar* rats (n=36) were housed in standard cages (2 rats per cage) and maintained on a 12h light/dark cycle (lights on 07:00–19:00 h) and controlled temperature ($22 \pm 1^\circ\text{C}$). For obesity induction, the rats received the western diet (WD), whose composition was previously reported.²⁷

At two months after WD consumption, the rats were randomly distributed into three groups: WD sham operation (WD-Sham, n = 17), WD Roux-en-Y gastric bypass (WD-RYGB, n = 10) and WD sleeve gastrectomy (WD-SG, n = 11). The sham and bariatric procedures are described below. After operation, the rats continue to receive the WD during a period of 3 months when all rat groups were euthanized. Figure 1 represented the experimental groups.

RYGB, SG and Sham operations

Five days before the operations all groups received a high-energy liquid diet *ad libitum*. At the day of the operation, the rats were fasted for 12-16 h and were anesthetized with 1% isoflurane (Isoforine[®], Cristália, SP, BRA) and air/oxygen. After induction of anesthesia, the rats received intramuscularly a single dose of 50 mg/kg ceftriaxone (Eurofarma, Osasco, SP, BRA) and a subcutaneous injection of 50 mg/kg dipyron (Teuto, Anápolis, GO, BRA) and 20 mL of 0.9% saline solution (Eurofarma, Osasco, SP, BRA).

RYGB operation: in this procedure, the abdomen was opened through an incision in the epigastric middle line. The first step was to prepare the cardia region of the stomach and make the section with minimal bleeding. The left gastric vessels and their first branches were connected or cauterized and after separated from the esophagus. The stomach was cut and a gastric pouch, approximately 5% of the original stomach size, was created. The excluded stomach was sutured with 7-0 polypropylene yarn with continuous stitch. Then, jejunum was transected 10 cm distal to the ligament of Treitz. The distal limb of jejunum was anastomosed to the small gastric pouch with a side-to-side gastrojejunostomy. The proximal limb of jejunum was reconnected downward at a distance of 15 cm from the gastrojejunostomy with a side-to-side jejunojejunostomy. At the end of RYGB procedure, three handles were formed: the biliopancreatic, the feed and the joint handle.

SG operation: after the incision in the epigastric middle line of the rats, a gastric section was made with scissors from the angle of His to 3 mm proximal duodenum with an approximated 80% resection of the stomach, including complete resection of the fundus. It was performed 3 to 4 stitches separated in the transected stomach using polypropylene 7-0. A continuous suture was performed in two plans with polypropylene

yarn 7-0 in the remaining stomach to anchor the separate stitch made previously. The residual stomach corresponded to a volume of 20% of the total stomach volume.

Sham operation: after an incision in the epigastric middle line of the rats, the liver was carefully displaced and the stomach and the abdominal cavity were exposed and the intestinal loops were massaged with the aid of a sterile scalpel handle.

In all operations, the laparotomy was closed with a continuous suture by plans, including peritoneum and aponeurotic plans with polypropylene yarn 4-0. The skin was sutured with continuous suture using polypropylene yarn 4-0.

At the post operation period, the rats receive during 3 consecutive days a daily subcutaneous injection of 20 mL of 0.9% saline solution (Eurofarma, Osasco, SP, BRA) to prevent dehydration. Dipyron 50 mg/kg (Teuto, Anápolis, GO, BRA), was administered again at the end of the operation. During the seven days after operation, all rat groups received a high-energy liquid diet *ad libitum*. After this period, all rats received solid WD per 3 months.

Intraperitoneal Glucose Tolerance Test (ipGTT)

For the glucose tolerance test, at 2 months after surgeries, all rats were 8h-fasted and blood glucose was measured with a handheld glucometer (Abbott®, Optium Xceed, Alameda, CA). Then, the rats received an intraperitoneal (ip) administration of 2g/kg glucose and additional blood samples were recorded at 15, 30, 60, 120 and 180 min.

Obesity parameters and serum biochemical analysis

At 3 months after the operations, glycemia was recorded after 8 h of fasting in all rats using a handheld glucometer (Abbott®, Optium Xceed, Alameda, CA).

Subsequently, the body weight (BW) and the nasoanal length were measured to obtain

the Lee index [$BW (g)^{1/3} / \text{nasoanal length (cm)} \times 1000$]. The rats were euthanized by decapitation and total blood was collected and the serum was used to measure total cholesterol (CHOL) and triglycerides (TG) using colorimetric commercial kits (LaborClin®, Bioliquid, BRA). In addition, the retroperitoneal and perigonadal fat pads were removed and weighed.

TG and CHOL Content in the Liver

Fragments of the liver were collected and lipids were extracted by the FOLCH's method.²⁸ The extract was evaporated and diluted in isopropanol for determination of the TG and CHOL, as described above.

Liver Histology

Liver samples were fixed in 10% formalin for 24 h, dehydrated in alcohol, permeabilized with xylene and then embedded in Paraplast® (Sigma-Aldrich, MO, USA). Sections of 5 μm in thickness were stained with hematoxylin and eosin. Liver histology was examined and graded according to the magnitude of steatosis, based on Brunt's classification [29] with modifications for rodents, steatosis was graded (0- 3), as follows: 0, none to 5% of hepatocytes affected; 1, >5% to 30% of hepatocytes affected; 2, >30% to 60% of hepatocytes affected; and 3, >60% of hepatocytes affected. In addition, Mallory's trichrome staining was performed to identify collagen fibers.

Western blotting

A fragment of the liver from all rat groups was solubilized in extraction buffer (containing: 100 mM tris pH 7.5, 10 mM sodium pyrophosphate, 100 mM sodium fluoride, 10 mM EDTA, 10 mM sodium vanadate, 2 mM phenylmethylsulfonyl fluoride

and 1% Triton-X 100) at 4°C using a mechanical homogenizer (MA 102/Mini; Piracicaba, SP, BRA). Then, the samples were centrifuged at 12,600 g at 4°C for 30 min to remove insoluble material. The protein concentration in the supernatants was assayed using the Bradford dye (Bio-Agency Lab., São Paulo, SP, BRA) method, using BSA as a standard curve. For SDS gel electrophoresis the samples were homogenized with loading buffer containing beta-mercaptoethanol. After heating at 100 °C for 5 min, the proteins were separated by electrophoresis (100 µg protein/lane in 6.5 or 10% gels) and transferred to nitrocellulose membranes. The membranes were incubated with specific primary antibodies against: phospho (p)^{Ser79}-acetyl-CoA carboxylase (pACC, 1:1,000; cat. 3661, Cell Signaling Technology, Boston, MA, USA); acetyl-CoA carboxylase (ACC, 1:1,000; cat. 3662, Cell Signaling Technology, Boston, MA, USA); fatty acid synthase (FASN, 1:500; cat. sc-20140, Santa Cruz Biotechnology Inc., CA, USA); carnitine palmitoyltransferase 1a (CPT-1a, 1:500; cat. sc-20669, Santa Cruz Biotechnology Inc., Santa Cruz, CA, EUA) and microsomal triglyceride transfer protein (MTTP, 1:1,000; cat. AV43618, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA). α -tubulin was used as an internal control (1:1,000, cat. T5168, Sigma-Aldrich Chemicals, St. Louis, MO, USA). Visualization of specific protein bands was carried out by incubating the membranes with secondary antibodies (1:10,000; Zymed Laboratories, Inc., CA, USA) and chemiluminescent reagents followed by registration with a L-Pix Chemi Express System (Loccus Biotechnology, Cotia, SP, BRA). The band intensities were quantified with the software LabImage 1D (Loccus Biotechnology, Cotia, SP, BRA).

Statistical Analysis

The data were expressed as means \pm SEM and were analyzed by one-way analysis of variance (ANOVA) followed by the Tukey post-test ($P < 0.05$) and were performed using GraphPad Prism version 5.00 software (GraphPad Inc, CA, USA).

RESULTS

General rat parameters

Figure 2A shows that after operation, body weight (BW) increase in all groups. However, WD-RYGB rats displayed a reduction in body weight at 3 weeks until the end of the experimental period, compared with WD-Sham and WD-SG rats ($P < 0.05$). Reinforcing this result, the total BW gain, measured during 3 months after the operations, was approximately 66% lower in WD-RYGB rats (38 ± 13 g) than that was observed for WD-Sham (118 ± 15 g; $P < 0.01$). However, the total BW gain in WD-SG rats did not differ (79 ± 12 g) from WD-Sham. At 3 months after operations, WD-RYGB and WD-SG rats displayed a reduction of approximately 4% in the Lee index, compared with WD-Sham rats ($P < 0.01$; Fig. 2B). Whereas, the retroperitoneal and perigonadal fat stores were significantly reduced only in RYGB rats ($P < 0.05$; Fig. 2C and 2D).

