

# Modelo metabonômico para avaliação da regressão do diabetes mellitus tipo 2 após cirurgia bariátrica

## Metabonomic model for the assessment of type 2 diabetes remission after bariatric/metabolic surgery

CLARISSA G NORONHA<sup>1</sup>; RICARDO O SILVA<sup>2</sup>; LUCIANA T. SIQUEIRA<sup>3</sup>; FERNANDO SANTA-CRUZ<sup>4</sup> ; LUCA T DOMPIERI<sup>4</sup>; TATIANE PRISCILA S. R. LUZ<sup>2</sup>; MARCELO AUGUSTO R. C. ALBUQUERQUE<sup>5</sup>; ÁLVARO A. B. FERRAZ, TCBC-PE<sup>3</sup>

### R E S U M O

**Objetivo:** avaliar as diferenças no perfil metabonômico de pacientes que atingiram remissão de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) após cirurgia bariátrica em relação aos que apresentaram manutenção ou recidiva dessa condição após a cirurgia. **Métodos:** Participaram do estudo 33 pacientes obesos diabéticos tipo 2, dos quais 22 tiveram remissão completa da DM2 e 11 tiveram recidiva da DM2 ou não apresentaram remissão da doença no pós-operatório. Amostras de sangue foram coletadas para avaliação dos perfis metabonômicos séricos através de um estudo metabonômico baseado em RMN de <sup>1</sup>H. **Resultados:** o modelo metabonômico para avaliação da recidiva da diabetes apresentou uma acurácia de 93,9%, sensibilidade de 81,8%, especificidade de 100%, valor preditivo positivo (VPP) igual a 100% e valor preditivo negativo (VPN) igual a 91,7%. **Conclusão:** a cirurgia bariátrica promove efeitos específicos na distribuição dos metabólitos de pacientes que atingiram remissão de DM2, e essa nova distribuição pode ser avaliada através de um modelo metabonômico.

**Descritores:** Cirurgia Bariátrica. Diabetes Mellitus Tipo 2. Obesidade. Metabólica. Metabolismo.

### INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença caracterizada pelo acúmulo crônico e excessivo de tecido adiposo devido ao desequilíbrio duradouro entre ingestão e gasto energético, resultando frequentemente em sérios prejuízos à saúde, como disfunções da atividade metabólica e endócrina e alterações nutricionais<sup>1-6</sup>. A obesidade tem sido apontada como um dos maiores problemas de saúde pública em todo o mundo, com uma estimativa de que haja, em 2025, aproximadamente 2,3 bilhões de adultos em sobrepeso e mais de 700 milhões de obesos<sup>2</sup>.

Pesquisadores demonstram que uma perda de peso equivalente por dieta, comparado à cirurgia bariátrica, promove menos benefícios no controle dos níveis glicêmicos. Inclusive, após a cirurgia, a remissão da diabetes mellitus tipo 2 (DM2) pode ser observada independente da perda de peso<sup>6-9</sup>.

As atuais técnicas cirúrgicas metabólicas/bariátricas resultam em perda significativa e duradoura de peso, bem como em importantes alterações metabólicas<sup>7-10</sup>. O tratamento cirúrgico da obesidade mostra-se superior em relação ao tratamento medicamentoso no controle da glicemia, inclusive tem se observado que a cirurgia bariátrica pode retardar ou diminuir a progressão da nefropatia diabética<sup>11,12</sup>.

É um desafio para a comunidade acadêmica entender os mecanismos moleculares envolvidos nos desfechos metabólicos da cirurgia bariátrica, especialmente a forte associação com a remissão do DM2. A análise de metabólitos, através da metabonômica, ajuda a entender diferentes fenótipos e tem o potencial de diagnosticar doenças metabólicas, bem como avaliar sua gravidade, monitorar sua progressão e resultados de tratamento e prevenir<sup>13,14</sup>.

1 - Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Pós-graduação em Cirurgia - Recife - PE - Brasil. 2 - Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Departamento de Química Fundamental - Recife - PE - Brasil. 3 - Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Departamento de Cirurgia - Recife - PE - Brasil. 4 - Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Curso de Medicina - Recife - PE - Brasil. 5 - Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Residência de Cirurgia Geral - Recife - PE - Brasil.

