

Guideline prática para tratamento da obesidade em doentes com doenças gastrintestinais e hepáticas – guideline conjunta ESPEN / UEG

Título curto: Obesidade na doença gastrintestinal e hepática - guideline prática

Stephan C. Bischoff^{a*}, Johann Ockenga^b, Ahad Eshraghian^c, Rocco Barazzoni^d, Luca Busetto^e, Marjo Campmans-Kuijpers^f, Vincenzo Cardinale^g, Irit Chermesh^h, Haluk Tarik Kaniⁱ, Wafaa Khannoussi^j, Laurence Lacaze^k, Miguel León-Sanz^l, Juan M. Mendive^m, Michael W. Müllerⁿ, Frank Tacke^o, Anders Thorell^p, Darija Vranesic Bender^q, Arved Weimann^r, Cristina Cuerda^s, Paula Ravasco^t

Baseado em

European guideline on obesity care in patients with gastrointestinal and liver diseases - Joint ESPEN/UEG guideline.

Bischoff SC, Barazzoni R, Busetto L, Campmans-Kuijpers M, Cardinale V, Chermesh I, Eshraghian A, Kani HT, Khannoussi W, Lacaze L, León-Sanz M, Mendive JM, Müller MW, Ockenga J, Tacke F, Thorell A, Vranesic Bender D, Weimann A, Cuerda C. Clin Nutr. 2022;41:2364-2405.

^a Institute of Nutritional Medicine, University of Hohenheim, Stuttgart, Germany, bischoff.stephan@uni-hohenheim.de, ORCID 0000-0003-2614-5948

^b Medizinische Klinik II, Klinikum Bremen-Mitte, Bremen FRG, Bremen, Germany, johann.ockenga@klinikum-bremen-mitte.de, ORCID 0000-0001-8795-5253

^c Department of Gastroenterology and Hepatology, Avicenna Hospital, Shiraz, Iran, eshraghiana@yahoo.com, ORCID 0000-0003-0751-5712

^d Department of Medical, Technological and Translational Sciences, University of Trieste, Ospedale di Cattinara, Trieste, Italy, barazzon@units.it, ORCID 0000-0002-4049-2404

^e Department of Medicine, University of Padova, Padova, Italy, luca.busetto@unipd.it, ORCID ID 0000-0003-4883-8980

^f Department of Gastroenterology and Hepatology, University Medical Centre Groningen, Groningen, The Netherlands, m.j.e.campmans-kuijpers@umcg.nl, ORCID 0000-0002-8111-6026

^g Department of Medico-Surgical Sciences and Biotechnologies, Sapienza University of Rome, Rome, Italy, vincenzo.cardinale@uniroma1.it, ORCID 0000-0003-0234-3341

^h Department of Gastroenterology, Rambam Health Care Campus, Affiliated With Technion-Israel Institute of Technology, Haifa, Israel, i_chermesh@rambam.health.gov.il

ⁱ Department of Gastroenterology, Marmara University, School of Medicine, Istanbul, Turkey, drhtkani@gmail.com, ORCID 0000-0003-0042-9256

^j Hepato-Gastroenterology Department, Mohammed VI University Hospital, Oujda, Morocco; and Laboratoire de Recherche des Maladies Digestives (LARMAD), Mohammed the First University, Oujda, Morocco, wkhannoussi@yahoo.com, ORCID 0000-0001-6444-7416

^k Department of General Surgery, Mantes-la-Jolie Hospital, Mantes-la-Jolie, France, lacaze.laurence@gmail.com, ORCID 0000-0002-5828-0485

^l Department of Endocrinology and Nutrition, University Hospital Doce de Octubre, Medical School, University Complutense, Madrid, Spain, miguelle@ucm.es, ORCID 0000-0001-7006-0461

^m La Mina Primary Care Academic Health Centre. Catalan Institute of Health (ICS). University of Barcelona, Barcelona, Spain, juanmmendive@gmail.com, ORCID 0000-0001-8095-7707

ⁿ Department of General and Visceral Surgery, Regionale Kliniken Holding, Kliniken Ludwigsburg-Bietigheim gGmbH, Krankenhaus Bietigheim, Bietigheim-Bissingen, Germany, michael.mueller@rkh-gesundheit.de, ORCID 0000-0002-4717-357X

^o Department of Hepatology & Gastroenterology, Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum and Campus Charité Mitte, Berlin, Germany, frank.tacke@charite.de, ORCID 0000-0001-6206-0226

^p Department of Clinical Science, Danderyds Hospital, Karolinska Institutet & Department of Surgery, Ersta Hospital, Stockholm, Sweden, anders.thorell@erstadiakoni.se, ORCID 0000-0001-7238-1728

^q Unit of Clinical Nutrition, Department of Internal Medicine, University Hospital Centre Zagreb, Zagreb, Croatia, dvranesi@kbc-zagreb.hr, ORCID 0000-0001-7153-4753

^r Department of General, Visceral and Oncological Surgery, St. George Hospital, Leipzig, Germany, Arved.Weimann@sanktgeorg.de, ORCID 0000-0001-5474-2171

^s Departamento de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Nutrition Unit, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain, cuerda.cristina@gmail.com, ORCID 0000-0002-7081-622X

^t Universidade Católica Portuguesa, Faculty of Medicine and Center for Interdisciplinary Research in Health and Center, Lisbon and Center for Interdisciplinary Research Egas Moniz, Almada, Portugal

* Corresponding author

Paula Ravasco
Universidade Católica Portuguesa
Faculty of Medicine and Center for Interdisciplinary Research in Health and Center
Lisbon
and Center for Interdisciplinary Research Egas Moniz
Almada
Portugal
ORCID:/ 0000-0002-6056-8269
pravasco@ucp.pt

Financiamento

A guideline original foi financiada pela ESPEN, a Sociedade Europeia de Nutrição Clínica e Metabolismo, e pela UEG, a United European Gastroenterology.

Resumo

Background. Doentes com doença gastrointestinal crónica, tal como doença inflamatória intestinal (DII), síndrome do intestino irritável (SII), doença celíaca, doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), pancreatite e doença hepática crónica (DHC) muitas vezes sofrem de obesidade concomitantemente (DII, DII, doença celíaca) ou fisiopatologia relacionada (DRGE, pancreatite e DHC). Não está claro se esses doentes precisam de um diagnóstico e tratamento específicos que diferem das necessidades dos doentes gastrointestinais magros. A presente guideline aborda essa questão de acordo com os conhecimentos e evidências atuais.

Objectivo. A presente guideline prática destina-se a clínicos e profissionais de medicina geral, gastroenterologia, cirurgia e outras formas de gestão da obesidade, incluindo nutricionistas, e centra-se no tratamento da obesidade em doentes com doenças gastrointestinais crónicas.

Métodos. A presente guideline prática é a versão abreviada de uma guideline científica previamente publicada, desenvolvida de acordo com o procedimento operacional normalizado das orientações ESPEN. O conteúdo foi reestruturado e transformado em fluxogramas que permitem uma rápida navegação pelo texto.

Resultados. Em 100 recomendações (3x A, 33x B, 24x O, 40x GPP, todas com um grau de consenso de 90% ou mais) o cuidado de doentes gastrointestinais com obesidade – incluindo obesidade sarcopénica – é abordado de forma multidisciplinar. Uma ênfase particular é na DHC, especialmente na doença hepática metabólica associada, uma vez que tais doenças estão intimamente relacionadas com a obesidade, enquanto a cirrose hepática está bastante associada com a obesidade sarcopénica. Um capítulo especial é dedicado ao tratamento da obesidade em doentes submetidos a cirurgia bariátrica. A guideline concentra-se nos adultos, não nas crianças, para as quais os dados são escassos. Se algumas das recomendações se aplicam a crianças deve ser deixada ao critério do pediatra experiente.

Conclusão. A presente guideline prática oferece de forma condensada conselhos baseados em evidências sobre como cuidar de doentes com doenças gastrointestinais crónicas e obesidade concomitante, uma constelação cada vez mais frequente na prática clínica.

Palavras-chave

obesidade; obesidade sarcopénica; doença inflamatória intestinal; síndrome do intestino irritável, doença celíaca; doença do refluxo gastroesofágico; pancreatite; doença hepática esteatósica não alcoólica, cirrose, cirurgia bariátrica.

Abreviaturas

PAC, peso ajustado corporal; ALT, alanina aminotransferase; APACHE, *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; AST, aspartato aminotransferase; BIA, bioimpedancia eléctrica; BISAP, *Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis*; IMC índice de massa corporal; CAP, *controlled attenuation parameter*; DC, doença de Crohn; DHC, doença hepática crónica; DXA, absorciometria de raios X de dupla energia; FODMAP, *fermentable oligo-, di-, monosaccharides and polyols*; DRGE, doença do refluxo gastroesofágico; GGT, gamma-glutamyl transferase; GLIM, *Global Leadership Initiative on Malnutrition*; GLP-1, Glucagon-like Peptide 1; GSRS-SII, *Gastrintestinal Symptom Rating Scale* para Síndrome do Intestino Irritável; HAPS, *Harmless Acute Pancreatitis Score*; HbA1c, hemoglobina A1c; DII, doença inflamatória do intestino; SII, síndrome do intestino irritável; SII-SSS, síndrome do intestino irritável *Severity Scoring System*; JSS, *Japanese Severity Scale*; LDUST, *Liver Disease Undernutrition Screening Tool*; MAFLD, *metabolic associated fatty liver disease*; MNA, *Mini Nutritional Assessment*; RMN, ressonância magnética; MUST, *Malnutrition Universal Screening Tool*; NAFLD, doença hepática esteatósica não alcoólica; NASH, esteatohepatite não alcoólica; NRS-2002, *Nutritional Risk Screening*; PDFF, *proton-density fat traction*; POP, *Pancreatitis Outcome Prediction Score*; IBP, inibidor da bomba de prótons; RCT, ensaio randomizado controlado; RFH-NPT, *Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool*; RYGB, bypass gástrico em Y-Roux; SARC-F, *Strength, Assistance with walking, Rising from a chair, Climbing stairs, and Falls questionnaire*; SG, gastrectomia em sleeve; SGLT-2, cotransportador-2 sódio glucose; SIRS score, *Systemic Inflammatory Response Syndrome score*; TNF, *tumor necrosis factor*; CU, colite ulcerosa; AUDC, ácido ursodesoxicólico

Sociedades mencionadas na guideline

AACE, American Association of Clinical Endocrinology; AASLD, American Association for the Study of the Liver Diseases; APA, American Pancreatic Association; ASA, American Society of Anesthesiologists; ASMBS, American Society for Metabolic & Bariatric Surgery; EASD, European Association for the Study of Diabetes; EASL, European Association for the Study of the Liver; EASO, European Association for the Study of Obesity; ECCO, European Crohn's and Colitis Organization; ESPEN, European Society for Clinical Nutrition and Metabolism; FDA, Food and Drug Administration; IAP, International Association of Pancreatology; NICE, National Institute for Health and Care Excellence; OMA, Obesity Medicine Association; TOS, The Obesity Society; UEG, United European Gastroenterology

1 Introdução

A presente guideline prática destina-se a clínicos e profissionais de medicina geral, gastroenterologia, cirurgia e outras formas de gestão da obesidade, incluindo nutricionistas, e centra-se no tratamento da obesidade em doentes com doenças gastrintestinais crónicas (Figura 1). As doenças gastrintestinais crónicas abordadas na guideline incluem doença inflamatória intestinal (DII), síndrome do intestino irritável (SII), doença celíaca, doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), pancreatite e doença hepática crónica (DHC), especialmente a doença hepática esteatósica não alcoólica (NAFLD), recentemente também chamada de doença hepática esteatósica associada metabólica (MAFLD). Na presente guideline ainda não mudámos de NAFLD para MAFLD, porque a literatura existente é baseada na NAFLD e as sociedades líderes ainda não aprovaram o novo termo. Um capítulo especial é dedicado ao tratamento da obesidade em doentes submetidos a cirurgia bariátrica. Um objetivo geralmente aceite da terapia da obesidade também em doentes com doenças gastrintestinais concomitantes é a redução do peso corporal. Mais precisamente, a intervenção deve levar a uma redução seletiva da massa gorda sem reduzir a massa muscular ou a massa corporal magra. Este ideal não pode ser alcançado a 100%, nem por meios não cirúrgicos, nem por meios cirúrgicos. Portanto, ainda usamos o termo redução de peso corporal em vez de redução de gordura corporal, embora o grupo de trabalho concorde plenamente que qualquer terapia de obesidade precisa ter como objetivo prevenir a perda de massa muscular tanto quanto possível. A guideline concentra-se nos adultos, não nas crianças, para as quais os dados são escassos. Se algumas das recomendações se aplicam a crianças deve ser deixada ao critério do pediatra experiente.

2 Metodologia

A presente guideline prática é composta por 100 recomendações e baseia-se na já mencionada Guideline Europeia sobre Cuidados da Obesidade em doentes com doenças gastrintestinais e hepáticas – guideline conjunta ESPEN/UEG, a versão científica [1, 2] e a versão prática [3]. A guideline original foi encurtada, centrando os comentários nas provas e na literatura em que se baseiam as recomendações. As recomendações não foram alteradas, mas a apresentação do conteúdo foi transformada numa apresentação gráfica. A guideline original foi desenvolvida de acordo com o procedimento operacional normalizado para as orientações ESPEN e os documentos de consenso [4]

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica abrangente entre março e maio de 2020. As estratégias de pesquisa utilizadas estão disponíveis em linha como material complementar à guideline original [1, 2]. As provas existentes foram classificadas de acordo com o sistema de classificação SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). As recomendações foram desenvolvidas e classificadas em quatro classes (A/B/O/GPP) [4].

Todas as recomendações foram acordadas num processo de consenso em várias fases, que resultou numa percentagem de concordância (%). O processo de guideline foi financiado tanto pela UEG quanto pela ESPEN. Para mais pormenores sobre a metodologia, ver a versão integral das orientações ESPEN [1, 2] e o procedimento operacional normalizado ESPEN [4].

3 Doença inflamatória intestinal

3.1 Rastreio e Avaliação (Fig. 2)

1) Os doentes com DII devem ser rastreados quanto ao estado nutricional no momento do diagnóstico e, posteriormente, regularmente (pelo menos uma vez por ano).

(R1, grau GPP, forte consenso 97%)

Comentários

Esta recomendação é uma versão modificada da recomendação 3A da guideline ESPEN: Nutrição clínica na doença inflamatória intestinal [5, 6].