Glucose tolerance and serum biochemical parameters

At 2 months after bariatric and sham operations, rats of all groups were submitted to ipGTT. After glucose load, glycemia reached maximal values at 15 min in all groups (Fig. 3A). WD-RYGB rats displayed lower glycemia at 30 and 60 min of the test, compared with WD-Sham ($P < 0.001$; Fig. 3A). Whereas, WD-SG showed lower glycemia at 15, 30 and 60 min, compared with WD-Sham group ($P < 0.001$; $P < 0.001$ and $P < 0.05$, respectively, Fig. 3A). The total blood glucose during the ipGTT was 27%

and 24% lower in WD-RYGB and WD-SG rats, respectively, compared with WD-Sham group ($P < 0.001$ and $P < 0.05$; Fig. 3B). After 3 months of operations, fasting glucose levels were similar in all groups (Fig. 3C). However, WD-RYGB rats presented 62% and 39% lower serum CHOL and TG levels, respectively, when compared to WD-Sham ($P < 0.0001$; Fig. 3D and 3E). While in WD-SG rats a decrease of only 5% in serum TG levels, in comparison with WD-Sham, was observed ($P < 0.05$; Fig. 3E).

Liver morphology and lipid contents

Histological analysis, according to the Brunt's NAFLD score, revealed that all WD-Sham obese rats displayed hepatic fatty deposition graded at 2 and 3 (Tab. 1), mainly characterized by micro and macrovacuolar steatosis that displaced the nuclei towards the hepatocyte periphery (Figure 4A). After 3 months, only 17% of the liver samples of WD-RYGB group showed hepatic isolated lipid droplets, dispersed in the cytoplasm, that were graded at 1, but 83% of WD-RYGB rats are without steatosis (Fig. 4A). Contrariwise, microvacuolar steatosis (degree 1) was present in 100% of livers from WD-SG rats (Figure 4A). In addition, liver fibrosis, which occurs in most types of chronic liver diseases, was not observed in any experimental group (Fig. 4B).

Supporting histological analyses, at 3 months after bariatric procedures and with the continuity of the consumption of WD, WD-RYGB rats had their hepatic TG and CHOL content reduced by 24% and 34%, compared with WD-Sham rats ($P < 0.05$ and $P < 0.01$, respectively; Fig. 4D and 4E). In livers from WD-SG rats the TG and CHOL contents were similar to WD-Sham, however a tendency of reduction was observed (Fig. 4D and 4E). Importantly, structural and functional alterations, observed in the liver from the different groups, were not associated with modifications in liver weight (Fig. 4C).

Hepatic expression of proteins involved in the lipid metabolism

In WD-RYGB rats the hepatic expression of ACC and FASN enzymes were 3.2 and 5.2 times lower than WD-Sham rats ($P < 0.001$ and $P < 0.0001$; Fig. 5). However, the ratio of pACC^{Ser79}/ACC protein and CPT-1a protein levels were 47% and 144% higher, in the liver from WD-RYGB than WD-Sham rats ($P < 0.05$ and $P < 0.01$; Fig. 5). The WD-SG group displayed a reduction of 68% only in hepatic FASN protein expression, compared to WD-Sham rats ($P < 0.01$; Fig. 5). No differences in the expression of hepatic MTPP was observed between groups (Fig. 5).

DISCUSSION

The bariatric operations are considered more effective for the treatment of obesity than diet, exercises or pharmacological management interventions.³⁰⁻³² The two most bariatric procedures performed, RYGB and SG, help obese people to lose weight and control BW, as well as, to resolve health issues associated with obesity, such as NAFLD.⁷ Since the literature lacks comparative studies demonstrating the effectiveness of these two operations upon NAFLD, we compare the efficacy of both surgeries, evidencing that RYGB is more effective than SG to reduce hepatic steatosis and the expression of protein involved in hepatic DN lipogenesis and β -oxidation.

Both mixed and restrictive procedures, as RYGB and SG were effective to induce weight loss in high-fat diet obese mice even with the continuity of the hypercaloric regimen.³³ However, RYGB and biliopancreatic diversion (BPD) lead to more pronounced weight loss, compared with SG, in high-fat diet mice. Importantly, the reduction in body adiposity in these mice occurs, predominantly, with RYGB and BPD procedures, than SG or gastric banding.³³ In addition, after 3 months of RYGB or SG,

only RYGB operation sustained BW loss and reductions in fat mass in high-fat diet mice.³⁴ In agreement, our results also demonstrated that WD-obese rats, submitted to RYGB, showed a progressive and more pronounced reduction in BW and adiposity than SG- WD rats.

RYGB and SG are known to improve glucose homeostasis.^{33, 35, 36} However, in high-fat diet obese mice, SG operation improved glucose tolerance only for 4 weeks, and much more prolonged in RYGB mice.³³ We have observed here that, after 2 months, improvement in glucose tolerance occurred in both WD-RYGB and WD-SG rats (Fig. 3A and 3B). Probably, with more prolonged period of observation differences between groups concerned with glucose tolerance will be registered.

In addition to the disruption in control of body glucose, obesity is also associated with dyslipidemia, characterized by an increase in serum TG-rich lipoproteins, decrease high-density lipoprotein (HDL)-CHOL, but increase low-density lipoprotein (LDL) levels.³⁷ Despite demonstrations that bariatric procedures may improve serum lipids levels³⁸, no consistent data, comparing the RYGB and SG effects upon lipids profile, are found in the literature. In obese adolescents that underwent RYGB or SG operations, a significant reduction in plasma total CHOL and LDL levels was verified only in RYGB.²⁴ Conversely, in T2D obese patients, submitted to RYGB or SG, a decreased postprandial triglyceridemia and CHOL levels was observed, as early as 2 weeks after the procedure. Unfortunately these patients were considered as only a group, impeding to discriminate the effects of each procedure.³⁹ Here, we observed that in WD-RYGB the reduction in TG plasma levels was more marked than that in WD-SG rats. In addition, only RYGB procedure efficiently decreased serum total CHOL levels in WD rats.

The pathogenesis of dyslipidemia is closely associated with NAFLD. In fact, the plasma lipid levels are associated with the magnitude of steatosis and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis.⁴⁰ Although the bariatric procedures ameliorated NAFLD in humans and obese rodents^{22, 41-44}, it remains unclear whether RYGB and SG procedures produce similar effects against NAFLD at the same time. In T2D obese humans, after 12 months RYGB or SG operations, the serum aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase levels were lower in SG, suggesting that this procedure may affect liver function in a lesser extent than RYGB.⁴⁵ However, liver biopsies from obese humans, submitted to RYGB or SG, showed that RYGB decreased hepatic steatosis, inflammation, fibrosis and hepatocyte ballooning, while SG operation only decreased hepatic steatosis.²³ Our study also evidenced that RYGB operation is more effective against NAFLD, since WD-RYGB rats displayed a reduction in TG and CHOL liver content, normalizing liver steatosis in 83% of WD-RYGB rats. While, 100% of the WD-SG rats still showed liver steatosis, and no significant reduction in hepatic TG and CHOL content.

For NAFLD development, the increase in TG accumulation in hepatocytes may be a consequence of modifications in hepatic lipid metabolism, with increase in DN lipogenesis; and/or the decrease in fatty acid (FA) β -oxidation; with or without the decrease in VLDL secretion.⁴⁶ Our results showed that RYGB operation reduced the hepatic DN lipogenesis, since ACC and FASN protein contents were reduced, but pACC/ACC ratio was enhanced in the liver of WD-RYGB rats. Also, these rodents presented higher CPT-1a protein expression, indicating increased hepatic FA oxidation. However, SG displayed only a minor effect against DN lipogenesis, since it was observed in WD-SG rats only a reduction in hepatic FASN protein. Besides the effect of RYGB upon hepatic lipid metabolism, observed here, previous reports also suggest that

the mechanism by which this bariatric procedure improves NAFLD may be linked to the amelioration of the insulin action, originated from weight loss.