Por definição, a metabonômica é uma medida quantitativa da resposta metabólica dinâmica e multiparamétrica dos organismos vivos às modificações fisiopatológicas ou genéticas<sup>15</sup>. Envolve a determinação do perfil dinâmico e tempo dependente, dos metabólitos dentro do organismo e como eles se alteram em decorrência de algum processo biológico<sup>16</sup>. A metabonômica refere-se ao perfil abrangente de metabólitos presentes em células, tecidos ou organismos inteiros. Sua função tem caráter multifacetado e envolve ferramentas como a espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) e formalismo de estatística multivariada, tais como análise de componentes principais (PCA), análise discriminante (DA) e regressão por mínimos quadrado (PLS)<sup>17</sup>.

Técnicas de metabolização já são utilizadas para estudar as mudanças de metabólitos e vias metabólicas em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, no entanto, poucos estudos avaliaram o papel dos metabólitos como prognóstico de remissão ou recidiva após o tratamento cirúrgico da obesidade em pacientes diabéticos. Neste estudo piloto, foi levantada a hipótese de que os pacientes que atingiram remissão de DM2 após cirurgia bariátrica apresentariam um perfil metabólico distinto daqueles que não atingiram tal desfecho, e que essa diferença poderia ser acessada através de um modelo metabonômico. Sendo assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar as diferenças no perfil metabonômico de pacientes que atingiram remissão de DM2 após cirurgia bariátrica em relação aos que apresentaram manutenção ou recidiva dessa condição após a cirurgia.

## **MÉTODOS**

Estudo transversal desenvolvido no ambulatório de Cirurgia Geral do Hospital das Clínicas e no Laboratório Central Analítica do Departamento de Química Fundamental - UFPE.

Participaram do estudo 33 pacientes obesos e diabéticos tipo 2 que realizaram cirurgia bariátrica (Bypass gástrico em Y de Roux ou gastrectomia vertical), e, após 2 anos do procedimento, atingiram remissão completa da DM2 ou tiveram recidiva ou manutenção da DM2 no pós-operatório. Foi definido como recidiva de diabetes com pacientes que permaneciam em uso de insulina ou com hemoglobina glicada > que 7mg/dL. Foi definido como reganho de peso patológico o aumento de mais de 15% em relação ao peso mínimo alcançado.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Pernambuco, com CAAE 03919118.7.0000.8807. Todos os participantes da pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

As amostras de sangue foram coletadas no Laboratório Central do Hospital das Clínicas da UFPE, onde foram realizadas todas as determinações de rotina. Amostras de soro de cada paciente foram encaminhadas à Central Analítica do Departamento de Química Fundamental da UFPE para a obtenção dos espectros de RMN de <sup>1</sup>H.

Foi constituído um modelo de pesquisa para investigar a regressão da diabetes mellitus 2 pós-cirurgia bariátrica:

- Grupo I: Pacientes que apresentaram remissão do quadro de diabetes mellitus após intervenção cirúrgica;
- Grupo II: Pacientes que não apresentaram remissão do quadro de diabetes mellitus após intervenção cirúrgica.

Foram utilizadas 33 amostras de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, sendo 11 (33,3%) de pacientes com recidiva para diabetes e 22, não. Desses, 5 (15,2%) apresentaram simultaneamente reganho de massa e recidiva do quadro de diabetes. Daí então, foi criado um modelo metabonômico, usando o formalismo LDA (Linear Discriminants Analysis).

O modelo foi validado por LOOCV (Leave-One-Out Cross Validation), sendo os valores de acurácia, sensibilidade, especificidade, VPN e VPB extraídos da matriz de classificação após validação cruzada. O método de validação cruzada dispensa um grupo de teste, diminuindo o número de análises.