Adultos com DII apresentam maior risco de desnutrição, com défices mais comuns em doentes com doença de Crohn (DC) do que colite ulcerosa (CU) [7]. Doentes com obesidade podem ter défices encobertos de massa magra que podem ser desmascarados por ferramentas como a medição da espessura das pregas cutâneas. Os doentes com DII ativa, particularmente aqueles cuja doença é pouco responsiva à terapia medicamentosa, estão em maior risco de má nutrição. Em adultos, o risco de desnutrição pode ser avaliado com ferramentas de rastreio validadas [8].

Doentes desnutridos com DII têm maior probabilidade de serem hospitalizados após o atendimento ao serviço de emergência [9] e são mais propensos a serem admitidos no hospital devido a infeção [10]. Em doentes hospitalizados, a desnutrição é um fator de risco independente para tromboembolismo venoso [11], cirurgia não eletiva [12], internamento mais longa [7, 12] e aumento da mortalidade [7].

Os doentes com DII devem ser reavaliados em caso de um evento agudo, como recidiva, se houver suspeita de desnutrição ou sarcopenia, ou se o doente estiver em risco particular devido à idade elevada que justifique um rastreio pelo menos duas vezes por ano.

2) A rastreio do estado nutricional em doentes com DII deve incluir antropometria (peso corporal, altura corporal) e uma ferramenta de rastreio validada (por exemplo, NRS-2002* para doentes hospitalizados, MUST para outros doentes).**

(R2, grau GPP, forte consenso 94%)

***Rastreio do Risco Nutricional**

**** Ferramenta de Rastreio Universal de Desnutrição**

Comentários

O peso corporal e a altura corporal são dois parâmetros muito fáceis de determinar que são necessários para o cálculo do índice de massa corporal (IMC). O IMC é a base para a NRS-2002 e MUST. Ambas as ferramentas são geralmente reconhecidas e amplamente recomendadas [13-17].

3) Se o rastreio revelar excesso de peso (IMC 25 - 30 kg/m²), deve ser realizada uma avaliação da circunferência da cintura e esteatose hepática. Se o rastreio revelar obesidade (IMC > 30 kg/m²) ou excesso de peso mais circunferência da

cintura aumentada, uma avaliação para doenças relacionadas com obesidade, incluindo resistência à insulina e inflamação de baixo grau, deve ser realizada.

(R3, grau GPP, forte consenso 100%)

Comentários

O aumento da incidência e prevalência da obesidade em todo o mundo causa aumentos na sua prevalência também em doentes com DII, atingindo aproximadamente um terço tanto na DC quanto na UC [18-21]. O ganho de gordura também pode se desenvolver ao longo do tempo em doentes com DII, devido a múltiplas causas associadas com a fisiopatologia, bem como ao tratamento da doença subjacente. A perda de massa muscular pode ainda desenvolver-se devido à má ingestão alimentar, aumento das taxas de renovação proteica e perda de nutrientes durante as fases da doença ativa ou do efeito de tratamentos da doença. Os corticosteroides utilizados para o tratamento da DII podem causar deposição seletiva de gordura visceral [22], bem como um aumento da perda líquida de proteínas em crianças e adultos [23, 24]. Com base nas observações acima, a associação entre obesidade e DII pode estar ainda relacionada ao alto risco de obesidade sarcopénica, ou seja, a associação de excesso de massa gorda e baixa massa e função muscular esquelética [25-27], como de fato indicado por alguns relatórios disponíveis [28].

Em indivíduos com excesso de peso, é recomendada uma avaliação do risco metabólico, que deve incluir a medição da circunferência da cintura e esteatose hepática por ultrassonografia ou scores validados [29, 30]. Além disso, a resistência à insulina pode ser estimada pelo índice HOMA e a inflamação de baixo grau pela medição da proteína C reativa no soro. Em indivíduos com obesidade, a avaliação da presença e impacto de doenças relacionadas com a obesidade (diabetes, hipertensão, dislipidemia; doenças cardiovasculares, respiratórias e articulares; NAFLD, perturbações do sono, etc.) é obrigatório [29, 30].

4) Doentes com DII e obesidade devem ser submetidos a um procedimento apropriado para verificar se há sarcopenia/obesidade sarcopénica.

(R5, grau GPP, forte consenso 91%)

Comentários

A importância da sarcopenia na obesidade e sua relevância para o prognóstico e qualidade de vida é cada vez mais reconhecida. O seu diagnóstico analisa a massa muscular (como parte de uma análise de composição corporal) e a função muscular (usando testes de função adequados) obrigatória inicialmente e também durante a doença [26, 31]. A ESPEN e a EASO lançaram uma iniciativa para chegar a um consenso de peritos sobre uma definição e critérios de diagnóstico para a obesidade sarcopénica [32]. Posteriormente, o diagnóstico de obesidade sarcopénica deve ser considerado em indivíduos de risco se a função muscular esquelética estiver comprometida ou a massa muscular esquelética estiver reduzida. O rastreio deve fazer parte da rotina clínica. Se positivo, a função muscular e a massa devem ser avaliadas. Como parâmetros funcionais dos músculos esqueléticos, recomendamos medir a força muscular da mão ou a força extensora do joelho ou realizar o teste cadeira-pé como um teste de 5 vezes sentado-pé ou teste de 30 segundos cadeira-pé [32]. Quando os parâmetros funcionais patológicos do músculo esquelético são detetados, o processo diagnóstico continua com a avaliação da composição corporal. A absorciometria de raios X de dupla energia (DXA) e a análise de

impedância bioelétrica (BIA) podem ser recomendadas como métodos apropriados para medir a composição corporal em doentes com excesso de peso ou obesidade, e outros métodos, como tomografia computadorizada (TC), dependendo da experiência e disponibilidade [32].

A sarcopenia é comum na população com DII e pode prever a necessidade de intervenção cirúrgica. A sarcopenia correlaciona-se com as principais complicações pós-operatórias [33].

5) Doentes com obesidade e DII supostamente tratados com biológicos podem ser submetidos a terapia de perda de peso, para otimizar a resposta ao tratamento.

(R7, grau GPP, forte consenso 100%)

Comentários

Doentes com DII e obesidade têm muitas vezes respostas inferiores à terapia biológica que está relacionada com a farmacocinética alterada e inflamação crónica de baixo grau mediada pela obesidade [34]. Portanto, a avaliação nutricional é um dos pontos-chave da gestão de doentes com DII. O excesso de peso e a obesidade na DII são reconhecidos como um fator de risco associado ao aumento da depuração de drogas, levando a meias-vidas mais curtas e baixas concentrações de drogas [35]. A explicação mecanicista desta situação pode ser baseada na absorção prejudicada de compostos ativos administrados por via subcutânea, proteólise rápida e um fenómeno de "fator de necrose tumoral (TNF)" com estado inflamatório causado pela obesidade. Embora nem todos os estudos sejam equívocos, são defendidas tendências para uma monitorização mais próxima do peso corporal, da composição corporal e da perda de peso como terapia adjuvante para uma administração mais bem-sucedida de produtos biológicos [34].

Recomendam-se as técnicas habituais de rastreio e avaliação nutricional. Para mais pormenores, ver comentários nas recomendações 1-3.

A terapia de perda de peso deve consistir em gordura, mas não redução muscular e deve seguir cuidadosamente as recomendações gerais para a terapia da obesidade.

6) Se o rastreio revelar desnutrição ou risco de desnutrição, uma avaliação nutricional mais detalhada, por exemplo, de acordo com os critérios GLIM*, deve ser realizada que inclua o diagnóstico de sarcopenia.

(R4, grau GPP, forte consenso 97%)

***Iniciativa de Liderança Global sobre Desnutrição**

Comentários

Os critérios GLIM requerem para o diagnóstico de desnutrição pelo menos um critério fenotípico e um critério etiológico [36]. Os critérios fenotípicos são definidos como perda de peso (> 5% nos últimos seis meses ou > 10% após este período), um IMC baixo (< 20 kg/m² para caucasianos, < 22 kg/m² para pessoas com mais de 70 anos, 1,5 kg/m² a menos para asiáticos) e massa muscular reduzida (idealmente avaliada pela DXA, alternativamente pela BIA). Os critérios etiológicos compreendem uma ingestão reduzida de alimentos (diagramas de placas, ou diário alimentar de 7 dias) ou má assimilação (≤ 50% das necessidades energéticas por mais de uma semana ou qualquer redução por mais de duas semanas ou qualquer condição gastrointestinal crónica que prejudique a

assimilação ou absorção de alimentos), ou inflamação causada por uma doença/lesão aguda ou uma doença crónica [36].

Além dos critérios GLIM, a avaliação nutricional pode incluir antropometria adicional (circunferência da cintura, circunferência do antebraço ou gêmeo, prega cutânea tricipital), testes funcionais (força de preensão manual) e, talvez, exames laboratoriais (albumina, glicemia de jejum, triglicerídeos).

A sarcopenia é um problema particular porque é comum em doentes com excesso de peso e obesidade e pode prever a necessidade de cirurgia [28]. Uma vez que a diminuição da massa muscular foi relatada em 60% dos adultos com DC em comparação com indivíduos saudáveis [25, 37], a obesidade sarcopénica é outra característica da alteração do fenótipo de doentes com DII que pode afetar a resposta ao tratamento e deve ser avaliada adequadamente.

7) Os doentes com DII devem ser verificados regularmente quanto a deficiências de micronutrientes (no momento do diagnóstico e, posteriormente, pelo menos uma vez por ano ou se ocorrerem sinais clínicos de deficiências).

(R6, grau GPP, forte consenso 100%)

Comentários

Os doentes com DII são vulneráveis a défices de micronutrientes devido ao resultado do aumento das perdas gastrintestinais de nutrientes, da redução da ingestão oral ou do aumento das necessidades nutricionais. Nos momentos em que o apoio nutricional é oferecido, então suplementos multivitamínicos e micronutrientes também devem ser oferecidos para garantir uma ingestão nutricional adequadamente equilibrada.

As deficiências de micronutrientes mais comuns na DII devido à ingestão alimentar inadequada são ferro, cálcio, magnésio, vitamina B9, vitamina D e vitamina K [38], ver também a guideline de micronutrientes ESPEN [39].

Ao interpretar os resultados sanguíneos de micronutrientes e oligoelementos, é importante considerar que muitos valores séricos, ou marcadores de estado, são reagentes de fase aguda positivos ou negativos. Os níveis séricos aumentam ou diminuem, como parte da resposta inflamatória, por exemplo, a ferritina e o cobre aumentam, mas o folato, o selénio e o zinco diminuem na inflamação [40].

Um aconselhamento dietético dedicado ou um suplemento multivitamínico diário podem corrigir a maioria das deficiências, mas não são garantia de adequação, mesmo a longo prazo: ferro, zinco e vitamina D provavelmente exigirão regimes de reposição específicos [41]. A baixa adesão, particularmente em adolescentes, é comum com suplementos multivitamínicos e a educação do doente sobre a lógica por trás de seu uso é importante [42].

Pesquisas recentes têm-se concentrado na vitamina D; ele e seu recetor podem ter algumas propriedades imunomoduladoras, o que destaca ainda mais a necessidade de atenção específica ao estado de micronutrientes em doentes com DII.

8) A densidade mineral óssea deve ser avaliada em doentes com DII no momento do diagnóstico e em doentes de risco (doença crónica ativa, tratamento com corticosteroides ou osteopenia prévia) a cada um a dois anos.

(R8, grau 0, forte consenso 100%)

Comentários

A densidade mineral óssea deve ser avaliada em doentes com DII usando DXA, o que permite a medição direta e não invasiva da massa óssea, massa livre de gordura e massa gorda. Distúrbios na composição corporal em doentes com DII podem ser medidos com precisão usando o método gold standard acima mencionado [43]. A densidade mineral óssea reduzida descrita como osteopenia ou osteoporose é uma das complicações mais comuns da DII, encontrada em 20% a 50% dos doentes [43]. A baixa densidade mineral óssea descrita como osteopenia ou osteoporose é uma das complicações mais comuns que se correlaciona com o aumento do risco de fratura em doentes com DII [44]. A alta prevalência de obesidade, DII e hipovitaminose D são fenômenos paralelos e sobrepostos. Baixos níveis séricos de vitamina D são características tanto da obesidade quanto da DII, bem como da obesidade sarcopénica [45]. A etiopatogenia da deficiência de vitamina D é multifatorial em doentes com DII e desenvolve-se como resultado de má absorção, inflamação, baixa ingestão alimentar, baixa exposição solar e corticoterapia [43, 46]. Em doentes com obesidade, a vitamina D está a ser sequestrada no tecido adiposo, portanto, baixos níveis séricos de vitamina D 25-OH são frequentemente medidos [46]. Além disso, a obesidade é caracterizada por mecanismos patogénicos pró-inflamatórios e disbiose que também estão ligados a alterações ósseas na população com DII [47].

O rastreio e a profilaxia adequados das alterações ósseas em doentes com DII e obesidade são, portanto, ainda mais importantes em comparação com doentes com DII, mas sem obesidade, e devem ser feitos rotineiramente.

9) A rastreio do estado nutricional e, se indicado, a avaliação nutricional, devem ser realizadas em doentes com DII e obesidade antes da cirurgia intestinal para identificar a necessidade de terapia nutricional perioperatória.

(R9, grau GPP, forte consenso 100%)

Comentários

Embora exista consenso de que os doentes submetidos com a cirurgia devem ser rastreados antes e após a cirurgia, e devem receber terapia nutricional sempre que indicado, até o momento, não há evidências disponíveis para a recomendação de uma ferramenta de rastreio específica e as medidas de avaliação neste contexto. A guideline ESPEN: Nutrição clínica na doença inflamatória intestinal afirma: "Os doentes com DII estão em risco e, portanto, devem ser rastreados para desnutrição no momento do diagnóstico e, posteriormente, regularmente. CPE – forte consenso (96% de concordância). Doentes com obesidade podem ter défices encobertos de massa magra que podem ser desmascarados por ferramentas como medições da espessura das pregas cutâneas. [6].

O grupo de trabalho ECCO dos nutricionistas recomenda a Mini Avaliação Nutricional (MNA) para doentes cirúrgicos, o que está de acordo com um estudo recente sobre a avaliação de doentes com DII em remissão clínica [48, 49].

A NRS-2002 foi bem validada para doentes cirúrgicos em geral e é recomendada pela Guideline ESPEN: Nutrição Clínica em Cirurgia [17, 50, 51]. O MUST é uma alternativa para a NRS-2002. A MNA pode ser a ferramenta de rastreio mais adequada para doentes idosos com DII [52]. GLIM é recomendado para avaliação (ver também recomendações 2 e 6).