In high-fat diet rats, submitted to RYGB operation, the improvement in NAFLD was linked to an attenuation of hepatic apoptosis by reducing the activation of the endoplasmic reticulum stress pathway.²⁰ Also, the bariatric operations may increase the enterohepatic circulation, enhancing the plasma levels of bile acids.⁴⁷ The tacked G-protein 5 and the farnesoid X are receptors activated by bile acids and these receptors can reduce CHOL and TG content and decrease the expression of genes involved in DN lipogenesis, in hepatocytes.⁴⁸

In summary, we observed that after 3 months and with the continuity of WD, NAFLD is less frequent in obese rats that underwent RYGB, compared with SG procedures. This RYGB effect was due to a decrease in hepatic DN lipogenesis associated with an increase in CPT-1a protein content, which may enhance FA oxidation, ultimately resulting in reduction of TG and CHOL content in the liver and serum of WD rats.

ACKNOWLEDGMENTS

We are grateful to graduate student Suellen Camila Padilha for animal care.

REFERENCES

1. Bellentani, S., et al., *Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease*. Dig Dis, 2010. **28**(1): p. 155-61.
2. Angulo, P., *Treatment of nonalcoholic fatty liver disease*. Ann Hepatol, 2002. **1**(1): p. 12-9.

3. Cohen, J.C., J.D. Horton, and H.H. Hobbs, *Human fatty liver disease: old questions and new insights*. *Science*, 2011. **332**(6037): p. 1519-23.
4. Morita, S., et al., *Prevalence of Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Steatohepatitis Risk Factors in Patients Undergoing Bariatric Surgery*. *Obes Surg*, 2015. **25**(12): p. 2335-43.
5. Mummadi, R.R., et al., *Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008. **6**(12): p. 1396-402.
6. Rabl, C. and G.M. Campos, *The impact of bariatric surgery on nonalcoholic steatohepatitis*. *Semin Liver Dis*, 2012. **32**(1): p. 80-91.
7. Neylan, C.J., et al., *The Surgical Management of Obesity*. *Gastroenterol Clin North Am*, 2016. **45**(4): p. 689-703.
8. Rubino, F., et al., *The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes*. *Ann Surg*, 2006. **244**(5): p. 741-9.
9. Karra, E., A. Yousseif, and R.L. Batterham, *Mechanisms facilitating weight loss and resolution of type 2 diabetes following bariatric surgery*. *Trends Endocrinol Metab*, 2010. **21**(6): p. 337-44.
10. Deitel, M., R.D. Crosby, and M. Gagner, *The First International Consensus Summit for Sleeve Gastrectomy (SG), New York City, October 25-27, 2007*. *Obes Surg*, 2008. **18**(5): p. 487-96.
11. Lee, W.J. and A. Almulaifi, *Recent advances in bariatric/metabolic surgery: appraisal of clinical evidence*. *J Biomed Res*, 2015. **29**(2): p. 98-104.
12. Schauer, P.R., et al., *Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes*. *N Engl J Med*, 2012. **366**(17): p. 1567-76.

13. Courcoulas, A.P., et al., *Surgical vs medical treatments for type 2 diabetes mellitus: a randomized clinical trial*. JAMA Surg, 2014. **149**(7): p. 707-15.
14. Halperin, F., et al., *Roux-en-Y gastric bypass surgery or lifestyle with intensive medical management in patients with type 2 diabetes: feasibility and 1-year results of a randomized clinical trial*. JAMA Surg, 2014. **149**(7): p. 716-26.
15. Rubino, F., et al., *The Diabetes Surgery Summit consensus conference: recommendations for the evaluation and use of gastrointestinal surgery to treat type 2 diabetes mellitus*. Ann Surg, 2010. **251**(3): p. 399-405.
16. Sjöström, L., et al., *Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery*. N Engl J Med, 2004. **351**(26): p. 2683-93.
17. Alli, V. and A.M. Rogers, *Gastric Bypass and Influence on Improvement of NAFLD*. Curr Gastroenterol Rep, 2017. **19**(6): p. 25.
18. Mattar, S.G., et al., *Surgically-induced weight loss significantly improves nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome*. Ann Surg, 2005. **242**(4): p. 610-7; discussion 618-20.
19. He, B., et al., *Roux-en-Y gastric bypass reduces lipid overaccumulation in liver by upregulating hepatic autophagy in obese diabetic rats*. Obes Surg, 2015. **25**(1): p. 109-18.
20. Mosinski, J.D., et al., *Gastric bypass surgery is protective from high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease and hepatic endoplasmic reticulum stress*. Acta Physiol (Oxf), 2016. **217**(2): p. 141-51.
21. Clark, J.M., et al., *Roux-en-Y gastric bypass improves liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease*. Obes Res, 2005. **13**(7): p. 1180-6.
22. Dixon, J.B., *Surgical management of obesity in patients with morbid obesity and nonalcoholic fatty liver disease*. Clin Liver Dis, 2014. **18**(1): p. 129-46.

23. Froylich, D., et al., *Effect of Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy on nonalcoholic fatty liver disease: a comparative study*. Surg Obes Relat Dis, 2016. **12**(1): p. 127-31.
24. Maffazioli, G.D., et al., *Comparing Outcomes of Two Types of Bariatric Surgery in an Adolescent Obese Population: Roux-en-Y Gastric Bypass vs. Sleeve Gastrectomy*. Front Pediatr, 2016. **4**: p. 78.
25. Sampey, B.P., et al., *Cafeteria diet is a robust model of human metabolic syndrome with liver and adipose inflammation: comparison to high-fat diet*. Obesity (Silver Spring), 2011. **19**(6): p. 1109-17.
26. Ebertz, C.E., et al., *Duodenal jejunal bypass attenuates non-alcoholic fatty liver disease in western diet-obese rats*. Acta Cir Bras, 2014. **29**(9): p. 609-14.
27. Balbo, S.L., et al., *Vagotomy diminishes obesity in cafeteria rats by decreasing cholinergic potentiation of insulin release*. J Physiol Biochem, 2016. **72**(4): p. 625-633.
28. FOLCH, J., M. LEES, and G.H. SLOANE STANLEY, *A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues*. J Biol Chem, 1957. **226**(1): p. 497-509.
29. Brunt, E.M., et al., *Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions*. Am J Gastroenterol, 1999. **94**(9): p. 2467-74.
30. Gloy, V.L., et al., *Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials*. BMJ, 2013. **347**: p. f5934.
31. Colquitt, J.L., et al., *Surgery for weight loss in adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2014. **8**: p. CD003641.

32. Lindekilde, N., et al., *The impact of bariatric surgery on quality of life: a systematic review and meta-analysis*. *Obes Rev*, 2015. **16**(8): p. 639-51.
33. Yin, D.P., et al., *Assessment of different bariatric surgeries in the treatment of obesity and insulin resistance in mice*. *Ann Surg*, 2011. **254**(1): p. 73-82.
34. Rao, R., et al., *Glycogen synthase kinase 3 inhibition improves insulin-stimulated glucose metabolism but not hypertension in high-fat-fed C57BL/6J mice*. *Diabetologia*, 2007. **50**(2): p. 452-60.
35. Pories, W.J., et al., *Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus*. *Ann Surg*, 1995. **222**(3): p. 339-50; discussion 350-2.
36. Rubino, F., et al., *The early effect of the Roux-en-Y gastric bypass on hormones involved in body weight regulation and glucose metabolism*. *Ann Surg*, 2004. **240**(2): p. 236-42.
37. Siqueira, A.F., D.S. Abdalla, and S.R. Ferreira, *[LDL: from metabolic syndrome to instability of the atherosclerotic plaque]*. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2006. **50**(2): p. 334-43.
38. Aguilar-Olivos, N.E., et al., *The role of bariatric surgery in the management of nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome*. *Metabolism*, 2016. **65**(8): p. 1196-207.
39. Griffo, E., et al., *Early improvement of postprandial lipemia after bariatric surgery in obese type 2 diabetic patients*. *Obes Surg*, 2014. **24**(5): p. 765-70.
40. Männistö, V.T., et al., *Lipoprotein subclass metabolism in nonalcoholic steatohepatitis*. *J Lipid Res*, 2014. **55**(12): p. 2676-84.
41. Freitas, A.C., et al., *[Nonalcoholic fatty liver disease: evolution after gastric bypass]*. *Arq Gastroenterol*, 2007. **44**(1): p. 49-53.