As amostras foram preparadas usando 400  $\mu\text{L}$  do soro de sangue e 200  $\mu\text{L}$  de água deuterada. Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  foram obtidos usando um espectrômetro de RMN de 9,0 T, operando a 400 MHz para o núcleo de  $^1\text{H}$ . A sequência de pulsos HPRESAT, que faz supressão do sinal da água, e, em seguida, a CPMG foi utilizada para a obtenção dos espectros, usando os seguintes parâmetros: janela espectral de 4.807 Hz, tempo de aquisição igual a 1,704 s, tempo de espera igual a 2 s, pulsos de RF de  $90^\circ$  igual a 13.200 e 128 repetições. Os espectros foram processados com *line broadening* igual a 0,3 Hz e dividido em regiões iguais a 0,04 ppm, no intervalo compreendido entre de 0,0 a 4,5 ppm. Foi excluída a região após 4,5 ppm. As linhas de base e as fases dos espectros foram corrigidas manualmente. Cada espectro foi processado com *line broadening* igual a 0,3 Hz e divididos em regiões de mesma largura iguais a 0,04 ppm (bins), no intervalo compreendido entre de 0 a 4,5 ppm, dando um total de 113 bins, utilizando o Software MestReNova 12.0. Foram excluídas as regiões após 4,5 ppm, que contém o sinal da água. As linhas de base foram corrigidas automaticamente pelo método de Polinômio de Bernstein e as fases dos espectros foram corrigidas manualmente.

Uma matriz foi construída com os dados destes bins, onde os bins de cada amostra são convertidos em uma matriz linha (cada linha na matriz representa uma amostra, ou seja, um espectro), na qual os elementos são preenchidos com a integral do bin correspondente a cada coluna (variáveis), resultando em uma matriz com 34 linhas (33 das amostras mais a linha de classificação) e 166

variáveis (113 dos bins mais as variáveis de classe), que foi submetida ao tratamento quimiométrico de análise estatística multivariada.

A matriz de dados foi pré-processada usando a normalização pela soma (Standard Normal Variate - SNV) para realização do formalismo LDA, segundo a Equação 1 abaixo. Este processamento tem como finalidade minimizar qualquer tipo de erro, tais como variação na concentração, erro associado ao analista, etc. O pré-processamento impede que amostras com erros sistemáticos associados possam ter uma maior relevância na construção do modelo, sem alterar a informação contida na variável, para que, assim, as amostras possam ser comparadas entre si. Para construção do modelo, utilizou-se escores de cinco componentes principais, escolhidos pelo método de seleção de variáveis Lambda de Wilks.

$$x = (x_i - \bar{x}) / s \quad \text{Equação (1)}$$

Onde  $x$  é a intensidade do sinal num determinado deslocamento químico,  $x_i$  é a intensidade no espectro original (ou seja, a área de integração da variável  $i$ ),  $\bar{x}$  é a média de  $x$  para aquela amostra e  $s$  é o desvio-padrão de  $x$  na amostra.

## **RESULTADO(S)**

A amostra foi composta por 33 indivíduos, sendo 3 homens (12%) e 30 mulheres (88%), com idade média de 51 anos, entre os quais 22 atingiram remissão da DM2, e 11 apresentaram recidiva ou manutenção de DM2 após a cirurgia. O IMC médio pré-operatório foi de  $46,05\text{Kg/m}^2$  e o pós-operatório foi de  $31,3\text{Kg/m}^2$ . Dentre aqueles que apresentaram recidiva da DM2, o valor médio de HbA1c foi 7,45%, enquanto que entre os que apresentaram remissão de DM2, o valor médio foi de 4,5% (Tabela 1).

Para avaliação da recidiva da diabetes, foram selecionadas 05 variáveis para a construção do modelo, que resultou nas duas funções discriminantes apresentadas nas equações abaixo:

$$FD1 = -699,999.d_{0,56} - 257,116.d_{2,11} - 378,566.d_{3,03} - 703,369.d_{3,98} + 778,530.d_{4,02} - 247,463$$

$$FD2 = 581,654.d_{0,56} - 212,437.d_{2,11} - 319,460.d_{3,03} - 602,170.d_{3,98} + 627,283.d_{4,02} - 186,909$$

Onde, FD1 e FD2 são as funções discriminantes para classificar uma amostra nos grupos recidiva ou não de diabetes, respectivamente. A Tabela 2 apresenta a matriz de classificação, após validação cruzada, para o diagnóstico de recidiva da diabetes.