10) Em doentes antes da cirurgia eletiva, a composição corporal pode ser realizada por meios validados como BIA, DXA ou TC.

(R11, grau 0, forte consenso, 94%)

Comentários

Foi demonstrado que a BIA deteta alterações na composição corporal [53] e foi recentemente recomendada como um indicador da gravidade da doença hepática [54].

Ao interpretar os resultados do BIA, que não avalia diretamente a composição corporal, o estado de hidratação deve ser levado em consideração. Se o estado de hidratação estiver comprometido, o ângulo de fase pode permitir definir o risco nutricional e clínico.

A composição corporal derivada da TC está bem estabelecida para a medição do tecido adiposo visceral e da área do músculo esquelético na secção transversa de L3 em doentes com cancro e pode ser usada também para doentes com DII e obesidade, especialmente se realizada por outros motivos, como estadiamento da DII [55, 56].

Se não houver BIA nem TC disponíveis, a antropometria clássica (espessura das pregas cutâneas, circunferência do braço) ou a força de preensão manual devem ser realizadas.

11) No pós-operatório, o estado nutricional deve ser monitorizado.

(R10, grau GPP, forte consenso 94%)

Comentários

A Guideline ESPEN: Nutrição Clínica em Cirurgia afirma: "Recomenda-se avaliar o estado nutricional antes e após a grande cirurgia (GPP)" [17]. Os intervalos de tempo devem ser individualizados e relacionados com a terapia nutricional após a alta. Os critérios GLIM são úteis para a avaliação da desnutrição e sarcopenia (ver também recomendações 4 e 6).

3.2 Tratamento (Fig. 3)

12) Doentes com DII e obesidade devem ser encorajados a perder peso corporal durante a fase de remissão para melhorar o curso da doença, reduzir comorbilidades relacionadas com a obesidade e melhorar a resposta à terapia com biológicos.

(R12, grau B, forte consenso, 100%)

Comentários

Vários estudos mostraram evidências de que a obesidade está associada ao aumento da morbilidade, gravidade da doença, menores taxas de remissão endoscópica, risco de hospitalização, falha do tratamento e complicações mais frequentes, como formação de fístula perianal [57] [58-62]. Em contraste, outros estudos mostraram que um IMC elevado pode ter um efeito favorável no prognóstico da DII [18, 63]. Esta discrepância pode dever-se à forma de avaliar a obesidade, utilizando apenas o IMC ou incluindo métodos para medir a obesidade visceral. No último caso, estudos usando a obesidade visceral como medida de obesidade mostraram mais consistentemente um risco aumentado de complicações relacionadas com a DII e piores resultados cirúrgicos [64-66].

Além disso, a perda de peso após cirurgia bariátrica em doentes com DII provou ser benéfica na maioria dos casos revisados em duas revisões sistemáticas [67, 68].

Doentes com DII e obesidade podem ser menos responsivos ao tratamento médico, especialmente aos medicamentos anti-TNF, devido à depuração elevada e semi-vida mais baixa, se a dosagem não for adaptada ao peso [69]. Em um estudo de coorte, a miopenia foi associada à não resposta à terapia anti-TNF (obesidade sarcopénica) [70]. No entanto, não existe um estudo de intervenção prospetivo que investigue o efeito da perda de peso no curso da DII e no sucesso da terapia com biológicos. Além disso, a taxa de escalonamento da dose de adalimumab aumenta com o IMC mais elevado na DC [71]. Além disso, a obesidade pode afetar negativamente terapias ajustadas ao peso e de dose fixa com produtos biológicos [34].

Em relação aos detalhes da terapia da obesidade (redução da massa gorda enquanto preservação da massa muscular) referimo-nos às atuais guidelines nacionais e internacionais de obesidade.

13) A terapia da obesidade para doentes com DII pode seguir uma abordagem gradual semelhante aos doentes sem DII, começando com uma intervenção de dieta e estilo de vida, mas também incluindo medicamentos antiobesidade ou cirurgia bariátrica, se necessário.

(R14, grau 0, forte consenso 97%)

Comentários

A desvantagem da obesidade na população em geral é bem conhecida. Em relação à doença gastrointestinal, há pontos adicionais a serem levados em conta.

Em doentes com DII, a obesidade pode estar associada a um curso mais complicado, uma doença menos responsiva ao tratamento com biológicos e uma tendência a complicações pós-cirúrgicas. Pode-se especular que o tratamento da obesidade poderia resultar em melhor resultado, mas isso não foi comprovado [35, 72].

Tratamento: Há uma escassez de estudos especificamente abordando questões de perda de peso nos grupos de doentes com doença gastrointestinal.

Estilo de vida e intervenções dietéticas: Em geral, as intervenções no estilo de vida e na dieta apresentam um baixo risco de eventos adversos, especialmente quando realizadas sob orientação profissional supervisionada. A adesão é geralmente limitada, necessitando de medidas adicionais. No que diz respeito especificamente aos doentes com doenças gastrointestinais, há falta de evidências. Um estudo incluiu doentes com DII e prescreveu a Dieta Mediterrânica. Houve melhoria no peso, circunferência da cintura e esteatose [73]. Não existem dados sobre os efeitos da ingestão calórica global ou da perda de peso supervisionada na dieta nos resultados em doentes com DII.

Medicamentos antiobesidade: ver recomendação 14.

Cirurgia bariátrica: ver recomendação 15.

14) Os medicamentos antiobesidade podem ser usados em doentes com DII de acordo com suas indicações, exceto o orlistato. O orlistato deve ser evitado em doentes com DII devido ao mecanismo de ação e aos efeitos secundários frequentes.

(R15, grau 0, forte consenso 91%)

Comentários

A terapia com medicamentos antiobesidade é atualmente recomendada para doentes com $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ou $\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ com uma doença relacionada com a obesidade (por exemplo, hipertensão, diabetes tipo 2, apneia do sono) [30]. O uso de medicamentos antiobesidade ainda é limitado por questões de reembolso em vários países.

Nenhuma indicação a favor de um medicamento antiobesidade específico pode ser formulada para doentes com DII devido à falta de ensaios clínicos randomizados e controlados (RCTs).

Orlistato. Os sintomas gastrintestinais são os acontecimentos adversos mais frequentemente observados associados com a utilização de Orlistato em ensaios clínicos randomizados e controlados (RCTs) e são principalmente uma manifestação do mecanismo de ação. Orlistato é contraindicado em doentes com síndrome de malabsorção crónica. Estas considerações desencorajam a utilização de Orlistato em doentes com DII ou SII.

Liraglutido. Dados experimentais iniciais em animais sugerem que os agonistas do recetor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1) podem afetar positivamente a homeostase e a atividade imunológica no intestino [74, 75] e modular a sensação visceral alterada na SII [76].

naltrexona/bupropiom. Não existem dados disponíveis para a associação de naltrexona/bupropiom. A naltrexona isoladamente demonstrou reduzir a atividade da doença e melhorar os resultados endoscópicos em dois pequenos estudos não controlados realizados em 47 doentes adultos com DII [77]. O início da naltrexona em doentes com DII é seguido por uma dispensa reduzida de outros medicamentos considerados essenciais no tratamento da DII num registo populacional [78].

Lorcaserina. Não existem dados disponíveis para a lorcaserina. Não foram levantadas quaisquer preocupações em matéria de segurança.

Fentermine/Topiramato. Não há dados disponíveis para Fentermine ou a combinação Fentermine / Topiramato.

15) Em doentes com DII e $\text{IMC} > 40 \text{ kg/m}^2$ ou $>, 35 \text{ kg/m}^2$ com comorbilidades relacionadas com a obesidade e tentativas anteriores fracassadas de perda de peso podem ser oferecidas cirurgia bariátrica, preferencialmente considerando procedimentos não malabsortivos que não envolvam o intestino delgado.

(R16, grau 0, forte consenso 100%)

Comentários

Embora associada a um risco ligeiramente aumentado de complicações, a perda de peso sustentada induzida pela cirurgia bariátrica reduzirá a inflamação e, assim, melhorará a gravidade da DII, além de resolver ou melhorar as comorbilidades [68, 79-81]. Não foram encontrados RCTs ou estudos prospetivos que comparassem os diferentes procedimentos bariátricos em doentes com DII (ou seja, DC e CU). Devido à recomendação de cirurgias poupadoras do intestino delgado [82], parece mais seguro realizar gastrectomia vertical (GE) em doentes com DC. Em doentes com colite ulcerosa, também parece recomendada a realização de um GE. A realização de um bypass gástrico em Y-de-Roux (RYGB) em doentes com colite ulcerosa provavelmente causará não apenas dificuldades técnicas para

futuras cirurgias (ou seja, anastomose bolsa-anal), mas também aumentará a frequência intestinal devido à coloproctectomia.

Embora não confirmado em estudos randomizados, a GE é considerada superior à RYGB na DII por envolver apenas o estômago, o que pode diminuir o risco de supercrescimento bacteriano do intestino delgado [83-85]. Evitar alterações anatômicas no intestino delgado pode reduzir ainda mais o risco de complicações como estenoses, abscessos e fístulas e simplificar a possível futura cirurgia relacionada com a DII.

O uso de balão intragástrico em doentes com DII tem sido avaliado em pequenas séries, mas a falta de efeitos a longo prazo na perda de peso, bem como relatos de complicações, limitaram o seu uso [86]. Não há dados de alta qualidade sobre os resultados após outros procedimentos endoscópicos para obesidade em doentes com DII.

16) Em doentes com DII e excesso de peso/obesidade, a necessidade energética pode ser avaliada na ausência de calorimetria indireta usando fórmula validada e correções (com base no "peso corporal ajustado").

(R17, grau GPP, forte consenso 100%)

Comentários

Em geral, as necessidades energéticas dos doentes com DII são semelhantes às da população saudável [6]. Para mais detalhes, ver a guideline ESPEN: Nutrição clínica na doença inflamatória intestinal [5, 6]. A calorimetria indireta é o meio preferível para determinar o gasto energético em repouso. Se não estiverem disponíveis, podem ser utilizadas fórmulas validadas. Uma fórmula bem estabelecida para avaliar a necessidade de energia é, por exemplo, a fórmula de Harris-Benedict, ou a fórmula de 25 kcal/kg de peso corporal (muitas vezes chamada de "peso corporal de referência"), se a calorimetria indireta não estiver disponível, que é considerada um padrão acordado para a avaliação individual da necessidade de energia.

O peso corporal de referência é geralmente definido como o peso corporal com um IMC > 25 kg/m² [16]. No entanto, o cálculo das necessidades energéticas com base no peso corporal de referência em vez do peso corporal real subestima as necessidades dos indivíduos com obesidade, uma vez que o tecido adiposo também utiliza alguma energia (4,5 kcal/kg/d), embora menos do que o tecido muscular (13 kcal/kg/d) [87]. A proporção de músculo dentro do excesso de peso de um indivíduo com obesidade pode ser de aproximadamente 10%. Uma abordagem pragmática consiste, por conseguinte, em acrescentar um terço (33%) do excesso de peso (peso corporal real – peso corporal de referência) ao peso corporal de referência para todos os cálculos das necessidades energéticas [16]. O peso corporal resultante é denominado "peso corporal ajustado" (PAC) de acordo com a fórmula $PAC = \text{peso corporal de referência} + (0,33 * (\text{peso corporal real} - \text{peso corporal de referência}))$.

17) A ingestão de proteínas deve ser aumentada em doentes com DII com doença ativa e obesidade para 1,2 - 1,5 g/kg de peso corporal ajustado/d em adultos.

As necessidades proteicas na remissão geralmente não são elevadas e a administração também em doentes com DII com obesidade deve ser semelhante (0,8 - 1 g/kg de peso corporal ajustado/d em adultos) à recomendada para a população geral, a menos que haja sarcopenia ou desnutrição.

Também em remissão, a ingestão de proteínas pode estar aumentada (1,2 - 1,5 g/kg de peso corporal ajustado/d) em doentes com DII com obesidade e sarcopenia ou com alto risco de desnutrição após a rastreio e avaliação da desnutrição.

(R18, grau GPP, consenso 90%)

Observações

Em vários estudos, o fornecimento global de nutrientes por via oral, entérico ou parentérica, quando apropriado [5, 6, 88-91], limita o catabolismo proteico na DII. Na presença de hipercatabolismo durante exacerbações ativas de DII, recomendações de alta proteína foram propostas com 1,2-1,5 g/kg de peso corporal/d [5, 6, 92, 93]. Por outro lado, não foram notificadas provas sólidas de necessidades proteicas aumentadas para a DII em remissão [5, 6] e foi recomendada proteína de 1 g/kg/d nestas condições [5, 6]. Na ausência de estudos que investiguem especificamente os potenciais requisitos diferenciais para doentes com excesso de peso ou obesidade, as recomendações acima são propostas para serem estendidas a indivíduos com DII e excesso de peso ou obesidade. A menos que esteja disponível uma medição precisa da massa muscular esquelética ou da massa corporal magra utilizando técnicas apropriadas como a DXA, o PAC (ver recomendação 16) pode representar um valor de referência aceitável, embora inevitavelmente aproximado, para calcular as necessidades totais de proteínas, tendo em conta os componentes metabolicamente ativos do excesso de peso corporal [16]. As provisões proteicas devem ser provavelmente maiores (1,2 - 1,5 g/kg PAC/d) na presença de sarcopenia e/ou desnutrição. No entanto, os dados não são conclusivos. Uma meta-análise de Hsu et al. [94] mostraram que a intervenção nutricional, especialmente uma dieta rica em proteínas de baixa caloria, não afetou a massa muscular e a força de preensão. Finalmente, programas de perda de peso para indivíduos com DII e obesidade devem ser evitados durante as fases ativas da doença. Durante a remissão, os programas de perda de peso devem incluir um fornecimento mínimo de proteína de 1 g/kg PAC/d. Ver também a guideline ESPEN: Nutrição clínica na doença inflamatória intestinal [5, 6].

18) Em doentes com DII e obesidade que recebem ou receberam tratamento com esteroides, o cálcio sérico e a vitamina D 25-(OH) devem ser monitorizados e suplementados, se necessário, para evitar a baixa densidade mineral óssea.