42. Stratopoulos, C., et al., *Changes in liver histology accompanying massive weight loss after gastroplasty for morbid obesity*. *Obes Surg*, 2005. **15**(8): p. 1154-60.
43. Stefater, M.A., et al., *Sleeve gastrectomy in rats improves postprandial lipid clearance by reducing intestinal triglyceride secretion*. *Gastroenterology*, 2011. **141**(3): p. 939-949.e1-4.
44. Aldoheyan, T., et al., *The effects of bariatric surgeries on nonalcoholic fatty liver disease*. *Surg Endosc*, 2017. **31**(3): p. 1142-1147.
45. Billeter, A.T., et al., *Combined Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes Mellitus: Sleeve Gastrectomy or Gastric Bypass?-a Controlled Matched Pair Study of 34 Patients*. *Obes Surg*, 2016. **26**(8): p. 1867-74.
46. Berlanga, A., et al., *Molecular pathways in non-alcoholic fatty liver disease*. *Clin Exp Gastroenterol*, 2014. **7**: p. 221-39.
47. Albaugh, V.L., et al., *Bile acids and bariatric surgery*. *Mol Aspects Med*, 2017. **56**: p. 75-89.
48. Pathak, P., et al., *Farnesoid X receptor induces Takeda G-protein receptor 5 cross-talk to regulate bile acid synthesis and hepatic metabolism*. *J Biol Chem*, 2017. **292**(26): p. 11055-11069.

FIGURE LEGENDS

Figure 1: From 2 to 4 months of age male *Wistar* rats received western diet (WD).

After, the rats were randomly submitted to sham operation (WD-Sham) or Roux-en-Y gastric bypass (WD-RYGB) or sleeve gastrectomy (WD-SG group). Euthanasia occurs after 3 months of the bariatric or sham operations, during this period all rat groups continue eating WD.

Figure 2: *RGYB, but not SG operation, promotes BW loss and reductions in the retroperitoneal and perigonadal fat stores in WD-obese rats.*

Body weight (BW) evolution (A) during 3 months after the Sham, RGYB and SG operations in WD rats. *Indicate a significant difference between WD-RGYB and WD-Sham rats ($P < 0.05$). Media \pm SEM of the Lee index (B), and the weight of the retroperitoneal (C) and perigonadal (D) fat pads in WD-Sham ($n=15$), WD-RGYB ($n=10$) and WD-SG ($n=13$) rats after 3 months of the operations. Different letters over the bars represent significant differences (one-way ANOVA followed by the Tukey post-test, $P < 0.05$).

Figure 3: *RYGB and SG operations enhances glucose tolerance and improved TG serum levels in WD obesity, but only RYGD decrease total CHOL in the serum.*

(A) Plasma glucose concentrations during the ipGTT at 2 months after the bariatric or sham operations. The figure shows the blood glucose concentrations before and after an ip injection of glucose (2 g/kg BW). #WD-RYGB is different from WD-Sham. *WD-SG is different from WD-Sham. (B) Total glycemia, expressed as area under glycemia curve (AUC), during the ipGTT (WD-Sham = 14, WD-RYGB = 11 and WD-SG = 10). Serum glucose (C), total CHOL (D) and TG concentrations after 3 months of the

operations in WD-Sham, WD-RYGB and WD-SG rats (n = 7-16). Data are means \pm SEM. Different letters over the bars represent significant differences (one-way ANOVA followed by Tukey post-test, $P < 0.05$).

Figure 4: *RYGB, but not SG operation, decreases steatosis and lipid content in the liver in WD-obese rats.*

Representative images of 5 μm -sections of the liver of WD-Sham, WD-RYGB and WD-SG rats, after 3 months of the operations, stained with hematoxylin and eosin (A; scale bar = 10 μm) or Mallory's trichrome (B; scale bar = 100 μm). m = microvesicular steatosis; M = macrovesicular steatosis. Means \pm SEM of the liver weight (C), and TG (D) and CHOL (E) content in the liver of WD-Sham (n = 13), WD-RYGB (n = 5) and WD-SG (n = 7) rats. Different letters over the bars represent significant differences (one-way ANOVA followed by Tukey post-test, $P < 0.05$).

Figure 5: *RYGB is more effective than SG operation against hepatic DN lipogenesis in WD-obese rats.*

Hepatic ACC, pACC^{Ser79}/ACC, FASN, CPT-1a and MTP protein expression in WD-Sham, WD-RYGB and WD-SG rats after 3 months of operations (n = 4-10). Fragments of the liver were processed by Western blotting. α -tubulin was used as internal control of the protein expression. Data are means \pm SEM. Different letters over the bars represent significant differences (one-way ANOVA followed by Tukey post-test, $P < 0.05$).

Table 1: Degree of steatosis in the livers of WD-Sham (n = 09), WD-RYGB (n = 06) and WD-SG (n = 05) rats at 3 months after the operations.

Groups	Degree 0	Degree 1	Degree 2	Degree 3
WD-Sham	0	78%	22%	0
WD-RYGB	83%	17%	0	0
WD-SG	0	100%	0	0