O modelo apresentou uma acurácia de 93,9% (31/33), sensibilidade de 81,8%, especificidade de 100%, valor preditivo positivo (VPP) igual a 100% e valor preditivo negativo (VPN) igual a 91,7%. Foi realizado o teste F de Fischer para investigar se o modelo tem significância estatística. Foram utilizados 5 e 27 graus de liberdade, resultando em  $F_{5,27} = 12,48$  ( $p < 0.001$ ).

**Tabela 1.** Dados antropométricos e laboratoriais dos pacientes nos períodos pré e pós-operatório.

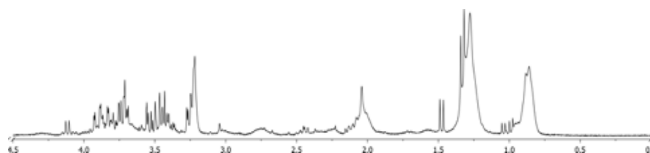
Variável	Mínimo	Máximo	Média	Desvio-padrão
IMC pré-op. (Kg/m <sup>2</sup> )	35,1	70	46,05	6,76
IMC pós-op. (Kg/m <sup>2</sup> )	18	44,3	31,3	5,71
HbA1c (%) Recidiva DM2	5,5	10,5	7,45	1,24
HbA1c (%) Sem Recidiva DM2	4	6	4,5	0,53

**Tabela 2.** Matriz de classificação do modelo metabonômico I (LDA, 5 variáveis, 33 amostras).

		Diagnóstico clínico	
		Recidiva	Remissão
MM1	Recidiva	9	0
	Remissão	2	22

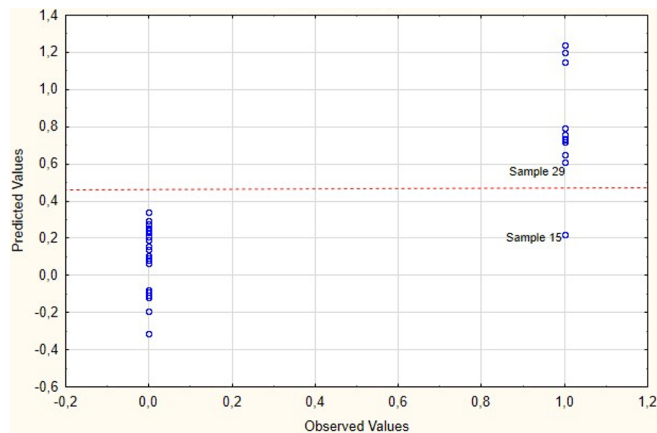
O modelo apresentou uma acurácia de 93,9% (31/33), sensibilidade de 81,8%, especificidade de 100%, valor preditivo positivo (VPP) igual a 100% e valor preditivo negativo (VPN) igual a 91,7%. Foi realizado o teste F de Fischer para investigar se o modelo tem significância estatística. Foram utilizados 5 e 27 graus de liberdade, resultando em  $F_{5,27} = 12,48$  ( $p < 0.001$ ).

A Figura 1 representa o espectro obtido através da <sup>1</sup>H RMN após os processamentos descritos nos Métodos.



**Figura 1.** Espectro de <sup>1</sup>H RMN obtido após processamento manual.

A Figura 2 apresenta o gráfico dos valores preditos pelo modelo metabonômico versus os valores observados para cada amostra (0 = Remissão; 1 = Recidiva).



**Figura 2.** Valores preditos x valores observados (Linear Discriminants Analysis).

## DISCUSSÃO

Há uma necessidade latente de identificar métodos que tenham valor prognóstico para remissão de diabetes em pacientes que serão submetidos a cirurgia bariátrica, como uma forma de triar aqueles pacientes que apresentarão remissão ou não após a cirurgia.

É sabido que fatores como idade, tempo do diagnóstico de diabetes, sexo, índice de massa corporal, hemoglobina glicosilada A1c e valor do peptídeo C em jejum são fatores individuais de prognóstico para o tratamento da diabetes<sup>18</sup>.

No entanto, há uma necessidade de busca de fatores independentes destes fatores prognósticos que sinalizem os pacientes que serão bons respondedores ou não da terapêutica proposta.