(R19, grau B, forte consenso 100%)

Comentários

Esta recomendação é uma versão modificada da recomendação 11 da guideline ESPEN: Nutrição clínica na doença inflamatória intestinal [6]. O corticosteroide é um agente importante no tratamento da DII com seus prós e contras. A osteoporose é comum na DII com um intervalo de 18% a 42% [95, 96]. Além disso, o uso de corticosteroides é um fator de risco para osteoporose na DII [97]. A deficiência de vitamina D contribui para a baixa densidade mineral óssea e é vista como comum em doentes com DII [98, 99]. Um nível baixo de cálcio sérico estimula a secreção de paratormona, o que leva à libertação de cálcio do osso para o soro e acaba na diminuição da densidade mineral óssea [100]. Os doentes com DII têm níveis mais baixos de cálcio e fósforo quando comparados com uma população saudável [101]. Embora a obesidade esteja negativamente correlacionada com a osteoporose em adultos [102], a reposição adequada de vitamina D e cálcio é necessária para doentes com DII e obesidade que recebem corticoterapia.

O ganho de peso é outro efeito colateral do tratamento com corticosteroides também em doentes com obesidade [103]. A perda de peso voluntária deve ser preferida em um curso estável da doença em doentes com DII e obesidade [6]. Os corticosteroides são usados principalmente na indução da remissão na doença grave. Portanto, uma dieta rigorosa de redução de peso não é uma opção favorável em doentes com obesidade e DII grave.

Normalmente, a suplementação oral de cálcio e vitamina D deve ser apropriada.

19) Doentes com DII e obesidade que necessitem de cirurgia eletiva de DII devem ser aconselhados a reduzir o peso corporal no pré-operatório.

(R13, grau A, forte consenso 97%)

Comentários

Em uma meta-análise, a obesidade foi associada a resultados significativamente piores após cirurgia específica para DII, incluindo tempos operatórios mais longos, maior perda de sangue, maior tempo de permanência, maiores taxas de infecção da ferida e maiores taxas de complicações pós-operatórias totais [104].

Em relação aos detalhes da terapia da obesidade (redução da massa gorda enquanto preservação da massa muscular) referimo-nos às atuais guidelines nacionais e internacionais de obesidade.

4 Síndrome do intestino irritável (Fig. 4)

4.1 Rastreio e Avaliação

20) Os doentes com SII devem ser rastreados quanto ao estado nutricional (desnutrição, sarcopenia, excesso de peso, obesidade) no momento do diagnóstico e, posteriormente, regularmente (pelo menos uma vez por ano).

(R20, grau GPP, forte consenso 97%)

Comentários

A inadequação nutricional é frequentemente observada em doentes com SII após dietas restritivas. As pessoas com SII são suscetíveis de seguir dietas restritivas, como a dieta fermentável oligo-, di-, monossacarídeos e polióis (FODMAP) ou uma dieta sem glúten, sem orientação de um nutricionista. Em uma pesquisa no Reino Unido em uma coorte com SII, 42% dos doentes acreditavam que tinham sensibilidade ao glúten e 12% estão seguindo uma dieta sem glúten [105]. Uma dieta sem glúten pode levar a ingestões comprometidas de fibras, cálcio, ferro, zinco e folato [106]. Seguir uma dieta baixa em FODMAPs pode levar à ingestão inadequada de hidratos de carbono, fibras, ferro, vitaminas do complexo B e cálcio [107]. Para garantir uma ingestão adequada de nutrientes, é desejável aconselhamento por um nutricionista [108].

O rastreio deve consistir, pelo menos, em documentação do IMC, história de peso, apetite e ingestão nutricional. Em caso de suspeita de malnutrição, podem ser utilizados instrumentos de rastreio validados, como o MUST (ver recomendação 2). Outras ferramentas, por exemplo, para a avaliação da sarcopenia, podem ser implementadas numa base individual.

Guidelines recentes do ESPEN [109] afirmam que, na prática clínica, a DXA pode ser o instrumento mais preciso para medir a composição corporal em indivíduos com obesidade, mas a BIA ou a tomografia computadorizada também podem ser usadas. Em um grande estudo populacional, a obesidade (alto índice de massa gorda) e a baixa massa muscular (baixo índice de massa livre de gordura) medidas pela BIA foram associadas a um maior tempo de internamento hospitalar em comparação com um índice de massa gorda normal ou índice de massa livre de gordura [110]. Sarcopenia pode ocorrer em doentes com SII com e sem obesidade, mas a prevalência não é clara no momento.

Para mais informações, ver comentário na recomendação 2.

4.2 Tratamento

21) Doentes com SII e obesidade devem ser encorajados a perder peso para melhorar os sintomas clínicos, principalmente pela modificação do estilo de vida, incluindo regime alimentar e aumento da atividade física.

(R21, grau B, forte consenso 100%)

Doentes com excesso de peso com SII podem ser encorajados a perder peso para melhorar os sintomas clínicos, por modificação do estilo de vida, incluindo regime alimentar e aumento da atividade física.

(R21, grau 0, forte consenso 100%)

Comentários

Uma maior prevalência de SII, caracterizada por desconforto ou dor abdominal, associada a hábitos intestinais alterados, tem sido relatada em indivíduos com obesidade em comparação com indivíduos com peso normal [111]. Em um estudo transversal, Lee et al., mostraram que a obesidade visceral medida pelo tecido adiposo visceral estava associada à SII [112]. No entanto, devido à escassez de evidências sobre esta associação, ainda não se sabe se é a obesidade que predispõe ao aumento do risco de desenvolver SII ou vice-versa. Os mecanismos subjacentes podem estar relacionados a um estilo de vida sedentário, padrão alimentar, alteração dos níveis de hormônios anorexígenos, distúrbios psicológicos, alterações na microbiota intestinal e inflamação crônica.

Um estudo prospectivo recente em indivíduos com obesidade submetidos a um programa de perda de peso de 6 meses com uma dieta hipocalórica mostrou que aqueles que sofrem de SII experimentaram uma melhoria clinicamente significativa nos sintomas da SII após a dieta, medida pelo Sistema de Pontuação de Gravidade da Síndrome do Intestino Irritável (SII-SSS) e pela Escala de Avaliação de Sintomas Gastrointestinais - Síndrome do Intestino Irritável (GSRS-SII) [113].

Uma análise retrospectiva mostrou que os sintomas da SII em doentes com obesidade mórbida melhoraram após cirurgia de redução de peso por RYGB laparoscópico [114]. No entanto, as evidências são inconsistentes e é muito cedo para recomendar cirurgia bariátrica para melhoria dos sintomas em doentes com SII e obesidade.

22) A terapia da obesidade para doentes com SII pode seguir uma abordagem gradual, semelhante a doentes sem doença gastrointestinal, com foco em uma dieta e intervenção no estilo de vida.

(R22, grau 0, forte consenso 100%)

Comentários

A prevalência de SII em indivíduos com obesidade variou de 11,6% a 24%, dependendo da população do estudo [115, 116].

Uma publicação recente descreve o sucesso das modificações no estilo de vida em 88 doentes com SII [113]. A perda de peso foi registada num grupo de 63 doentes com SII que aderiram ao tratamento da SII com a dieta FODMAP [117]. Foi notada uma melhoria dos sintomas da SII juntamente com a perda de peso. Não se sabe qual dos dois fatores – composição da dieta e/ou perda de peso é responsável pela melhoria. Uma questão de segurança surge se esta perda de peso decorre no desenvolvimento de deficiências nutricionais e efeito desfavorável na composição corporal.

Sintomas semelhantes aos da SII, como dor abdominal, flatulência e diarreia, desenvolvem-se frequentemente após a cirurgia bariátrica. A SII é um sintoma comum da cirurgia pré-bariátrica, com um terço dos doentes sofrendo de queixas semelhantes à SII [118]. Em um estudo, 26% dos doentes, dois anos após a cirurgia, apresentaram sintomas semelhantes aos da SII. A SII pré-cirúrgica foi encontrada entre os preditores pré-operatórios independentes de sintomas semelhantes à SII na visita de acompanhamento de 2 anos. A qualidade de vida foi menor para doentes com sintomas semelhantes à SII do que para doentes sem sintomas semelhantes aos da SII [119]. Ao considerar um doente com SII para uma cirurgia bariátrica, deve-se levar em consideração que os sintomas da SII podem piorar.

Em relação aos detalhes da terapia da obesidade (redução da massa gorda enquanto preservação da massa muscular) referimo-nos às atuais Guidelines nacionais e internacionais de obesidade.

23) Os medicamentos antiobesidade podem ser usados em doentes com SII de acordo com suas indicações, no entanto, efeitos colaterais gastrintestinais e potenciais interações com outros tratamentos atuais devem ser considerados.

(R23, grau GPP, forte consenso 100%)

Comentários

Nenhuma indicação a favor de um medicamento antiobesidade específico pode ser formulada para doentes com SII. Não há RCTs em doentes com SII disponíveis para qualquer um dos medicamentos antiobesidade. Recomendações fracas só poderiam ser formuladas com base no mecanismo de ação, questões de segurança e alguns pequenos estudos descontrolados. Uma vez que alguns dos efeitos colaterais dos medicamentos anti-obesidade, especificamente Orlistato, mas também análogos GLP-1, são gastrintestinais, pode-se especular que os doentes com IBS experimentarão agravamento de seus sintomas.

Mais pormenores: Ver recomendação 14.

24) Doentes com SII e IMC > 40 kg/m² ou > 35 kg/m² com comorbilidades relacionadas com a obesidade podem ser submetidos com a cirurgia bariátrica, desde que tentativas sérias de perda de peso com métodos não cirúrgicos tenham sido feitas.

(R25, grau GPP, forte consenso 100%)

Comentários

A SII é relatada como sendo mais prevalente na obesidade [118]. Existem dados escassos e conflitantes na literatura quanto ao efeito nos sintomas da SII após cirurgia bariátrica [114, 119], mas a eficácia em termos de perda de peso e resolução de comorbilidades, bem como riscos, não tem sido relatada para diferir entre os doentes sem SII. Por outro lado, deve considerar-se que a cirurgia bariátrica pode induzir ou aumentar os sintomas da SII (ver recomendação 22).

Doentes com SII e excesso de peso ou obesidade devem ser encorajados a perder peso com medidas conservadoras, pois este é sempre um pré-requisito a ser considerado para a cirurgia bariátrica. No entanto, se os objetivos não puderem ser alcançados por esta abordagem, e se a obesidade for pronunciada (grau III) ou acompanhada de comorbilidades relacionadas com a obesidade (grau II), a cirurgia bariátrica pode ser oferecida [114]. Devido aos dados limitados disponíveis para doentes com SII, esta recomendação foi classificada como um ponto de boas práticas (GPP).

25) Probióticos selecionados podem ser recomendados para alcançar o alívio dos sintomas em doentes com SII e excesso de peso e obesidade.

(R24, grau 0, forte consenso 93%)

Comentários

Um grande número de estudos e várias meta-análises investigaram o efeito de diferentes probióticos e suas combinações nos sintomas da SII, incluindo dor e desconforto, distensão abdominal, flatulência e scores globais de sintomas [120-122]. Probióticos administrados incluíram *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, e *Streptococcus* cepas [122]. A interpretação dos resultados do estudo é dificultada por limitações relevantes, tais como grande variabilidade na dose de tratamento, duração, combinação de estirpes e elevado risco de enviesamento em alguns estudos [120, 122]. No entanto, probióticos selecionados têm sido recomendados para doentes com SII em um grau de recomendação B [123], e esta recomendação pode ser extrapolada para doentes com SII com obesidade no grau 0 por causa da extrapolação. Para o escopo desta guideline, deve-se ressaltar que nenhum estudo abordou diretamente o tratamento da microbiota em doentes com SII e excesso de peso ou obesidade. Alguns estudos incluíram doentes com excesso de peso ou obesidade sem análises de subgrupos relatadas [124-127]. No entanto, não há evidência para a exclusão de doentes com excesso de peso ou obesidade dos benefícios relatados de tratamentos probióticos selecionados.

Prebióticos e simbióticos, incluindo inulina, frutos, galacto-oligossacarídeos e oligossacarídeos, juntamente com probióticos, foram investigados em um número menor de estudos [120, 128], tornando as conclusões ainda mais difíceis sobre a eficácia geral do tratamento, bem como a superioridade de combinações específicas [129]. Estudos também investigaram o efeito do transplante de microbiota fecal nos sintomas da SII com meta-análises publicadas mostrando nenhuma evidência definitiva de eficácia [130-132].

Os tratamentos com microbiota devem ser interrompidos se não ocorrer qualquer melhoria nos três meses seguintes ao tratamento [123].

5 Doença celíaca (Fig. 5)

5.1 Rastreio e Avaliação

26) Doentes com doença celíaca devem ser rastreados quanto ao estado nutricional (desnutrição, sarcopenia, deficiência de micronutrientes, excesso de peso, obesidade) no momento do diagnóstico e, posteriormente, regularmente (pelo menos uma vez por ano).

(R26, grau GPP, forte consenso 97%)

Comentários

A doença celíaca é uma doença autoimune caracterizada por atrofia da mucosa imunomediada do intestino delgado proximal e subsequentes sintomas de má absorção, como diarreia e perda de peso [133]. Embora os doentes com doença celíaca tenham sido historicamente observados como desnutridos, apresentando baixos valores de IMC no momento do diagnóstico, hoje em dia o excesso de peso e a obesidade têm aumentado entre os doentes com doença celíaca [134-137]. Um estudo transversal mostrou que até 32% dos doentes com doença celíaca apresentavam excesso de peso ou obesidade [138]. O ganho de peso, os perfis metabólico e nutricional precisam ser avaliados durante o acompanhamento, pois alguns estudos mostram que a taxa de síndrome metabólica e a obesidade aumentam em doentes com doença celíaca um ano após o início de uma dieta sem glúten. Em uma revisão sistemática publicada por Valvano, foram analisados 14 estudos elegíveis que mostraram um aumento da frequência de NAFLD, ganho de peso e alterações do perfil lipídico, sugerindo que mudanças profundas acontecem em doentes com doença celíaca em dieta sem glúten, embora a fisiopatologia desses desarranjos seja desconhecida [136]. As características da doença celíaca do adulto - aumento da permeabilidade intestinal e crescimento excessivo do intestino delgado podem predispor à ocorrência de excesso de peso e obesidade, portanto, a microbiota deve ser considerada como um possível alvo terapêutico [139]. Portanto, doentes com doença celíaca devem ser rastreados quanto ao estado nutricional e podem se tornar candidatos a estratégias de redução de peso através da modificação do estilo de vida ou até mesmo cirurgia bariátrica. O impacto das terapias de redução de peso na doença celíaca deve ser investigado em ensaios clínicos futuros.