Figure 1

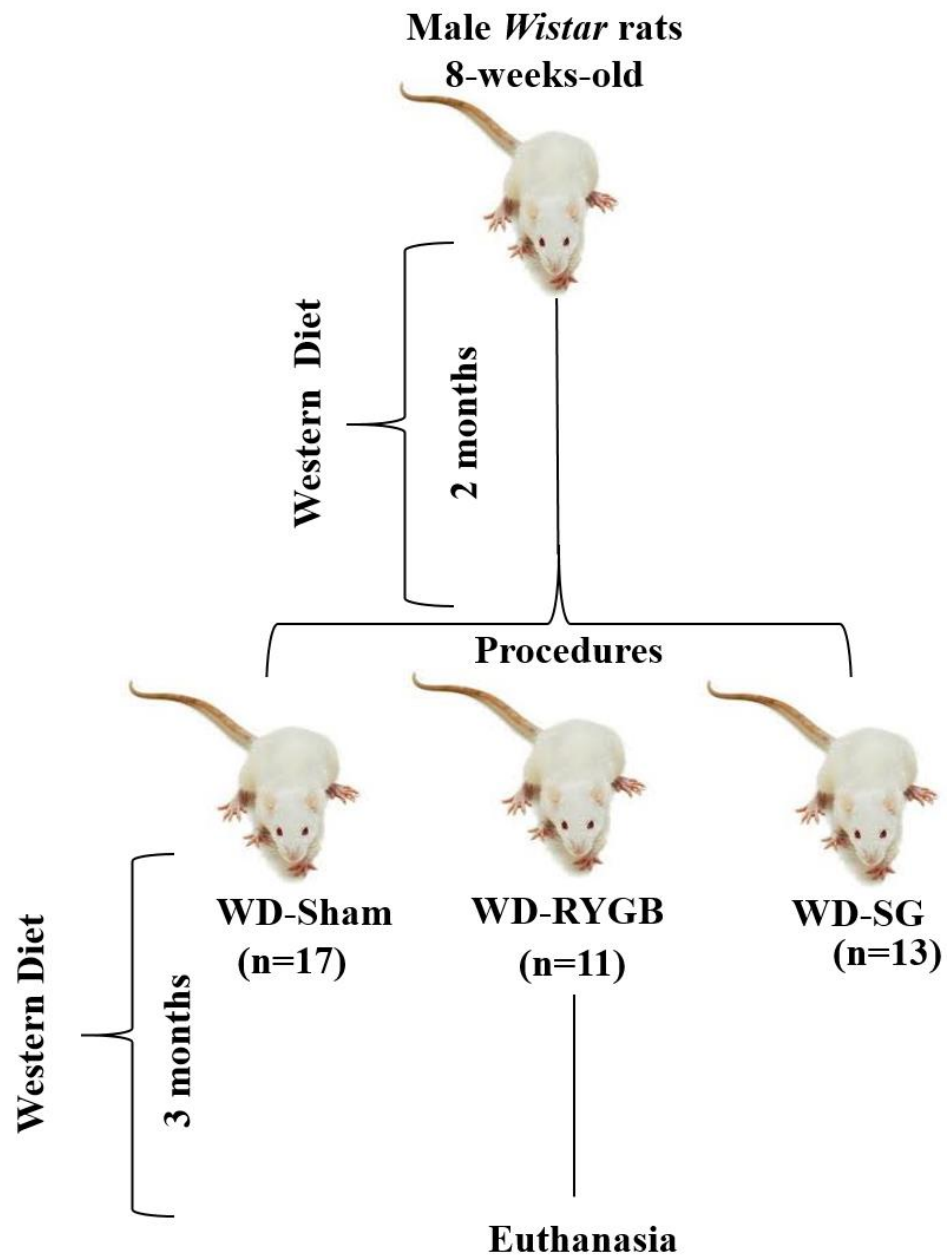


Figure 2

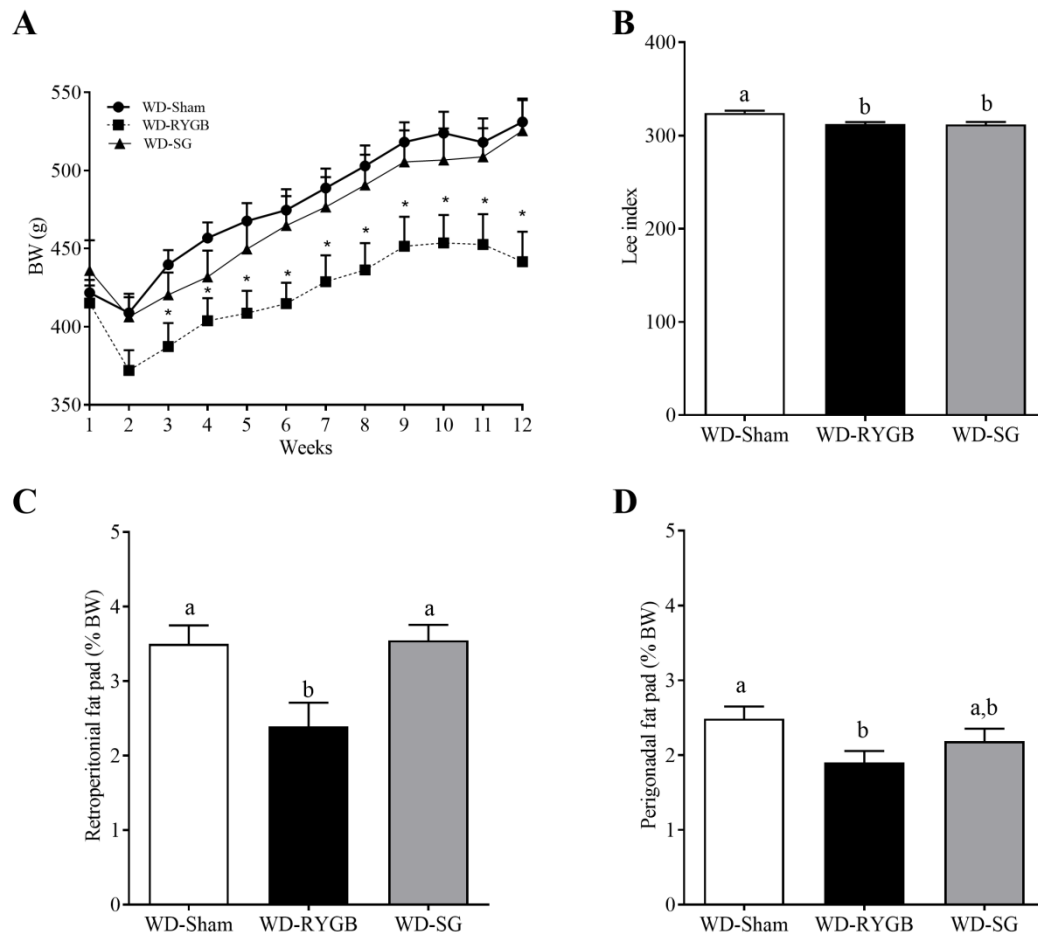


Figure 3

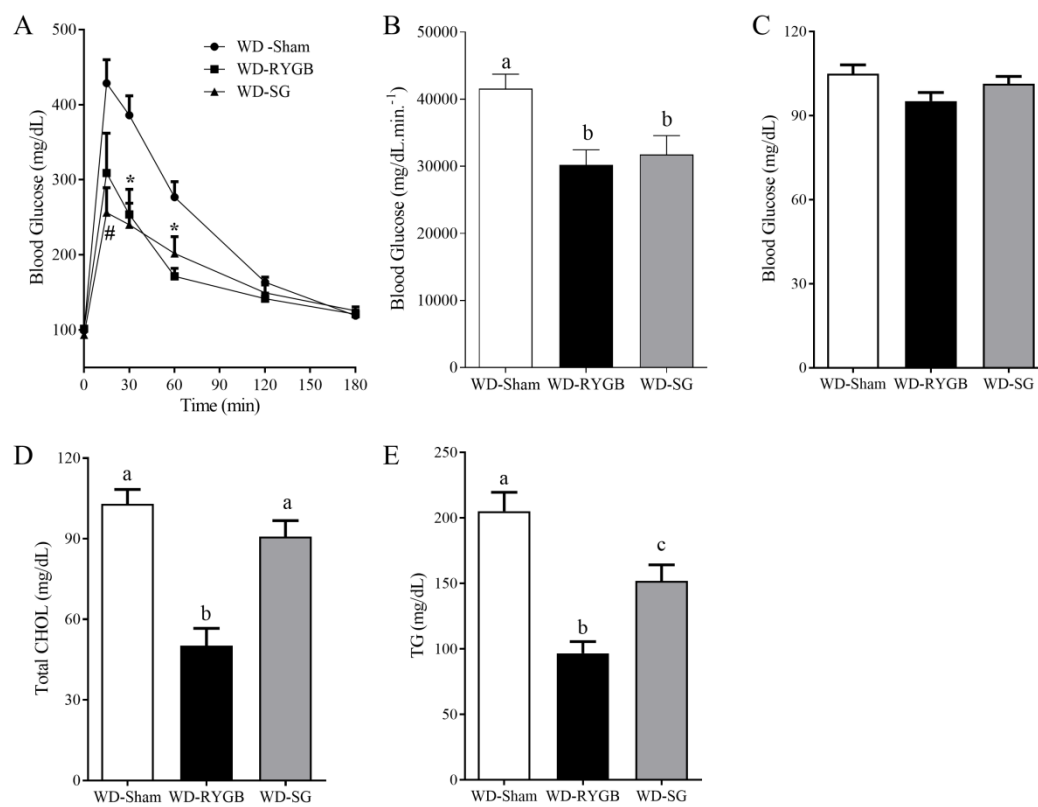


Figure 4

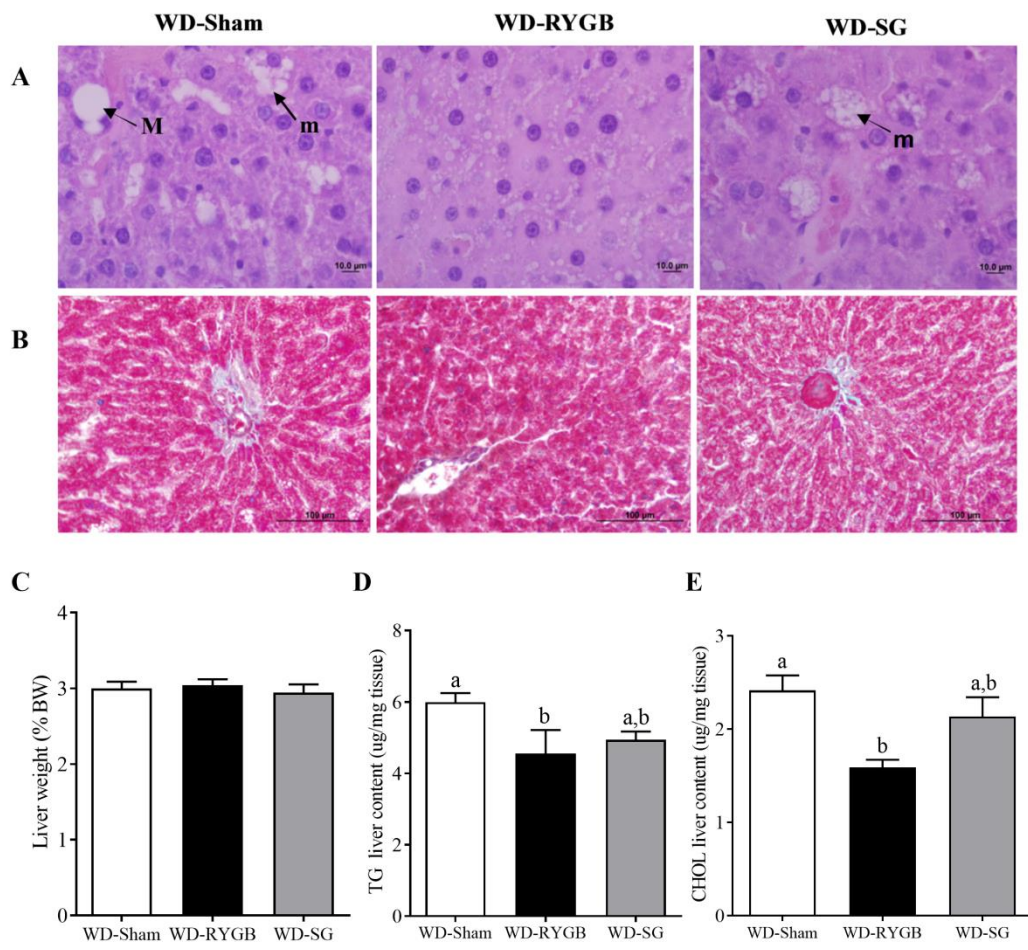
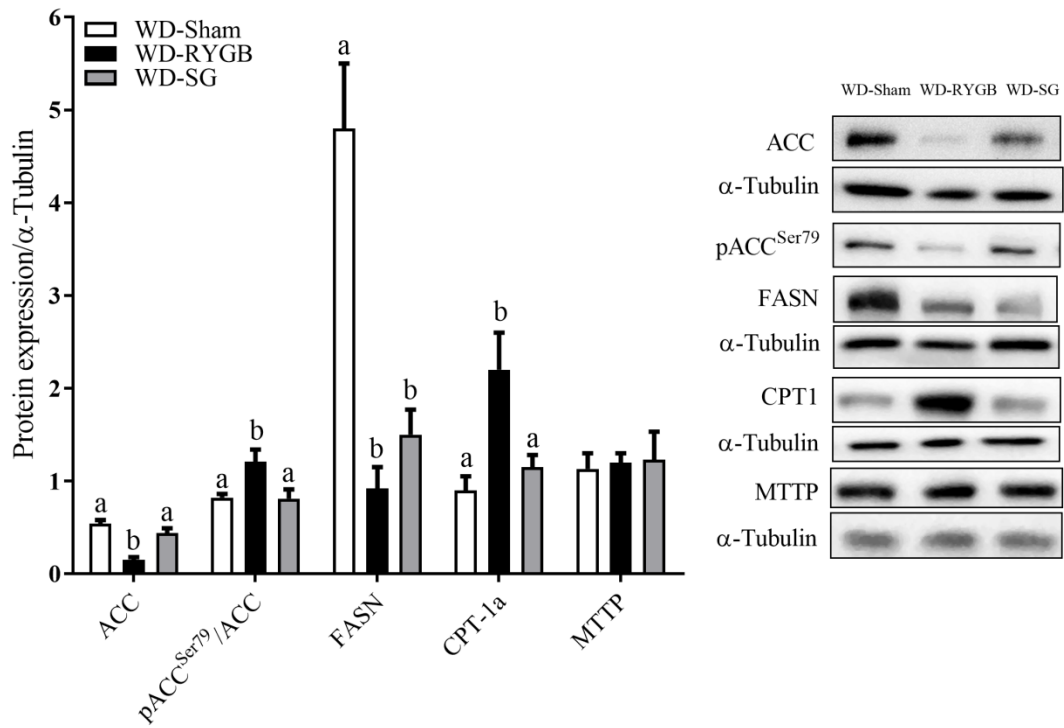


Figure 5



5. ANEXO A

Parecer de protocolo do Comitê de Ética no Uso de Animais da UNIOESTE.



PARECER DE PROTOCOLO

O protocolo intitulado "Efeitos da gastrectomia vertical sobre o metabolismo lipídico hepático em ratos obesos", sob vossa coordenação, foi avaliado pelo CEUA como **APROVADO** para execução.

ATENÇÃO!

O Certificado Experimental deste Protocolo, somente será emitido após o encerramento das atividades previstas e após o encaminhamento do Relatório Final ao CEUA. Este Parecer **NÃO** tem valor como Certificado Experimental.

Cascavel, 19/06/2015

Profa. Dra. Luciana Oliveira de Fariña
Coordenadora do CEUA
Portaria nº 2729/2014 - GRE

6. ANEXO B

Normas da revista científica

Guide for Authors

INFORMATION FOR CONTRIBUTORS

Authors of manuscripts submitted to *SURGERY FOR OBESITY AND RELATED DISEASES (SOARD)* will receive a timely review and will be notified within two months as to whether their work is accepted, rejected, or requires revision. Submit manuscripts to the SOARD Editorial Office via the Elsevier Editorial System (EES) website for this journal; go to <http://ees.elsevier.com/SOARD> and select "Submit Manuscript". All correspondence regarding submitted manuscripts will be handled via e-mail through EES. Send all other correspondence to:

David Newcombe
Managing Editor
Phone 508-732-6767 x11
Fax 508-732-6766
Email: Obesity@Stellarmed.com

A COMPLETED CHECKLIST FORM MUST ACCOMPANY EACH MANUSCRIPT SUBMITTED TO SOARD. DOWNLOAD THE CHECKLIST HERE **CHECK ALL ITEMS APPLICABLE TO YOUR SUBMISSION. IT IS AN ETHICAL VIOLATION TO CHECK AN ITEM WITHOUT HAVING RESPONDED TO IT.**

Manuscripts should be prepared in accordance with the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, available at: <http://www.icmje.org>. Studies in humans require approval from the local Institutional Review Board (IRB) and in animals from the Animal Care and Use Committee. **All clinical trials must be registered in the National Institutes of Health web site: www.clinicaltrials.gov. or one of the equivalent web sites such as: <http://www.anzctr.org.au>; <http://www.clinicaltrials.gov>; <http://isrctn.org> <http://www.trialregister.nl/trialreg/index.asp>; or <http://www.umin.ac.jp/ctr>. This information must be stated in both the Cover Letter and the Materials and Methods section of the manuscript.**

Previous Publication or Duplicate Submission:

Manuscripts are considered with the understanding that they have not been published previously in print or electronic format and are not under consideration by another publication or electronic medium. Copies of possibly duplicative materials (ie, those containing substantially similar content or using

the same or similar data) that have been previously published or are being considered elsewhere must be provided at the time of manuscript submission.

Previous Presentation or Release of Information:

A complete report following presentation at a meeting or publication of preliminary findings elsewhere (e.g. an abstract) can be considered. Media coverage of meeting presentations will not jeopardize consideration, but direct release of information through press releases or news media briefings may preclude consideration by *SOARD*.

Avoiding Pejorative Language

Importantly, authors should not use “obese” as an adjective or noun to describe an individual person or group of people, but instead use terms such as “people with obesity” and “populations with obesity.”