No atual cenário da cirurgia bariátrica e metabólica, há indicação do tratamento cirúrgico da síndrome metabólica, em pacientes com refratariedade ao tratamento clínico da diabetes, com IMC cada vez menores<sup>19</sup>. Neste contexto, identificar um meio metabonômico, que avalie o espectro metabólico dos pacientes que serão bons respondedores ao tratamento cirúrgico proposto, é bastante pertinente.

Estudo anterior aponta que o impacto metabólico da cirurgia bariátrica poderia ser acessado via metabonômica, demonstrando os efeitos cirúrgicos sobre diversos componentes e vias bioquímicas do organismo, apesar de o exato mecanismo fisiopatológico não estar completamente elucidado<sup>20</sup>.

A ferramenta que usamos em nosso estudo foi a 1HRNM. Pois esta é uma das plataformas de análise metabonômica mais utilizada nos estudos relacionados aos efeitos da cirurgia bariátrica, embora poucos. Alguns outros estudos, no entanto, utilizaram a espectrometria de massa, um método que permite a detecção, caracterização e quantificação de metabólitos de baixo peso molecular das mais variadas classes, como lipídios, aminoácidos, peptídeos, ácidos nucleicos, ácidos orgânicos, vitaminas e carboidratos.

Mesmo com a atual falta de consenso e a necessidade de maior investigação, alguns grupos de metabólitos se destacaram, mostrando maior importância no processo fisiopatológico<sup>20</sup>. Um dos maiores grupos a sofrer alterações é o dos aminoácidos, os níveis de BCAA, por exemplo, foram correlacionados com resistência insulínica no pós-operatório<sup>20,21</sup>. Além dos aminoácidos, o metabolismo lipídico se mostrou alterado, principalmente relacionado aos níveis de ácidos graxos, triglicerídeos, LDL, HDL<sup>20,22</sup>. Outro fator importante é a modulação da microbiota intestinal, bacteroides e firmicutes, cujos níveis no pós-operatório mostram ligação com a perda de peso e remissão DM2<sup>20,23</sup>.

Em pacientes diabéticos, acredita-se que a remissão da DM2 ocorra independentemente da perda de peso<sup>24</sup>, e as aplicações recentes da metabonômica nessa área possibilitaram a descoberta de marcadores de fisiopatologia, prognóstico e fatores de risco da doença<sup>25</sup>.

Nesses casos, o perfil metabólico por 1H RNM mostrou alterações no metabolismo basal associadas à homeostase energética após cirurgia bariátrica, com diminuição da glicose e aumento de acetato e lactato, diminuição de BCAA e alterações no metabolismo lipídico<sup>26,27</sup>.

No nosso estudo, pudemos observar que a remissão da DM2 ocorreu de forma independente da perda de peso. Mesmo em pacientes com ganho de peso, houve remissão da diabetes durante o período de acompanhamento. O modelo para avaliar remissão da diabetes apresentou uma acurácia de 93,9% (31/33), sensibilidade de 81,8%, especificidade de 100%, valor preditivo positivo (VPP) igual a 100% e valor preditivo negativo (VPN) igual a 91,7%. Foi realizado o teste F de Fischer para investigar se o modelo tem significância estatística. Foram utilizados 5 e 27 graus de liberdade, resultando em  $F_{5,27}=12,48$  ( $p<0.001$ ).

Além disso, é preciso investigar as regiões espectrais importantes para a discriminação, visando identificar os metabólitos. No entanto, o número de amostras ainda é muito reduzido no grupo onde houve recidiva de diabetes, considerando que temos 11 amostras e cinco desses também apresentaram ganho de massa. Nesse sentido, a investigação de possíveis metabólitos associados às discriminações observadas devem ter início apenas quando esses vieses na distribuição das amostras forem corrigidos, aumentando, por exemplo, o número de pacientes avaliados.

Neste estudo piloto, foi possível observar que pacientes submetidos à cirurgia bariátrica que atingiram remissão da DM2 apresentam um perfil metabonômico distinto daqueles em que não foi atingida a remissão. Esse dado é importante pois abre espaço para futuros estudos,

que busquem avaliar, de forma prospectiva, os efeitos metabólicos da cirurgia bariátrica. Uma vez demonstrado um perfil metabonômico distinto entre aqueles que atingiram e os que não atingiram a remissão da DM2, torna-se plausível aprofundar-se nas investigações, buscando identificar os metabólitos alterados e proceder com avaliações pré-operatórias, objetivando traçar um perfil de bons respondedores à cirurgia.