5.2 Tratamento

27) Em doentes com doença celíaca e excesso de peso ou obesidade, a consulta com um nutricionista registrado deve ser incentivada para criar um plano alimentar saudável que promova a perda de peso e um estilo de vida saudável no curso da doença.

(R27, grau GPP, forte consenso 100%)

Comentários

Em contraste com a apresentação celíaca "clássica" de má absorção e perda de peso, o excesso de peso e a obesidade foram descritos respectivamente em 40% e 13% dos doentes com doença celíaca, no momento do diagnóstico [140]. Além disso, uma dieta sem glúten muitas vezes resulta em ganho de peso devido à melhoria na absorção da mucosa. relataram que a percentagem de indivíduos com excesso de peso quase duplicou durante uma dieta sem glúten [141]. Este facto pode ser parcialmente atribuído ao teor hipercalórico dos alimentos sem glúten disponíveis no mercado e aos maus hábitos

alimentares induzidos por produtos comerciais sem glúten baratos e dispendiosos, substituídos por alimentos comerciais sem glúten com elevado teor de gordura [142].

28) Doentes com doença celíaca que apresentam síndrome metabólica e obesidade devem seguir uma dieta sem glúten, por exemplo, dieta Mediterrânica sem glúten, com teor energético reduzido.

(R28, grau GPP, forte consenso 100%)

Comentários

Os perfis nutricionais dos produtos alimentares sem glúten têm sido questionados nas últimas décadas, e as principais inadequações são baixo teor de proteínas e fibras alimentares, alto teor calórico, gordura, açúcar e sal [143]. Ultimamente, os produtos sem glúten são frequentemente reformulados para se tornarem mais equilibrados nutricionalmente, nomeadamente com baixo teor de açúcares simples e alto teor de fibras [142, 144]. Uma dieta sem glúten pode levar a deficiências nutricionais como fibras, vitaminas do complexo B, ferro e oligoelementos [142], embora os dados sejam conflitantes [145]. A dieta Mediterrânica provou ser um gold standard para a prevenção e terapia da síndrome metabólica, obesidade e NAFLD [146-148], e embora os dados sobre doentes com doença celíaca estejam faltando, seria sensato aconselhar doentes com doença celíaca e com problemas relacionados com a obesidade a adaptar a sua dieta sem glúten à dieta Mediterrânica.

Para cumprir uma dieta sem glúten nutricionalmente equilibrada, os doentes devem ser monitorizados regularmente por nutricionistas qualificados e a dietoterapia deve ser personalizada [141]. A dieta nutricionalmente equilibrada sem glúten deve ser rica em nutrientes, com uma elevada ingestão de alimentos naturalmente sem glúten (por exemplo, pseudo-cereais), com qualidade e rácios adequados de macronutrientes e rica em micronutrientes e fitoquímicos [142].

6 Doença do refluxo gastroesofágico (Fig. 6)

6.1 Rastreio e Avaliação

29) A rastreio do estado nutricional deve ser realizada para doentes com DRGE e excesso de peso ou obesidade, englobando medidas antropométricas básicas (peso corporal, altura corporal, índice de massa corporal, circunferência da cintura)

(R29, grau GPP, forte consenso 96%)

Comentários

A obesidade tem sido associada ao aumento dos sintomas de DRGE [149] e exposição ao ácido esofágico [150]. Estudos epidemiológicos mostram que a obesidade é um fator de risco para o desenvolvimento da DRGE devido ao aumento da pressão intra-abdominal e gradiente gastroesofágico, esvaziamento gástrico prejudicado e hérnia hiatal [151]. Complicações ligadas ao refluxo gastroesofágico de longa duração, como esofagite erosiva do esôfago de Barrett e adenocarcinoma esofágico, também estão associadas com a obesidade, especialmente com a obesidade central [152]. A terapia de doentes com DRGE e obesidade implica doses mais altas e ciclos mais longos de drogas antissecretoras, e uso concomitante de ácido ursodesoxicólico (UCDA) [151].

Portanto, para detetar os doentes com risco de obesidade e, especialmente, obesidade central, procedimentos simples como cálculo do IMC e medidas da circunferência da cintura devem ser métodos de rastreio de rotina no momento do diagnóstico, bem como durante o acompanhamento periódico.

30) A sarcopenia e a obesidade sarcopénica devem ser avaliadas, caso existam indicadores para sarcopenia, utilizando análise da composição corporal (DXA ou BIA) e dinamometria (força de prensão manual) em doentes com DRGE com excesso de peso ou obesidade.

(R30, grau GPP, forte consenso 93%)

Comentários

A sarcopenia está associada com a DRGE, e a obesidade sarcopénica pode ser um fator preditivo para a doença erosiva do refluxo [153]. Portanto, a análise da composição corporal usando absorciometria dupla x ou análise de impedância bioelétrica e medição da força de prensão manual deve ser recomendada como métodos de avaliação úteis e simples para o diagnóstico de sarcopenia e obesidade sarcopénica. Paralelamente, deve avaliar-se a ingestão de energia e a ingestão de proteínas.

Os indicadores para sarcopenia são sintomas clínicos sugestivos de fraqueza muscular, fatores de risco ou questionários validados, por exemplo, o questionário "Força, assistência para andar, levantar de uma cadeira, subir escadas e cair" (SARC-F), em idosos [32].

6.2 Tratamento

31) Os doentes com DRGE e obesidade devem ser encorajados a perder peso corporal e a reduzir a circunferência da cintura.

(R31, grau A, forte consenso 100%)

Comentários

O excesso de peso/obesidade aumenta 1,2 – 3 vezes o risco de sintomas de DRGE. Além disso, a gravidade da DRGE e suas complicações estão ligadas ao IMC [154, 155]. A obesidade abdominal, que é tipicamente medida em termos de circunferência da cintura, parece ser mais importante do que a obesidade geral, pois os sintomas da DRGE ou esofagite erosiva foram positivamente associados com a obesidade abdominal independentemente do IMC [156, 157]. O aumento da pressão abdominal pode desempenhar um papel mais significativo em indivíduos com DRGE e obesidade, enquanto isso, a barreira esofagogástrica defeituosa é geralmente encontrada em indivíduos sem obesidade [158].

Em um grande estudo longitudinal retrospectivo, a perda de peso ou redução da cintura foi associada à melhoria dos sintomas da DRGE apenas em indivíduos com obesidade geral ou abdominal [159]. Em uma revisão sistemática, embora a intervenção dietética e no estilo de vida possa melhorar a DRGE em doentes com obesidade; no entanto, é provável que o efeito mais favorável seja encontrado após a cirurgia bariátrica, especialmente após o RYGB [160].

32) Doentes com excesso de peso ou obesidade e DRGE devem ser submetidos a redução de peso preferencialmente por meio de modificação do estilo de vida, incluindo regime alimentar e aumento da atividade física.

(R32, grau B, forte consenso 100%)

Comentários

A obesidade é um fator de risco bem conhecido para DRGE e doentes com DRGE e obesidade têm risco aumentado para esôfago de Barrett [152]. A prevalência de DRGE em indivíduos sem obesidade foi estimada em 15 - 20%, enquanto a prevalência é aumentada para mais de 60% entre a população com obesidade.

Em um estudo transversal de base populacional, a atividade física intermediária (uma vez por semana) foi associada a uma diminuição do risco de DRGE entre doentes com obesidade [161]. Foi demonstrado que a redução controlada de peso (pelo menos 10%) por dieta hipocalórica personalizada e exercício aeróbico foi associada à melhoria dos sintomas da DRGE e à redução do uso de inibidores da bomba de prótons (IBP) [162]. Um estudo longitudinal retrospectivo em doentes com DRGE endoscópica confirmada mostrou que a perda de peso ou a redução da cintura estavam associadas à melhoria dos sintomas da DRGE, mas apenas em doentes com obesidade abdominal [159]. O estudo de coorte HUNT da Noruega mostrou uma redução dose-dependente na azia e regurgitação por perda de peso [163]. Em um ensaio prospectivo, a perda de peso através da redução da ingestão diária de calorias, atividade física e estratégias comportamentais resultou em uma resolução completa dos sintomas da DRGE em uma população com excesso de peso/obesidade [164]. Uma revisão sistemática de 16 estudos clínicos relatou que, entre diferentes intervenções no estilo de vida, a perda de peso e a elevação da cabeceira foram eficazes para a resolução dos sintomas da DRGE [165]. Outra revisão sistemática em 2016 mostrou que a redução de peso e a cessação tabágica estavam associadas à diminuição dos sintomas da DRGE [166].

33) Em doentes com DRGE e IMC > 40 kg/m² ou > 35 kg/m² com comorbilidades relacionadas com a obesidade, a cirurgia bariátrica pode ser considerada para alcançar a redução de peso se as intervenções não cirúrgicas não atingirem os objetivos. O procedimento preferido é o RYGB.

(R33, grau 0, forte consenso 93%)

Comentários

A cirurgia bariátrica tem sido aplicada como estratégia de tratamento em doentes com DRGE e obesidade mórbida. A maioria dos dados a este respeito derivados de pequenas e grandes séries de doentes e ensaios clínicos bem concebidos não estão disponíveis. Várias abordagens cirúrgicas têm sido implementadas, no entanto, a RYGB é a modalidade cirúrgica mais eficaz que está associada à redução de peso e melhoria dos sintomas da DRGE. Também foi associada à diminuição da exposição ao ácido esofágico e esofagite de refluxo [167]. Uma meta-análise recente demonstrou que o RYGB laparoscópico foi superior à GE laparoscópico para o tratamento dos sintomas da DRGE [168].

7 Pancreatite (Fig. 7)

7.1 Rastreio e Avaliação

34) Em doentes com pancreatite aguda e obesidade, não há necessidade de cuidados nutricionais especiais em comparação com doentes magros com pancreatite aguda.

(R34, grau GPP, forte consenso 100%)

Comentários

Em todos os doentes com pancreatite aguda, recomenda-se uma avaliação nutricional inicial [15]. O estado nutricional inicial caracterizado por desnutrição e obesidade são fatores de risco conhecidos para um curso grave de pancreatite aguda ou complicações [15]. Meta-análises demonstraram uma taxa significativamente maior de pancreatite grave [OR = 2,9, IC95%: 1,8 - 4,6], complicações locais (OR = 3,8, IC95%: 2,4 - 6,6), complicações sistémicas (OR = 2,3, IC95%: 1,4 - 3,8) e morte (OR = 2,89, IC95%: 1,1 - 7,36) em doentes com obesidade [169]. A possível patogênese de um risco aumentado de pancreatite grave na obesidade poderia ser a lipólise desregulada de gordura visceral enriquecida em triglicerídeos insaturados, liberando assim ácidos graxos insaturados que inibem os complexos mitocondriais I e V, causam necrose e pioram a pancreatite aguda [170].

Embora existam algumas considerações fisiopatológicas, não há evidências de que doentes com pancreatite aguda e obesidade necessitem de cuidados nutricionais específicos, além de doentes com hipertrigliceridemia grave, que é uma entidade distinta responsável por 2 - 10% de todos os casos de pancreatite aguda e mais frequente em doentes com obesidade [171]. Nestes doentes, o jejum e a hidratação intravenosa são a base da terapêutica, independentemente da gravidade da pancreatite. Após o episódio agudo, o doente deve receber instruções detalhadas sobre dietoterapia. Recomenda-se a restrição calórica, a diminuição da ingestão de açúcares simples e gorduras saturadas e o aumento do consumo de fontes de gorduras monoinsaturadas e poli-insaturadas, bem como de fibras alimentares[171].

35) A rastreio do estado nutricional pode ser realizada para doentes com excesso de peso ou obesidade com pancreatite crónica, utilizando scores validados para desnutrição e sarcopenia e englobando medidas antropométricas básicas (peso corporal, altura corporal, IMC, circunferência da cintura).

(R35, grau 0, forte consenso 97%)

Comentários

Para a pancreatite crónica, o principal fator de risco é considerado o uso de álcool, com contribuições também provenientes do uso de tabaco, hipercalcemia, entre outros. O papel da obesidade na pancreatite crónica tem sido menos estudado do que noutras doenças pancreáticas (como a pancreatite aguda e o cancro do pâncreas). Com base em revisão sistemática e meta-análise, o uso atual de tabaco, obesidade e uso pesado de álcool estão associados a aumentos significativos no risco de doenças pancreáticas. O consumo de vegetais e frutas está associado à redução do risco de doenças pancreáticas. No entanto, nenhum dos estudos incluiu doentes com pancreatite crónica [172].

Um estudo de coorte prospetivo recente em 62 doentes com pancreatite crónica e 66 controlos mostrou que mais da metade dos doentes eram doentes com excesso de peso ou obesidade e que os doentes tinham menores reservas musculares, força e níveis anormais de vitaminas [173].

No contexto da síndrome metabólica, a hipertrigliceridemia crónica e a esteatose pancreática podem estar associadas à pancreatite crónica [174]. No entanto, não há evidências suficientes para sugerir uma associação de doença pancreática esteatósica não alcoólica com o desenvolvimento de inflamação crónica ou pancreatite crónica [175].

Num estudo retrospectivo, os doentes com pancreatite crónica tinham maior probabilidade de ter maior gordura pancreática, mas esta relação não foi linear com a gravidade da pancreatite crónica. Neste estudo, a obesidade abdominal e a gordura pancreática foram relacionadas, sendo a maior correlação a obesidade visceral [176]. *Estudos in vitro* e em modelos animais sugerem que a lipomatose pancreática pode contribuir para a lipotoxicidade de células β e lipoapoptose, com consequente perda de função. No entanto, os dados em humanos são inconsistentes. A esteatose pancreática é histologicamente caracterizada por um aumento do número de adipócitos e acúmulo de gordura intracelular em células acinares e ilhéus. Este achado apoia a hipótese de que a gordura pancreática é exacerbada pela gordura visceral e tem impacto na doença pancreática, independente da obesidade geral. Neste estudo, o IMC ou o peso corporal total não foi um fator significativo para pancreatite crónica ou diabetes tipo 2 [176].

Em um estudo transversal em 26 centros dos EUA, incluindo doentes ($n = 1.171$) com pancreatite crónica, a prevalência de diabetes foi (33%) e a obesidade foi associada a uma OR 2,38 para diabetes tipo 2 [177].

7.2 Tratamento

36) Doentes com pancreatite crónica e obesidade devem ser encorajados a perder peso corporal e reduzir a circunferência da cintura.