Authorship:

Each author should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for appropriate portions of the content. One or more authors should take responsibility for the integrity of the work as a whole, from inception to publication. Authorship credit should be based on (1) substantial contributions to conception and design; (2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content; and (3) agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that the questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. All conditions must be met. Authors are required to identify their contributions to the work described in the manuscript. Original articles should have no more than 6 authors and Case Reports no more than 3 authors unless there is a strong justification for listing more. Multicenter studies are not limited by this rule.

Conflict of Interest:

All authors must disclose any conflict of interest they may have with an institution or product that is mentioned in the manuscript and/or is important to the outcome of the study presented. This would include funding for the research, membership in any speaker's bureau or corporate advisory committee, stockholder, or support for travel ([click here to see entire list](#)). Authors should also disclose conflict of interest with products that compete with those mentioned in their manuscript. The Editor will discuss with the authors on an individual basis the method by which any conflicts of interest will be communicated to readers. **Manuscripts without conflicts of interest disclosure from all authors will be returned.** Download the conflict of interest form [here](#).

Editing services:

SOARD publishes manuscripts only in American English. This includes using US spelling, punctuation, quotation marks, and decimal points. SOARD editors strongly encourage contributors whose English is not excellent to have their manuscripts edited by a professional translator or native English speaker before submission.

Elsevier offers authors two services to help prepare their manuscripts for submission to an English-language journal. The first service edits your manuscript already written in English to ensure it is in correct scientific English. This process does not change the content of your manuscript but improves understanding and readability for an English-speaking reader. This process takes less than six business days and the cost of an average manuscript is less than \$400. Please visit WebShop Language Services for more details and to upload your manuscript.

The second service translates your manuscript from your language (Chinese, Portuguese or Spanish) into either British or American English. This process is carried out by Language experts within your field, and takes less than 11 business days. The average cost is \$1,000. Please visit WebShop Language Services for more details and to upload your manuscript.

Open access:

The open access publication fee for this journal is **USD 3300**, excluding taxes. Authors now have the option to make their full-length articles available to all (including non-subscribers) via the ScienceDirect platform, for which a fee of USD 3300 applies (for further information on open access see <http://www.elsevier.com/about/open-access/open-access-options>). Please note that you can only make this choice after receiving notification that your article has been accepted for publication, to avoid any perception of conflict of interest. The fee excludes taxes and other potential costs such as color charges. Learn more about Elsevier's pricing policy: <https://www.elsevier.com/openaccesspricing>.