## CONCLUSÃO

Com os resultados deste estudo, os autores concluem que a cirurgia bariátrica promove efeitos específicos na distribuição dos metabólitos de pacientes que atingiram remissão de DM2, e que essa nova distribuição pode ser avaliada através de modelos metabonômicos.

## ABSTRACT

**Purpose:** To evaluate the differences in the metabonomic profile of patients who achieved remission of Type 2 diabetes mellitus (T2DM) after bariatric surgery in relation to those who presented maintenance or recurrence of this condition after surgery. **Methods:** Thirty-three patients with obesity and T2D were submitted to bariatric/metabolic surgery, among which, 22 experienced complete remission of T2D, and 11 did not experience remission in the postoperative period. Blood samples were taken in order to assess the serum profiles through a 1H NMR-based metabonomic study. **Results:** The metabonomic model for the assessment of T2D recurrence presented an accuracy of 93.9%, sensibility of 81.8%, specificity of 100%, positive predictive value of 100% and a negative predictive value of 91.7%. **Conclusion:** bariatric surgery provide specific effects on the distribution of metabolites in those patients who achieved remission of T2DM, and this new distribution can be assessed through a metabonomic model.

**Headings:** Bariatric Surgery. Diabetes Mellitus, Type 2. Obesity. Metabolomics. Metabolism.

## REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica. Número de cirurgias bariátricas no Brasil cresce 7,5% em 2016 [Internet]. São Paulo: SBCBM; 2017[citado 2019 Mai 12]. Disponível em: <http://www.sbcm.org.br/wordpress/numero-de-cirurgias-bariatricas-no-brasil-cresce-75-em-2016/>.
2. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Diretrizes Brasileiras de Obesidade, 2016. 4ª ed. São Paulo: ABESO; 2016 [cited 2018 Jan 10]. Disponível em: <http://www.abeso.org.br/uploads/downloads/92/57fccc403e5da.pdf>
3. Ashraf H, Laway BA, Afroze D, Wani AI. Evaluation of proinflammatory cytokines in obese vs non-obese patients with metabolic syndrome. *Indian J Endocrinol Metab.* 2018;22(5):751-6.
4. Ohkura T, Yoshimura T, Fujisawa M, Ohara T, Marutani R, Usami K, et al. Spred2 regulates high fat diet-induced adipose tissue inflammation, and metabolic abnormalities in mice. *Front Immunol.* 2019;22(10):17.
5. Brown JC, Harhay MO, Harhay MN. The value of anthropometric measures in nutrition and metabolism: comment on anthropometrically predicted visceral adipose tissue and blood-based biomarkers: a cross-sectional analysis. *Nutr Metabol Insig.* 2019;12(2):1-7.