(R36, grau GPP, forte consenso 100%)

Comentários

Embora a maioria dos doentes com pancreatite crónica grave apresente mais desnutrição do que obesidade [15], há também um grupo de doentes com pancreatite crónica e obesidade. Os principais fatores ambientais associados à pancreatite crónica incluem o abuso de álcool (OR, 3,1; 95% IC, 1,87 - 5,14), bem como o tabagismo (OR, 4,59; 95% IC, 2,91 - 7,25) [178] – ambos também os principais fatores de risco para doenças cardiovasculares e metabólicas. A adição de obesidade aumentaria o risco de doenças cardiovasculares e alterações metabólicas nesses doentes com pancreatite crónica.

Portanto, ao lado da primeira linha de terapia consiste em conselhos para interromper o uso de álcool e tabagismo, em doentes com pancreatite crónica e obesidade a possibilidade de redução de peso deve ser considerada se a desnutrição grave e a sarcopenia tiverem sido excluídas. A perda de peso deve ser recomendada em particular para aqueles indivíduos com obesidade e pancreatite crónica não relacionada ao álcool ou tabagismo, uma vez que a desnutrição e a sarcopenia são menos frequentes neste subgrupo. Se uma dieta de perda de peso for indicada, a quantidade de má digestão e o risco de desnutrição específica devido ao mau funcionamento exócrino devem ser mantidos em mente.

37) Em doentes com pancreatite aguda grave e obesidade, uma dieta isocalórica rica em proteínas (> 1,3 g/kg de peso corporal ajustado/d) pode ser administrada na fase aguda. A ingestão de energia e proteínas deve ser guiada pela calorimetria indireta. Além da fase aguda, os doentes com pancreatite aguda não necessitam de tratamento nutricional particular além das recomendações para indivíduos com obesidade em geral.

(R37, grau GPP, forte consenso 97%)

Comentários

Na pancreatite aguda leve ou moderada geralmente, nenhuma dieta específica é necessária, independentemente de um IMC mais alto, enquanto na pancreatite aguda grave, o suporte nutricional adaptado à competência metabólica demonstrou melhorar os resultados clínicos [15]. Devido à mudança da relação entre massa gorda e massa muscular ativa metabólica com o aumento do IMC, a medição do gasto energético tem o melhor potencial para caracterizar com precisão a situação metabólica. Se a calorimetria indireta não estiver disponível, recomenda-se o uso do peso corporal PAC em doentes com excesso de peso ou obesidade [16]. Para a definição de PAC, ver recomendação 16.

Desarranjos metabólicos adicionais, como diminuição da tolerância à glicose, metabolismo lipídico alterado, falta de micronutrientes e diminuição da motilidade intestinal precisarão de atenção específica.

Para mais detalhes sobre a terapia nutricional médica (suplementos nutricionais orais, nutrição entérica e parentérica), consulte a guideline ESPEN Nutrição na pancreatite aguda e crônica [15].

38) Em doentes com suspeita de insuficiência pancreática, a terapêutica de substituição enzimática adequada do pâncreas pode consistir numa dose inicial de 25.000 unidades de lipase tomada com cada refeição e no aumento da dose, conforme necessário, até 75.000 unidades de lipase por refeição.

(R38, grau GPP, forte consenso 100%)

Comentários

A insuficiência pancreática tem sido descrita em várias situações clínicas, como resultado de pancreatite crônica, em doentes com diabetes, em idosos e após várias cirurgias no trato gastrointestinal [179-181]. 40 - 80% dos doentes após gastrectomia e 16% dos doentes após esofagectomia desenvolvem insuficiência pancreática [179].

O teste mais comum para a atividade pancreática é a elastase fecal, em que um nível de < 200 µg/g é considerado diagnóstico de insuficiência pancreática. Devido a uma menor sensibilidade na insuficiência pancreática exócrina leve [179], atenção especial precisa ser dada aos doentes que são suspeitos de sofrer de insuficiência pancreática, mas têm níveis normais de elastase fecal. A maioria das terapias de substituição consiste em fórmulas entéricas que são ativadas ao entrar no intestino delgado através de um mecanismo dependente do pH. A falha de resposta ao tratamento pode ser causada por pH muito baixo no intestino delgado e pode ser superada pela adição de IBP ou mudança para uma fórmula revestida não entérica [179]. A dose inicial deve consistir em 25.000-50.000 unidades de lipase por refeição e 25.000 unidades de lipase por lanche. A monitorização da dose é importante [179, 182]. O fornecimento de terapia de reposição enzimática pancreática poderia proporcionar alívio dos sintomas, mas isso não necessariamente acompanha a normalização da digestão e absorção. A maioria dos

doentes assintomáticos com insuficiência pancreática sem terapia enzimática pancreática de reposição e mais da metade dos doentes assintomáticos com insuficiência pancreática e terapia de reposição apresentaram deficiência de vitamina lipossolúvel [183].

39) Nos casos em que há suspeita de insuficiência pancreática e uma formulação enzimática padrão com revestimento entérico para terapia de reposição enzimática do pâncreas não consegue alcançar a normalização da absorção de gordura, pode-se tentar o tratamento com inibidor da bomba de prótons e/ou uma formulação de liberação imediata.

(R39, grau GPP, forte consenso 100%)

Comentários

Esta recomendação baseia-se exclusivamente na prática clínica e, portanto, classifica-se como um ponto de boas práticas (GPP).

8 Doença hepática crônica (Fig. 8)

8.1 Rastreio e Avaliação (Fig. 9)

8.1.1 Rastreio nutricional

40) A rastreio nutricional deve ser realizada em todos os doentes com DHD e excesso de peso/obesidade no momento do diagnóstico e pelo menos uma vez por ano durante o seguimento.

(R40, grau B, forte consenso 97%)

Comentários

Obesidade sarcopénica, sarcopenia e mioesteatose são frequentes em doentes com cirrose. Em um estudo que incluiu 678 doentes com cirrose, mais de 60% tinham excesso de peso/obesidade, entre eles mais de 30% tinham obesidade sarcopénica. Em toda a coorte, 43% tinham sarcopenia, a mioesteatose foi mais frequente 53%. A presença dessas anormalidades musculares foi significativamente associada a maior mortalidade a longo prazo neste estudo [184].

Estudos recentes mostraram que a combinação de mioesteatose e sarcopenia estava associada a uma mortalidade maior do que a presença de cada um sozinho ou a ausência de ambos [185].

A obesidade sarcopénica e a mioesteatose também têm um impacto negativo nos resultados do transplante hepático e do tratamento do carcinoma hepatocelular. EASL e ESPEN em Guidelines recentes recomendam rastreio nutricional sistemática em doentes com doença hepática e cirrose [14, 186].

41) A rastreio nutricional deve ser baseada em ferramentas específicas validadas para doença hepática crônica, incluindo cirrose, por exemplo, o RPH-NPT* ou o LDUST.**

(R41, grau B, forte consenso 93%)

*** Royal free hospital ferramenta de priorização nutricional**

**** Ferramenta de rastreio da desnutrição da doença hepática**

Comentários

O RPH-NPT e o LDUST são as ferramentas mais precisas atualmente disponíveis. Um estudo recente comparou oito scores de rastreio de desnutrição na cirrose. O RPH-NPT e o LDUST foram os mais precisos com alta sensibilidade (97,4% e 94,9%, respectivamente) e valor preditivo negativo (99%, 97,4%, respectivamente) [187]. O RPH-NPT é um preditor independente de cirrose, complicações, mortalidade e necessidade de transplante hepático [188]. Em alternativa, a NRS-2002 ou a MUST poderiam ser utilizadas tal como recomendado nas orientações ESPEN [13-17].

8.1.2 Rastreio da doença hepática esteatósica não alcoólica

42) Para o rastreio da NAFLD em adultos com excesso de peso ou obesidade, deve ser realizada uma ecografia hepática.

(R42, grau B, forte consenso 97%)

Comentários

Avaliação e gestão da NAFLD A *guideline NG49 da NICE* recomenda a oferta de uma ecografia hepática para testar crianças e jovens para NAFLD se tiverem diabetes tipo 2 ou síndrome metabólica e não abusarem do álcool [189]. Do mesmo modo, as Guidelines europeias para o tratamento da NAFLD recomendam a utilização da ultrassonografia como imagem de primeira escolha em adultos em risco de NAFLD [190]. Como observado por eminentes autores do campo Castera, Friedrich-Rust e Loomba, embora a ultrassonografia tenha a limitação de que só pode detetar esteatose com > 2,5% – 20% de conteúdo de gordura hepática e, portanto, um número relevante de doentes com esteatose a partir de 5% de conteúdo de gordura hepática pode ser perdido [191]. Em uma grande meta-análise, a sensibilidade global da ultrassonografia para detetar fígado gordo moderado a grave histologicamente definido da ausência de esteatose (n = 34 estudos, 2.815 participantes) foi de 84,8% (IC 95%: 79,5 - 88,9), a especificidade foi de 93,6% (87,2 - 97,0), a razão de verossimilhança positiva foi de 13,3 (6,4 - 27,6), a razão de verossimilhança negativa foi de 0,16 (0,12 - 0,22) e a área de resumo sob a curva ROC foi de 0,93 (0,91 - 0,95). As ultrassonografias têm uma precisão diagnóstica para a deteção de $\geq 10\%$ de esteatose entre 0,91 - 0,93 e especificidade entre 0,88 - 0,99 [192].

De notar, a sensibilidade e especificidade da ultrassonografia e fibroscan diminui naqueles indivíduos com IMC/circunferência abdominal elevados. Nestes doentes deve ser considerada uma tomografia computadorizada (TC) do abdómen (ver também recomendação 45).

8.1.3 Rastreio de doenças não transmissíveis

43) Todos os doentes com NAFLD devem ser rastreados para doenças não transmissíveis como diabetes, dislipidemia, doença cardiovascular, doença renal crónica, síndrome do ovário poliquístico, apneia obstrutiva do sono, osteoporose e sarcopenia por anamnese e, em caso de suspeita correspondente, por instrumentos de diagnóstico adequados.

(R43, grau GPP, forte consenso 100%)

Comentários

Os indivíduos com NAFLD com diabetes tipo 2/resistência à insulina ou obesidade apresentam um risco elevado de esteatohepatite não alcoólica (NASH) ou NAFLD fibrótica [fibrose significativa (≥ 2)/avançada (≥ 3)]. Esteja ciente de que a NAFLD está fortemente associada com a síndrome metabólica e que, em comparação com a população geral, indivíduos com NAFLD com diabetes tipo 2/resistência à insulina ou obesidade, ou NAFLD fibrótica ($F \geq 2$), ou doentes com NASH apresentam um risco aumentado de mortalidade cardiovascular e por todas as causas.

O estadiamento da NAFLD e o rastreio anamnésico do risco de doenças não transmissíveis são ações complementares na gestão da NAFLD. A diabetes tipo 2, aterosclerose, doença cardiovascular, doença renal crónica, síndrome do ovário poliquístico, apneia obstrutiva do sono, osteoporose e sarcopenia devem ser tidas em conta de forma proativa no tratamento de doentes com NAFLD. Os indivíduos com NAFLD e diabetes tipo 2/resistência à insulina ou obesidade, NAFLD fibrótica ($F \geq 2$) ou doentes com NASH/cirrose devem ser imediatamente rastreados para doença cardiovascular e fatores de risco relacionados, doença renal crónica, apneia obstrutiva do sono. O rastreio do

câncer colorretal e de outras neoplasias extra-hepáticas deve ser implementado de forma proativa, de acordo com as Guidelines internacionais.

8.1.4 Avaliação nutricional incluindo avaliação da sarcopenia

44) Doentes de médio a alto risco de acordo com a rastreio devem ser submetidos a uma avaliação nutricional detalhada, incluindo uma avaliação da sarcopenia.

(R44, grau 0, forte consenso 100%)

Comentários

A desnutrição e a sarcopenia são fatores de risco para complicações e mortalidade na cirrose e provavelmente em outras DHC. A prevalência de desnutrição é maior na doença hepática avançada descompensada em comparação com a DHC compensada. Em um estudo prospectivo italiano, a prevalência de desnutrição foi de 23%, 44% e 57% no caso de cirrose Child-Pugh A, B e C, respectivamente [193]. A correção da desnutrição e da sarcopenia é uma parte essencial do tratamento da DHC e, especialmente, da cirrose. Portanto, uma avaliação nutricional abrangente e direta é obrigatória para todos os doentes com DHC.

O excesso de peso/obesidade não é reflexo de um melhor estado nutricional. A obesidade sarcopénica é uma condição frequente associada à DHC avançada em doentes com obesidade e está relacionada a piores desfechos e mortalidade. Em um estudo analítico do Canadá incluindo 678 doentes com cirrose, a frequência de sarcopenia foi de 43%, obesidade sarcopénica em 20% e mioesteatose em 52%. A sobrevivência mediana foi inferior (22 - 28 meses) em doentes com anomalias musculares versus 95 meses em doentes sem anomalias musculares [184].

Para um algoritmo para gerir doentes com cirrose/DHC avançada de acordo com o risco de desnutrição, consultamos a guideline EASL [186]. A maioria dos métodos aqui propostos não é influenciada pela obesidade, além do IMC e outras medidas antropométricas.

8.1.5 Avaliação da doença hepática esteatósica não alcoólica

45) A ultrassonografia hepática não deve ser usada para excluir a NAFLD em doentes com obesidade grau II/III.

(R45, grau B, forte consenso 93%)

Comentários

A precisão da ultrassonografia para o diagnóstico de esteatose hepática é reduzida em doentes com obesidade [191]. Dois estudos prospectivos independentes incluíram doentes com obesidade grave (105 com IMC médio de 43,8 e 187 com IMC médio de 47,5 kg/m²) submetidos a cirurgia bariátrica e biópsia hepática intraoperatória (prevalência histológica de esteatose de 89,5% e 91,4%), a sensibilidade e especificidade da ultrassonografia no diagnóstico de esteatose hepática foram: 64,9% e 90,9% [194] e 49,1% e 75% [195]. Ambos os estudos avaliaram como o IMC afeta o desempenho do ultrassom. Mottin et al. [195] mostrou que para indivíduos com IMC entre 35 e 40 kg/m² a prevalência de esteatose neste subgrupo foi de 95,8%, com uma sensibilidade de 39% e uma especificidade de 100%, e um valor preditivo positivo de 100%. Alessandro de Moura Almeida et al. [194] A prevalência de esteatose em doentes com IMC entre 35,0 kg/m² e 39,9 kg/m² e em doentes com IMC acima de 40 kg/m² foi de 83,3% e 91,3%, respectivamente. Portanto, a ultrassonografia abdominal não demonstrou ser um método

preciso para o diagnóstico de esteatose hepática em doentes com obesidade mórbida. No entanto, uma vez que o valor preditivo positivo resultou em valores variavelmente elevados, a ecografia continua a ser um primeiro passo fundamental na investigação de suspeitas de NAFLD, tal como confirmado pelas Guidelines NICE [189] e EASL [190].