All accepted case reports will be published as open access with an article processing fee of **USD 750**.

Green open access:

Authors can share their research in a variety of different ways and Elsevier has a number of green open access options available. We recommend authors see our green open access page for further information (<http://elsevier.com/greenopenaccess>). Authors can also self-archive their manuscripts immediately and enable public access from their institution's repository after an embargo period. This is the version that has been accepted for publication and which typically includes author-incorporated changes suggested during submission, peer review and in editor-author communications. Embargo period: For subscription articles, an appropriate amount of time is needed for journals to deliver value to subscribing customers before an article becomes freely available to the public. This is the embargo period and begins from the publication date of the issue your article appears in.

This journal has an embargo period of 12 months.

SOARD publishes the following types of articles in addition to standard research manuscripts:

1. **RAPID COMMUNICATION ARTICLES:** Manuscripts that are extremely timely, of utmost importance, and which the Editor deems warrant rapid publication. These manuscripts will be reviewed by two expert consultants within 48 hours and the authors will receive notification of the status within 72 hours. Accepted manuscripts will be published in the *next available* issue of *SOARD*. The submission/processing fee for a Rapid Communication Article is \$300. *Payment may be made via credit card or check (please make checks payable to Elsevier, Inc.).* Payment must accompany the submission for the manuscript to be reviewed. Manuscripts that the Editorial Board believes do not warrant rapid communication will have the submission fee returned giving the authors the choice to have the manuscript continue with the standard *SOARD* review process. Submission fees for manuscripts processed as a Rapid Communication not found acceptable for publication will NOT be refunded. Please note that this opportunity is for RAPID COMMUNICATION of important timely findings and does not represent a means to obtain a RAPID REVIEW.
2. **IMAGES IN OBESITY SURGERY:** Concise, one-page pictorial description of a unique case will be published as space permits. No more than three authors may represent each submission.
3. **SURGEON AT WORK:** Short, concise articles plus photos and/or drawings on: "How I do it" techniques will be published as space permits.
4. **CASE REPORTS:** *SOARD* will only consider non-video case reports if they will be of GREAT IMPORTANCE to the field of bariatric surgery. **Beginning May 1, 2017, non-video case reports will incur an article processing fee of \$750, and they will be printed in the journal.** Video case reports will receive high priority. Case Reports need to conform to the following Guidelines: it must contain an Introduction, Case Presentation and Management and Discussion without an abstract. *There can be no more than 3 co-authors for any case report.*
5. **REVIEW ARTICLES:** This comprehensive review-type article covers timely bariatric surgery topics of clinical relevance and must be well-referenced. These articles should serve as a source on a clinically useful subject for the practicing bariatric surgeon, primary care physician, nutritionist, psychiatric specialist, obesity investigator and resident or fellow-in-training of current information.
6. **UPDATES:** This shorter review-type article covers current obesity topics of clinical relevance.
7. **EDITORIALS/PAIRED EDITORIALS:** These will be solicited by the Editor and should not be submitted without prior written approval.
8. **LETTERS TO THE EDITOR:** Short communications regarding recent articles or comments on timely topics in letter form that should be

- supported by relevant references. Authors of the cited article will have the opportunity to read and reply to the letter. ALL LETTERS TO THE EDITOR must be submitted within one month of the publishing date of the cited article. Letters if accepted will be published as space permits.
9. **CONTROVERSIAL ISSUES:** These are articles dealing with controversial topics such as: Is bariatric surgery appropriate in patients with schizophrenia or bi-polar disorders? Which should come first in the morbidly obese patient with chronic renal failure: renal transplant or bariatric surgery? How do you manage the patient with an anatomically intact, non-obstructive Roux-en-Y gastric bypass who "can't eat"? They can be associated with a case report or just present a philosophical or reasoned medical approach. Abstracts are optional. Subsequent "letters to the editor" will be welcome.
 10. **ALLIED HEALTH ARTICLES:** A section for Allied Health manuscripts will be published periodically during the year. These manuscripts should be related to nursing, nutritional, exercise and psychological issues relevant to bariatric surgery.

Editorial Process

PEER REVIEW: Manuscripts will be reviewed by internationally recognized experts on the subject. When relevant, a biostatistician, radiologist, psychological specialist, nutritionist, or pathologist consultant will also review the manuscript.

This journal operates a single blind review process. All contributions will be initially assessed by the editor for suitability for the journal. Papers deemed suitable are then sent to a minimum of two independent expert reviewers to assess the scientific quality of the paper. The Editor is responsible for the final decision regarding acceptance or rejection of articles. The Editor's decision is final. More information on types of peer review.

The reviewers will be blinded to the names of the authors and the institution and country from which the manuscript has been sent. **Reviewers will be asked to list all current Conflicts of Interest (click here to see entire list) and comment if any of these or other conflicts are associated with the manuscript you are being asked to review.**

Submission Process

Manuscripts must be submitted via the Elsevier Editorial System (EES) website for this journal; go to <http://ees.elsevier.com/SOARD> and select "Submit Manuscript". You will be guided stepwise through the creation and uploading of the various files and data. Once the uploading is done, the system automatically generates an electronic (PDF) proof, which is then used for reviewing. All correspondence regarding submitted manuscripts will be handled via e-mail through EES. The article must be typed in **12-point type, double-spaced with one-inch margins (with all pages numbered consecutively) and line numbers inserted at every 5 lines. The file should follow the general**

instructions on style/arrangement, and, in particular, the reference style.

The file should use the wrap-around end-of-line feature, i.e. returns at the end of the paragraph only. Place two returns after every element, such as title, headings, paragraph. *Please do NOT use any automatically generated numbering or bulleting systems or hidden text (e.g. For references, footnotes, lists).* Unless specifically indicated in the various categories listed, each manuscript must contain an Abstract and Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusions and References sections, with the appropriate subheading preceding each section.

The title should be brief, informative, of 150 characters or less and should not make a statement or conclusion. The running title should consist of not more than 50 letters and spaces. It should be as brief as possible, convey the essential message of the paper and contain no abbreviations.

Graphical Abstract

A graphical abstract should allow readers to quickly gain an understanding of the main take-home message of the paper and is intended to encourage browsing, promote interdisciplinary scholarship, and help readers identify more quickly which papers are most relevant to their research interests. Graphical abstracts can be uploaded selecting "Graphical Abstract" when uploading files. The graphical abstract is designed to give readers an immediate understanding of the take-home message of the paper. Its intent is to encourage browsing, promote interdisciplinary scholarship, and help readers quickly identify which papers are most relevant to their research interests. Graphical abstracts should be submitted as a separate file in the online submission system. Image size: Please provide an image with a minimum of 531 × 1328 pixels (h × w) or proportionally more. The image should be readable at a size of 5 × 13 cm using a regular screen resolution of 96 dpi. Preferred file types: TIFF, EPS, PDF or MS Office files. You can view Example Graphical Abstracts on our information site.

Authors can make use of Elsevier's Illustration and Enhancement service to ensure the best presentation of their images and in accordance with all technical requirements: Illustration Service

Highlights

Highlights are a short collection of bullet points that convey the core findings of the article. This list of points will be displayed online with the Summary of the article but will not appear in print. *Specifications:* up to four bullet points can be included; the length of an individual bullet point should not exceed 85 characters (including spaces); only the core results of the paper should be covered. Highlights are required for all research papers and will be displayed online with the article.

Structured Abstracts should be 250 words or less and divided into five sections with the subheadings: **(1) Background (2) Objectives, (3) Setting (i.e. University Hospital, United States; Private Practice), (4) Methods, (5) Results, and (6) Conclusions.**

Using lower-case superscript letters, link each author with the appropriate affiliation. Measurements of length, height, weight and volume should be reported in metric units. Weight loss should be reported in kg lost, BMI reduction, percent weight lost and percent excess weight lost with excess weight defined as that above the median weight for height in the Metropolitan Life Insurance tables. Laboratory data should be reported in both the local and International System of Units (SI). Manuscripts must be accompanied by a cover letter, which should include a statement about submissions that might be regarded as redundant publication, a statement about financial or other relationships that might lead to a conflict of interest, a statement that the manuscript has been read and approved by all authors, and contact information for the corresponding author. Include the full names, degrees and affiliations of all authors on the title page and upload separately from the manuscript. *Do not include any author contact information within the manuscript.* Please also include key words with your submission. Manuscripts with incorrect format or that are over maximum length will be returned unreviewed for modifications (see table for correct format/length).