6. Zhang H, DiBaise JK, Zuccolo A, Kudrna D, Braidotti M, Yu Y, et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(1): 2365-70.
7. Pournaras DJ, Osborne A, Hawkins SC, Vincent RP, Mahon D, Ewings P, et al. Remission of type 2 diabetes after gastric bypass and banding mechanisms and 2 year outcomes. *Ann Surg*. 2010;252(6):966-71.
8. Lebovitz HE. Metabolic surgery for type 2 diabetes with BMI <35 kg/m<sup>2</sup>: an endocrinologist's perspective. *Obes Surg*. 2013;23(6):800-8.
9. Remígio MI, Santa Cruz F, Ferraz A, Remígio MC, Parente G, Nascimento I, et al. The impact of bariatric surgery on cardiopulmonary function: analyzing VO<sub>2</sub> recovery kinetics. *Obes Surg*. 2018;28(12):4039-44.
10. de Siqueira LT, Wanderley MSO, da Silva RA, da Silva Andrade Pereira A, de Lima Filho JL, Ferraz AAB. A screening study of potential carcinogen biomarkers after surgical treatment of obesity. *Obes Surg*. 2018;28(8):2487-93.
11. Lebovitz HE. Metabolic surgery for type 2 diabetes: appraisal of clinical evidence and review of randomized controlled clinical trials comparing surgery with medical therapy. *Curr Atheroscler Rep*. 2013;15(12):376.
12. Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, Connett JE, Inabnet WB, Billington CJ, et al. Roux-en-Y gastric bypass vs intensive medical management for the control of type 2 diabetes, hypertension, and hyperlipidemia: the Diabetes Surgery Study randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309(21):2240-9.
13. Newgard CB. Metabolomics and metabolic diseases: where do we stand? *Cell Metab*. 2017;25(1):43-56.
14. Nicholson JK, Lindon JC, Holmes E. Metabonomics: understanding the metabolic responses of living systems to pathophysiological stimuli via multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data. *Xenobiotica*. 1999;29(1):1181-9.
15. Lindon JC, Holmes E, Nicholson JK. So what's the deal with metabonomics? *Anal Chem*. 2003;75(1):384A-391A.
16. Dunn WB, Ellis DI. Metabolomics: current analytical platforms and methodologies. *Trends Anal Chem*. 2005;24(4):285-94.
17. Gao H, Lu Q, Liu X, Cong H, Zhao L, Wang H, et al. Application of <sup>1</sup>H NMR-Based metabonomics in the study of metabolic profiling of human hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis. *Cancer Sci*. 2009;100(4):782-5.
18. Yu Y, Klem ML, Kalarchian MA, Ji M, Burke LE. Predictors of weight regain after sleeve gastrectomy: an integrative review. *Surg Obes Relat Dis*. 2019;15(6):995-1005.
19. Ferraz ÁAB, de Sá VCT, Santa-Cruz F, Siqueira LT, Silva LB, Campos JM. Roux-en-Y gastric bypass for nonobese patients with uncontrolled type 2 diabetes: a long-term evaluation. *Surg Obes Relat Dis*. 2019;15(5):682-7.
20. Gallagher FA. An introduction to functional and molecular imaging with MRI. *Clin Radiol*. 2010;65(7):557-66.
21. Keun HC. Metabonomic modeling of drug toxicity. *Pharmacol Ther*. 2006;109(1-2):92-106.
22. Wolohan SM, Hirt D, Glenn TC. Translational metabolomics of head injury: exploring dysfunctional cerebral metabolism with ex vivo NMR spectroscopy-based metabolite quantification. In: Kobeissy FH, editor. *Brain neurotrauma: molecular, neuropsychological, and rehabilitation aspects*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2015. Chapter 25.
23. Constantino MG, Silva GVJ, Heleno VCG, Borin IA, Campos IPA. Simulação de desdobramentos complexos de espectros de RMN de <sup>1</sup>H. *Quím Nova*. 2006;29(1):160-7.
24. Colnago LA, Almeida FCL, Valente AP. Espectrometria de massa e Rmn multidimensional e multinuclear: revolução no estudo de macromoléculas biológicas. *Atualidades em Química*. 2002;17(11):9-14.
25. Lopes TI, Geloneze B, Pareja JC, Calixto AR, Ferreira MM, Marsaioli AJ. "Omics" prospective monitoring of bariatric surgery: Roux-en-Y gastric bypass outcomes using mixed-meal tolerance test and time-resolved (<sup>1</sup>H) NMR-based metabolomics. *OMICS*. 2016;20(7):415-23.
26. Lopes TI, Geloneze B, Pareja JC, Calixto AR, Ferreira MM, Marsaioli AJ. Blood metabolome changes before and after bariatric surgery: a (<sup>1</sup>H) NMR-based clinical investigation. *OMICS*. 2019;19(5):318-27.

27. Kwon HN, Lee YJ, Kang JH, Choi JH, An YJ, Kang S, et al. Prediction of glycated hemoglobin levels at 3 months after metabolic surgery based on the 7-day plasma metabolic profile. PLoS One. 2014;9(11):e109609.

Recebido em: 26/10/2019

Aceito para publicação em: 20/11/2019

Conflito de interesses: Não

Fonte de financiamento: FACEPE - APQ-0765-1.06/14  
(favorecido: Ricardo Oliveira Silva).

**Endereço para correspondência:**

Fernando Santa Cruz

E-mail: f.santacruzoliveira@gmail.com