Em vez de ultrassonografia, uma tomografia computadorizada (TC) do abdome pode ser usada para o diagnóstico de NAFLD em doentes com obesidade grau II/III.

46) A determinação das transaminases no soro não deve ser utilizada para excluir a NAFLD.

(R46, grau B, forte consenso 97%)

Comentários

Não foram identificados trabalhos relevantes para o protocolo de revisão para a alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) ou gama-glutamil transferase (GGT) [196]. As transaminases hepáticas não devem ser utilizadas para excluir a NAFLD, nem para determinar a gravidade da doença.

47) Biomarcadores selecionados são adequados para avaliar a presença e o grau de esteatose.

(R47, grau 0, forte consenso 93%)

Comentários

Diferentes testes, incluindo biomarcadores e/ou medidas antropométricas e/ou dados clínicos, são adequados para avaliar a presença e o grau de esteatose. O SteatoTest, o índice de gordura hepática NAFLD, o Índice de Esteatose Hepática e o Índice de Fígado Gordo podem ser utilizados para diagnosticar NAFLD em indivíduos com fatores de risco metabólicos/componentes da síndrome metabólica na ausência de antecedentes de consumo significativo de álcool ou outras doenças hepáticas conhecidas. O SteatoTest pode ser utilizado para diagnosticar NAFLD em indivíduos com obesidade de grau II ou III portadores de fatores de risco metabólicos/componentes de síndrome metabólica na ausência de antecedentes de consumo significativo de álcool ou outra doença hepática conhecida. O desempenho diagnóstico e prognóstico dos testes de esteatose hepática como biomarcadores substitutos relevantes de resultados sólidos relacionados ao fígado ou cardiovasculares precisa ser avaliado em estudos observacionais ou intervencionistas de longo prazo. Para mais detalhes sobre os prós e contras dos diferentes biomarcadores, consulte a guideline científica ESPEN/UEG [1,2].

48) O parâmetro de atenuação controlada (CAP) baseado em ultrassonografia e a ressonância magnética (RMN) podem ser usados para verificar o diagnóstico de NAFLD em vez de biópsia hepática.

(R48, grau 0, forte consenso 100%)

Comentários

A elastografia transitória controlada por vibração tem sido a técnica pioneira baseada em ultrassons e é a elastografia transitória e a elastografia por ressonância magnética mais utilizadas em todo o mundo para fornecer informações adicionais em doentes com

NAFLD. A mesma máquina pode ser usada para determinar se a esteatose está presente: CAP para elastografia transitória e cálculo da tração de gordura por densidade de prótons (PDFF) para elastografia por ressonância magnética [191, 197]. Em relação à PAC, as estratégias de busca identificaram muitos artigos compreendendo coortes heterogêneas de doentes afetados por diferentes etiologias de doenças além da NAFLD. A guideline NICE considerou o nível de evidência de PAC para esteatose hepática > 5% ou > 30% em estudos heterogêneos anteriores não direcionados a doentes com NAFLD de muito baixa a baixa [189].

A empresa que desenvolveu o sistema CAP não planeia continuar a desenvolver a PAC para diagnosticar a NAFLD em doentes com obesidade porque quanto mais o doente é obeso, menos precisa é a PAC para monitorização da NAFLD (informação interna). A ressonância magnética pode ser uma alternativa; no entanto, devido à disponibilidade e aos custos, a RM pode ser realizada apenas em alguns doentes selecionados, como declarado na guideline EASL atual [198]. Uma biópsia geralmente não é recomendada para o diagnóstico de NAFLD, mas NASH e diagnósticos diferenciais particulares de DHC [198].

49) Em caso de um achado ultrassonográfico negativo ou pouco claro, a PAC deve ser considerada para diagnosticar e estadiar esteatose hepática leve, moderada e grave.

(R49, grau B, forte consenso 96%)

Comentários

Muito recentemente, até mesmo uma meta-análise [199] apareceu, incluindo nove desses estudos envolvendo 1.297 doentes com NAFLD comprovada por biópsia hepática foram analisados [200-206]. Foram avaliadas a sensibilidade, especificidade, OR diagnóstica e curvas de área sob as características operacionais do recetor dos dados agrupados para PAC no diagnóstico e estadiamento da esteatose em doentes com NAFLD. A sensibilidade agrupada da PAC na deteção de esteatose hepática ligeira foi de 87% com uma especificidade de 91%. A sensibilidade agrupada da PAC na deteção de esteatose hepática moderada foi de 85% com uma especificidade de 74%. Para esteatose grave, a sensibilidade agrupada foi de 76% com uma especificidade de 58%. O valor médio de AUROC para PAC no diagnóstico de esteatose ligeira, moderada e grave foi de 0,96, 0,82 e 0,70, respetivamente. A análise de subgrupos indicou que a variação nas regiões geográficas, pontos de corte, idade e IMC podem ser as potenciais fontes de heterogeneidade no diagnóstico de esteatose moderada a grave. Como argumentado por Thomas Carls e colegas, a PAC baseada em ultrassom pode ser usada em vez de biópsias hepáticas para diagnosticar fígado gordo, levando em consideração fatores como a doença subjacente, IMC e diabetes, mas dados longitudinais são necessários para demonstrar como a PAC se relaciona com os resultados clínicos [197].

50) Em indivíduos com obesidade grau II/III ou suspeita de NAFLD, pode ser realizada uma RM-PDFF* para confirmar o diagnóstico de NAFLD.

(R50, grau 0, forte consenso 93%)

*** ressonância magnética-densidade de prótons de tração de gordura**

Comentários

A RM-PDFF tem um excelente valor diagnóstico para a avaliação do teor de gordura hepática e classificação da esteatose histológica em doentes com NAFLD e pode ser utilizada como um teste não invasivo para validar o diagnóstico de NAFLD em indivíduos com obesidade grave ou para a avaliação longitudinal da esteatose hepática em doentes submetidos a tratamentos específicos para a NAFLD. O rigor diagnóstico da fração de gordura da densidade de prótons hepáticos medida por RM para a avaliação da esteatose hepática com histologia como padrão de referência foi objeto de 13 estudos [207]. Estes trabalhos avaliaram o rigor diagnóstico da RM-PDFF hepática para a avaliação da esteatose hepática com histologia como padrão de referência (sistema de pontuação para classificação histológica da Rede de Pesquisa Clínica de Esteatohepatite Não Alcoólica (NASH CRN). Em oito estudos, o IMC médio (kg/m²) foi de 30 ou mais. Todos os estudos, exceto três, foram prospectivos. A RM-PDFF tem alta precisão diagnóstica na detecção e classificação da esteatose hepática com histologia como padrão de referência, sugerindo que a RM-PDFF pode fornecer quantificação precisa da esteatose hepática em ensaios clínicos e cuidados ao doente [207].

8.1.6 Avaliação da fibrose

51) Doentes com NAFLD e fibrose avançada ou cirrose devem ser submetidos a uma ultrassonografia de vigilância do fígado para detecção precoce de carcinoma hepatocelular a cada seis meses.

(R51, grau B, forte consenso 100%)

Comentários

A progressão ou regressão da NAFLD inclui a atividade da doença (classificação), fibrose hepática (estadiamento), bem como a ocorrência de complicações específicas da doença, tais como descompensação da cirrose hepática ou desenvolvimento de carcinoma hepatocelular. Com base em ensaios prospectivos e meta-análises, as Guidelines clínicas internacionais recomendam inequivocamente a vigilância do carcinoma hepatocelular realizada por pessoal experiente em todas as populações de alto risco usando ultrassonografia abdominal a cada seis meses [208]. Embora existam evidências de alto nível sobre a vigilância do carcinoma hepatocelular por ultrassonografia para doentes com cirrose hepática (principalmente devido a hepatite viral ou alcoolismo), os doentes com NAFLD têm um alto risco de desenvolver carcinoma hepatocelular, mesmo em fígados não cirróticos [209]. Por conseguinte, parece plausível incluir doentes com NAFLD com risco particular de carcinoma hepatocelular, ou seja, doentes com fibrose ou cirrose avançada (estadio F3), no mesmo esquema de vigilância do carcinoma hepatocelular [208, 210].

52) A progressão ou regressão da fibrose em doentes com NAFLD pode ser monitorizada após terapêutica de perda de peso através de procedimentos não invasivos ou biópsia hepática.

(R52, grau 0, forte consenso 100%)

Comentários

Meta-análises de avaliações prospectivas controladas por biópsia de doentes com NAFLD demonstraram de forma convincente que o estágio da fibrose hepática é preditivo de morbidade e mortalidade relacionadas ao fígado [211]. Esta é a principal lógica, por que a "regressão da fibrose" é um parâmetro de avaliação aceite em ensaios clínicos na NASH [212]. A monitorização da regressão da fibrose seria, portanto, também aconselhável para

monitorizar a regressão da doença em doentes que alcançassem perda de peso. Ensaios clínicos prospetivos que avaliam modificações intensas no estilo de vida, intervenções farmacológicas (por exemplo, análogos do GLP-1, como liraglutido ou semaglutido) ou cirurgia bariátrica têm usado biópsias hepáticas seriadas, principalmente um ano após o início da intervenção de perda de peso, para monitorizar a regressão da fibrose [212]. Embora isto seja adequado em condições controladas de um ensaio clínico, os procedimentos não invasivos devem ser preferidos na rotina clínica. Há boas evidências de que vários sistemas de pontuação (por exemplo, o teste de fibrose hepática aprimorada), procedimentos de imagem e mecânicos (por exemplo, elastografia por ressonância magnética, elastografia transitória controlada por vibração (Fibroscan), imagem por impulso de força de radiação acústica) têm um grau aceitável de precisão para estadiamento da fibrose [213]. No entanto, a precisão dos testes não invasivos no monitorização da regressão da doença após intervenções (como perda de peso) é menos bem definida e aguarda mais estudos [212]. O painel de especialistas reconhece a necessidade de monitorizar a progressão ou regressão da fibrose para determinar o risco futuro de complicações associadas ao fígado, mas a modalidade exata (teste não invasivo vs. biópsia hepática repetida) baseia-se atualmente em decisões individuais considerando a condição médica do doente, considerações logísticas e os riscos potenciais associados ao procedimento escolhido.

8.2 Tratamento (Fig. 10 e 11)

8.2.1 Dieta e estilo de vida

53) Doentes com DHC e excesso de peso ou obesidade devem ser submetidos a redução de peso para melhorar os resultados.

(R53, grau A, forte consenso 97%)

Comentários

Os fatores de risco metabólicos parecem estar relacionados com doença hepática grave em doentes com NAFLD, de acordo com uma meta-análise recente de 22 estudos observacionais, incluindo 24 milhões de indivíduos. Ainda faltam dados sólidos para definir o impacto dos fatores de risco metabólicos na gravidade e progressão da doença hepática [214].

Uma revisão recente e meta-análise incluindo 1.495 doentes, concluiu que a mortalidade relacionada ao fígado na NAFLD está exponencialmente relacionada a um aumento no estágio de fibrose [215].

A perda de peso em doentes com excesso de peso ou obesidade e DHC/cirrose reduz o risco metabólico e a fibrose hepática. A primeira escolha da terapia de perda de peso (ou seja, a redução da massa gorda) é a intervenção no estilo de vida. Se os objetivos não puderem ser alcançados por este meio, a cirurgia bariátrica deve ser considerada. Antes de iniciar uma terapia de redução de peso, desnutrição grave e sarcopenia precisam ser descartadas.

A intervenção intensiva no estilo de vida que levou à perda de peso $\geq 10\%$ demonstrou reduzir a hipertensão portal em um estudo prospetivo incluindo 50 doentes (doentes com excesso de peso ou obesidade e cirrótico compensado com hipertensão portal) [216].

A cirurgia bariátrica melhora os resultados na NAFLD, incluindo fatores de risco metabólicos (principalmente diabetes) e fibrose (histologicamente comprovados). Vários

RCTs e meta-análises foram publicados a este respeito. A maioria das sociedades especializadas (EASL, EASD, EASO, ESPEN, AASLD, AACE/TOS/ASMBS/OMA/ASA) recomenda a perda de peso para melhorar a esteatose, as enzimas hepáticas e a fibrose [14, 186, 190, 217, 218].

54) Em doentes com obesidade e DHC, a terapia da obesidade deve começar com mudanças estruturadas na dieta e no estilo de vida comportamental, organizadas em um programa de tratamento multimodalidade.

(R54, grau B, forte consenso 100%)

Comentários

As Guidelines para a NAFLD recomendam o tratamento através de mudanças no estilo de vida, incluindo uma dieta saudável e atividade física [219]. As Guidelines da AASLD recomendam para perda de peso uma dieta hipocalórica isoladamente ou em conjunto com o aumento da atividade física (redução diária de 500 - 1000 kcal). 3 - 5% de perda de peso parece aos autores desta guideline ser necessária para melhorar a esteatose NASH, e 7 - 10% para melhorar a maioria das características histopatológicas, incluindo fibrose [217]. Em uma coorte ocidental de 129 doentes com obesidade submetidos a um programa de modificação do estilo de vida de 6 meses (NAFLD = 58, sem NAFLD = 71), os doentes com NAFLD perderam mais tecido adiposo visceral, enquanto a perda de peso foi semelhante para NAFLD e aqueles sem. A NAFLD não foi associada à sarcopenia do tecido adiposo visceral [220]. Não existem recomendações específicas de acordo com o tipo de doença hepática.

55) Atenção especial deve ser dada à sarcopenia durante intervenções de perda de peso.

(R55, grau B, forte consenso 100%)

Comentários

O risco de sarcopenia é elevado em doentes com NAFLD/NASH e pode agravar a progressão da doença hepática para fibrose e cirrose evidente [221-226]. Dada a prevalência muito elevada de excesso de peso e obesidade entre os doentes com NAFLD, a obesidade sarcopénica também é comum neste contexto. O risco de novos aumentos durante a perda de peso, portanto, atenção especial deve ser dada à sarcopenia. Está relacionada a um desfecho ruim em doentes com cirrose [227].