Weight loss must be expressed as change in BMI, **AS WELL AS** % Excess Weight Loss (%EWL), with the calculation of ideal body weight as that equivalent to a BMI of 25 kg/m² and/or % Excess BMI Lost (%EBMIL) with excess BMI > 25 kg/m² **AS WELL AS** % total body weight loss. Data extending beyond 30 days **MUST INCLUDE** lost to follow-up information in the Abstract and Results section, including all tables and figures, with the denominator provided as to how many patients were available at **EACH TIME POINT** and the number of patients actually seen.

TABLES: Each table should be counted as 250 words toward the final word count. Tables should *supplement*, not duplicate the text/figures. The tables must be numbered and cited *in order* as they first appear in the text, and each must have a precise heading the understanding of which does not require reference to the text. Do not imbed tables with the text.

ILLUSTRATIONS: Each figure should be counted as 250 words toward the final word count. *Color figures are welcomed, and will appear in color on the web at no extra charge; however, there is a charge, paid in advance, for the reproduction of color illustrations in print (\$650 for the first color figure and \$100 for each additional color figure) unless waved by the Editor and Publisher. Alternatively, the illustrations can be reproduced in print in black and white at no extra charge.* All illustrations must supplement, not duplicate the tables/text. Figures must clearly convey their message and be of high quality and of sufficient size and clarity (especially lettering, arrows, and data points) to be interpretable when reduced for publication. Shading does not always reproduce well. Consider using widely spaced cross-hatching patterns, for example, that will remain distinct on reduction. Use black and white arrows, depending on the background color. All illustrations must be numbered and cited *in order* as they first appear in the text. Concise legends (typed on a separate page) must accompany each illustration and adequately describe the figure without the need to reference to the text. **Do not embed artwork with text; illustrations should be supplied as separate files.** Guidelines for submitting your

illustrations in an electronic format can be found at <http://ees.elsevier.com/SOARD>

VIDEO/COMPUTER GRAPHICS: *An original, edited file in IBM compatible PC format will be the standard format for submission of videos and computer graphics (i.e., slide presentations with or without animation). SOARD will not edit any video or computer graphics, but reviewers, following the usual policy with illustrations, may suggest changes in the video or computer graphic. A sound track is highly recommended. Maximum cumulative length of videos or computer graphics is 8 minutes, and may be divided into several smaller clips not to exceed 8 minutes in total. If the video or animation is divided into several clips, each clip should be identified at the beginning of the section: e.g., Video Clip 1 or Graphic 1. The maximum file size is 700 MB. Concise legends (typed on a separate page) must accompany each video clip or computer graphic presentation. The following formats for video will be accepted: MPEG-1 or MPEG-2 (.mpg), Quicktime (.mov), Audio/Video Interface (.avi) or Compuserve GIF (.gif). Please contact the publisher about the use of other formats. A graphic will be used to indicate the location of a video clip or computer graphic. Videos/computer graphics for accepted manuscripts will not be returned. Videos and computer graphics will not be accepted separately from a manuscript that has been rejected. If the article is accepted for publication, the video will be digitized and permanently archived on the SOARD website (<http://ees.elsevier.com/SOARD>). The location of the video on the World Wide Web will be linked with the online version of the article.*

PERMISSION: Authors must submit *written permission* upon manuscript submission *from both the author and publisher of the original source* when material is reproduced from other sources. *This permission must include reproduction in both print and electronic formats for worldwide distribution.*

ACKNOWLEDGEMENTS: Acknowledgement(s) require written permission of the person being acknowledged.

REFERENCES: References must be limited to those cited in the text, be numbered consecutively in the order in which they are first mentioned, with their positions indicated in the text by a superscript Arabic number. Any authors *beyond* six will be replaced by *et al.* References to articles in press must state journal name and year. Personal Communications will not be included in the reference list and should be accompanied with written verification and be noted within the text. **Authors are responsible for the accuracy and completeness of their references and for correct text citation.**

For journal articles: Surname and initials of author(s). If there are 6 or fewer authors, **all** authors need to be listed. If there are more than 6 (7+), then *only* list the first 3 followed by "et al." Title of article. Abbreviated name of Journal, year; volume(number): first and last pages. For example:
 1. Fetner R, McGinty J, Russell C, Pi-Sunyer FX, Laferrere B. Incretins, diabetes, and bariatric surgery: a review. *Surg Obes Rel Dis* 2005;1(6):589-99.
 2. Nguyen NT, Goldman C, Rosenquist CJ, et al. Laparoscopic versus open

gastric bypass: a randomized study of outcomes, quality of life, and costs. *Ann Surg* 2001;234(3):279-89

For Books: Surname and initials of author(s), title and subtitle, edition (other than first). City, publishing house, year, and pages as specific reference, as follows:

1. Mason EE. *Surgical Treatment of Obesity*. Philadelphia, London, Toronto, W.B. Saunders Company, 1981 pp 1-493.

For articles or chapters in books: Surname and initials of author(s), title of article/chapter, surname and initials of editor, title of book. City, publishing house, year, and pages, as follows:

1. Brolin RE, Metabolic postoperative complications after bariatric surgery. In Martin LF (ed), *Obesity Surgery*, New York, McGraw-Hill, 2004, pp 275-300.

RESEARCH DATA

This journal encourages and enables you to share data that supports your research publication where appropriate, and enables you to interlink the data with your published articles. Research data refers to the results of observations or experimentation that validate research findings. To facilitate reproducibility and data reuse, this journal also encourages you to share your software, code, models, algorithms, protocols, methods and other useful materials related to the project.

Below are a number of ways in which you can associate data with your article or make a statement about the availability of your data when submitting your manuscript. If you are sharing data in one of these ways, you are encouraged to cite the data in your manuscript and reference list. Please refer to the "References" section for more information about data citation. For more information on depositing, sharing and using research data and other relevant research materials, visit the research data page.

Data linking

If you have made your research data available in a data repository, you can link your article directly to the dataset. Elsevier collaborates with a number of repositories to link articles on ScienceDirect with relevant repositories, giving readers access to underlying data that gives them a better understanding of the research described. There are different ways to link your datasets to your article.

When available, you can directly link your dataset to your article by providing the relevant information in the submission system. For more information, visit the database linking page .

For supported data repositories a repository banner will automatically appear next to your published article on ScienceDirect.

In addition, you can link to relevant data or entities through identifiers within the text of your manuscript, using the following format: Database: xxxx (e.g., TAIR: AT1G01020; CCDC: 734053; PDB: 1XFN).

Mendeley Data

This journal supports Mendeley Data, enabling you to deposit any research data (including raw and processed data, video, code, software, algorithms, protocols, and methods) associated with your manuscript in a free-to-use, open access repository. Before submitting your article, you can deposit the relevant datasets to *Mendeley Data*. Please include the DOI of the deposited dataset(s) in your main manuscript file. The datasets will be listed and directly accessible to readers next to your published article online.

For more information, visit the Mendeley Data for journals page.

Data statement

To foster transparency, we encourage you to state the availability of your data in your submission. This may be a requirement of your funding body or institution.

If your data is unavailable to access or unsuitable to post, you will have the opportunity to indicate why during the submission process, for example by stating that the research data is confidential. The statement will appear with your published article on ScienceDirect. For more information, visit the Data statement page.

PROOFS: To avoid publication delay, authors must return proofs in 48 hours.

RESPONSIBILITY: Manuscripts are subject to editorial modification to bring them into conformity with the style of the journal. Statements in articles or opinions expressed by any contributor in any article, including changes made by the copy editor and approved by the corresponding author, are not the responsibility of the editors or the publishers.

	Abstract	Abs Word Length	Max. Ms Word Length	Max.# Figs/Tbls	Max. # References	Max# of Authors
Original Article	Structured	250	3000	6	30	6*
Rapid Communication	Structured	250	1500	4	15	6
Integrated Health Articles	Structured	250	3000	6	30	6
Review Article	Non-structured	250	4000	*	50	6
Images in Obesity Surgery	None	N/A	200	3	10	1
Surgeon at Work	None	N/A	1500	*	15	3
Case Report	None	N/A	1200	3	15	3
Paired Editorial	None	N/A	1000	0	15	1
Letter to Editor	None	N/A	500	1	5	3
Controversial Issues	None	N/A	2000	*	15	3

*Unless a multicenter study

**Number of figures/tables are up to authors' discretion; however, each figure/table (or composite figures/tables) should be counted as 250 words toward the final word count.*