56) Em doentes com DHC com excesso de peso ou obesidade, todos os conselhos para a prevenção e/ou gestão de doenças evitáveis não transmissíveis (por exemplo, perda de peso, exercício, evitar o tabagismo, evitar o abuso de álcool) devem ser sempre dados e proativamente promovidos e implementados de acordo com as Guidelines atuais para o gestão da obesidade.

(R56, grau B, forte consenso 100%)

Comentários

A NAFLD está fortemente associada com a síndrome metabólica, cujos componentes incluem hipertensão, hiperglicemia, obesidade abdominal e dislipidemia [228-231]. A

NAFLD tem um papel central na complexa fisiopatologia da síndrome metabólica, diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares [232]. foi recentemente demonstrado que o aumento do teor de gordura hepática em doentes com NAFLD está associado a taxas aumentadas de síndrome metabólica. Parece haver uma associação entre a quantidade de gordura hepática e o risco de doença cardiovascular em doentes com NAFLD [233]. Estudos longitudinais de base comunitária que determinaram a mortalidade por todas as causas e causas específicas em doentes com NAFLD revelaram que os doentes com NAFLD tinham taxas mais elevadas de mortalidade por todas as causas, doença cardiovascular e mortalidade relacionada com o fígado do que a população geral emparelhada [229-231, 234-242]. Finalmente, uma conclusão muito relevante em doentes biopsiados com NAFLD foi alcançada por Ekstedt et al. [243]: o estágio de fibrose em vez da presença de NASH prediz a mortalidade. A DHC não deve ser considerada como um fator limitante absoluto no tratamento farmacológico ou cirúrgico de doenças não transmissíveis relacionadas à dieta (por exemplo, doença cardíaca, acidente vascular cerebral, diabetes/resistência à insulina, dislipidemia, hipertensão, cálculos biliares, sarcopenia, osteoporose) quando indicado. A doença hepática avançada deve ser tida em conta devido às suas consequências farmacocinéticas e devido às múltiplas terapias e interações medicamentosas frequentes quando se prescrevem medicamentos. Evite ervas ou integradores com maior risco de lesão hepática induzida por drogas em qualquer caso.

8.2.2 Ingestão de proteínas

57) Os doentes com NAFLD/NASH com excesso de peso ou obesidade não submetidos a tratamento para perda de peso devem ingerir pelo menos 1 g/kg de proteína ajustada ao peso corporal*/d.

(R57, grau GPP, forte consenso 100%)

*Para a definição de PAC, ver recomendação 16. Em doentes com DHC com ascite, a quantidade de ascite deve ser estimada e subtraída da PAC.

Comentários

Nenhum estudo comparou diferentes doses dietéticas proteicas para identificar a ingestão ideal de proteínas para preservar a massa muscular esquelética em doentes com NAFLD/NASH com excesso de peso ou obesidade. No entanto, deve salientar-se que a baixa proteína dietética pode aumentar diretamente a deposição de gordura no fígado [244]. Por outro lado, em doentes com peso estável que não estão submetidos a tratamento de perda de peso, evidências recentes também sugerem um impacto positivo da maior fração proteica dietética na gordura hepática e inflamação [245, 246]. Em um estudo cruzado em 28 indivíduos com diabetes tipo 2 [246], 6 semanas de alta proteína em comparação com a dieta convencional de diabetes (30 vs 17% de conteúdo de proteína, respectivamente) também foi associado com menor teor de gordura hepática (-2,4 vs +0,2%), além de menor hemoglobina A1c (HbA1c) e glicose plasmática pós-prandial. Dada a elevada prevalência emergente de sarcopenia em indivíduos com NAFLD/NASH [221-226], recomenda-se pelo menos 1 g/kg de proteína dietética para doentes com NAFLD/NASH estáveis em termos de peso na ausência de malnutrição e sarcopenia, uma vez que equivale à dose recomendada para uma população com risco semelhante, incluindo doentes geriátricos e polimórbidos [52, 247]. A menos que esteja disponível uma medição precisa da massa muscular esquelética ou da massa corporal magra, por exemplo, por DXA, a PAC pode representar um valor de referência aceitável,

embora inevitavelmente aproximado, para calcular as necessidades totais de proteínas, tendo em conta componentes metabolicamente ativos do excesso de peso corporal [16].

58) Os doentes com NAFLD/NASH com excesso de peso ou obesidade submetidos a uma dieta hipocalórica para alcançar a perda de peso devem ingerir 1,2 g/kg de peso corporal ajustado/d de proteína para prevenir a perda de massa muscular.

(R58, grau B, forte consenso 96%)

Comentários

A perda de peso corporal pode ser acompanhada pela perda de massa muscular esquelética e levar a sarcopenia, que tem sido relatada como independentemente associada à fibrose [226] e pode ter um impacto prejudicial na morbilidade e mortalidade dos doentes [221-224, 226]. Em uma meta-análise anterior [248] 23 estudos foram incluídos para comparar a ingestão isocalórica de proteína alta vs padrão (1,25 vs 0,75 g/kg/d) no contexto da restrição energética em indivíduos com obesidade. As análises mostraram perda atenuada de massa livre de gordura, apesar de uma perda de peso corporal total mais pronunciada em grupos de doentes com alto teor proteico [248]. Em mulheres idosas com sarcopenia, 1,2 g/peso corporal desejável/d de proteína preveniu eficazmente a redução do índice de Massa Muscular em comparação com uma menor ingestão de 0,8 g/peso corporal desejável/d [249]. Em outro estudo [250], mulheres de meia-idade que receberam 1,2 - 1,4 g/kg de peso corporal de referência /d através de um suplemento de proteína oral de 15 g por quatro meses mostraram uma maior massa livre de gordura e força muscular em comparação com nenhuma alteração no grupo controle que recebeu 0,8 - 1,0 g/kg de peso corporal de referência/d proteína. "Dada a prevalência de sarcopenia na NAFLD/NASH e o potencial risco clínico associado à perda de massa e força muscular, recomenda-se uma oferta dietética de 1,2 g/kg de PAC/d para indivíduos com NAFLD/NASH com excesso de peso ou obesidade submetidos a programas de perda de peso. Para a definição de PAC, ver recomendação 16.

59) Os doentes com NAFLD/NASH com excesso de peso ou obesidade e desnutrição ou sarcopenia podem ingerir pelo menos 1,2 g/kg de peso corporal ajustado/proteína d.

(R59, grau GPP, forte consenso 96%)

Comentários

Não estão disponíveis estudos que investiguem a quantidade de proteína dietética necessária para melhorar o estado nutricional em doentes com NAFLD/NASH com excesso de peso ou obesidade e desnutrição ou sarcopenia, com particular atenção às necessidades proteicas para melhorar a massa ou função muscular esquelética. Dietas ricas em proteínas mostraram benefícios metabólicos em doentes não desnutridos com NAFLD/NASH [245, 246] e a maior ingestão de proteínas favorece o anabolismo proteico do músculo esquelético e a acreção proteica muscular em condições catabólicas. Pelo menos 1,2 e até 1,5 g/kg de proteína dietética PAC/d devem ser fornecidos a doentes com NAFLD/NASH com excesso de peso ou obesidade e malnutrição ou sarcopenia.

60) Doentes com excesso de peso ou obesidade e cirrose hepática compensada devem ingerir 1,2 g/kg de peso corporal ajustado/d proteína. Doentes com excesso

de peso ou obesidade e cirrose hepática compensada submetidos a programas de perda de peso devem ingerir 1,2 - 1,5 g/kg de peso corporal ajustado/d proteína. Doentes com excesso de peso ou obesidade e cirrose hepática compensada e desnutrição ou sarcopenia devem ingerir 1,5 g/kg de peso corporal ajustado/d proteína.

(R60, grau GPP, forte consenso 100%)

Comentários

O excesso de peso e a obesidade são comuns em doentes com cirrose hepática compensada [251, 252] e podem estar associados a um maior risco de descompensação e complicações [251]. A prevalência de obesidade é mais elevada na cirrose hepática associada com a NAFLD. A cirrose hepática é uma condição catabólica proteica e muscular devido à elevada degradação proteica total do corpo e à diminuição da síntese proteica [253-257]. A ingestão elevada de proteínas é relatada como sendo bem tolerada e eficaz em doentes com cirrose hepática para aumentar o anabolismo proteico [14, 258, 259] também na presença de desnutrição e sarcopenia [260-263]. Não existem estudos disponíveis que investiguem especificamente estes parâmetros em indivíduos com excesso de peso ou obesidade e cirrose hepática. As recomendações para a ingestão elevada de proteínas na dieta na população geral de doentes com cirrose hepática sem e com desnutrição e sarcopenia [14, 258] são, portanto, estendidas ao subgrupo com excesso de peso e obesidade, usando a PAC para calcular a necessidade total levando em consideração a fração metabolicamente ativa do excesso de peso corporal [16].

Diferentes estudos também sugeriram que uma perda de peso de 5 a 10% através da intervenção no estilo de vida pode melhorar os resultados e reduzir a progressão da doença em doentes com obesidade e cirrose hepática compensada [186, 252, 264, 265]. Faltam fortes evidências sobre as necessidades proteicas para manter a massa muscular durante os programas de perda de peso em doentes com obesidade e cirrose hepática compensada. Recomendamos uma maior ingestão de 1,5 g/kg de PCA/d considerando o alto risco de sarcopenia pré-existente [221-226] e de início recente que pode ocorrer durante a perda de peso nesses grupos de doentes.

8.2.3 Dieta mediterrânica e ácidos gordos ómega-3

61) Uma dieta Mediterrânica pode ser recomendada para melhorar a NAFLD/NASH em doentes com excesso de peso ou obesidade.

(R64, grau 0, forte consenso 100%)

Comentários

Em indivíduos com NAFLD com obesidade não mórbida com baixo risco de fibrose avançada, de acordo com a elastografia transitória, devem ser oferecidas modificações no estilo de vida que incluam dieta e exercício. Independentemente de como é alcançada, a perda de peso reduz a esteatose hepática em doentes com excesso de peso ou obesidade e NAFLD/NASH [28, 223, 325, 327], enquanto, apenas a perda de peso substancial, por exemplo, > 9 - 10% é acompanhada por melhoria na fibrose e até mesmo resolução total da NASH em biópsias pareadas [101, 328-335]. Uma dieta Mediterrânica tem efeitos benéficos sobre o peso corporal, sensibilidade à insulina e esteatose hepática e fibrose [28, 223, 391, 392], mesmo sem perda de peso [393]. Além disso, uma dieta mediterrânica reduz o risco de doenças cardiovasculares e o desenvolvimento de diabetes, condições que partilham fatores etiológicos comuns com a NAFLD, como a resistência à insulina e a

obesidade [394]. A partir desses dados, tem-se levantado a hipótese de que componentes alimentares isolados, como a vitamina E, poderiam ter efeitos benéficos.

A vitamina E é um antioxidante. Doses de 800 UI de vitamina E melhoram os parâmetros histológicos em doentes não diabéticos (esteatose, inflamação, balão e fibrose) [395, 396]. Portanto, a recomendação de altas doses de vitamina E deve ser feita em doentes não diabéticos com lesões histológicas comprovadas em biópsia hepática, após uma discussão aberta com cada doente sobre os riscos e benefícios dessas doses de vitamina E.

62) Os ácidos gordos ômega-3 podem ser utilizados para melhorar os triglicéridos séricos e as enzimas hepáticas em doentes com NAFLD/NASH com excesso de peso e obesidade.

(R65, grau 0, forte consenso 100%)

Comentários

Os efeitos dos ácidos gordos ômega-3 na NAFLD foram documentados em várias meta-análises [266-269].

A maioria dos RCTs incluídos nestas meta-análises centrou-se nos efeitos dos ácidos gordos ômega-3 nas enzimas hepáticas, nos níveis de ácidos gordos ômega-3, no teor de gordura hepática (avaliado através de ressonância magnética/espectroscopia) e na pontuação de esteatose (avaliada através de ecografia) em doentes com NAFLD. No entanto, as medidas histológicas da doença não foram afetadas pela suplementação de ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa ômega-3 [268, 270, 271], e as medidas histológicas da doença [que foram avaliadas apenas em doentes com NASH] não foram afetadas pela suplementação de ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa ômega-3 [268].

8.2.4 Prebióticos, probióticos ou sinbióticos

63) Prebióticos, probióticos ou sinbióticos não podem ser recomendados para melhorar a NAFLD/NASH em doentes com excesso de peso ou obesidade.

(R63, grau 0, forte consenso 100%)

Comentários

Em uma meta-análise, nove estudos foram incluídos com tratamento prebiótico com a maior prevalência de frutooligosacarídeos, mas também incluindo cereais suplementados com beta-glucano, casca de psílio, xilooligosacarídeos, inulina de chicória e extratos de fibras; meta-análises também encontraram uma redução induzida por prebióticos de ALT e AST plasmáticos [272]. Várias meta-análises também relataram efeitos positivos sobre ALT e AST de sinbióticos com componentes prebióticos mais frequentemente representados por frutooligosacarídeos [273-275]. Em uma meta-análise [273], quatro estudos com 235 participantes, incluindo probióticos e sinbióticos, demonstraram rigidez hepática reduzida medida por elastografia, um índice de inflamação e fibrose. Na mesma meta-análise, seis estudos com 384 participantes recebendo probióticos ou sinbióticos relataram maiores chances de melhoria no conteúdo de gordura hepática em doentes tratados com esteatose hepática moderada-grave graduada por ultrassom [273]. As limitações na evidência disponível incluem heterogeneidade das combinações de tratamento, sua dose e duração, disponibilidade limitada de diagnóstico de NAFLD/NASH suportado por biópsia, bem como avaliação

histológica ou por ressonância magnética dos efeitos do tratamento. Em um ECRC duplo-cego em 30 doentes com NAFLD comprovados por biópsia, o tratamento probiótico de três meses causou uma redução significativa na ALT, AST e GGT em comparação com placebo [276]. Os probióticos também reduziram os triglicerídeos intra-hepáticos por espectroscopia de ressonância magnética e AST sérica em 10 doentes [277]. Em doentes com NASH comprovada por biópsia, o tratamento sinbiótico de 24 semanas com *Bifidobacterium longum* e frutooligossacarídeos e modificação do estilo de vida reduziu a AST sérica e melhorou a histologia da NASH em comparação com a modificação do estilo de vida isolada [278].

8.2.5 Balão gástrico

64) Em caso de tratamento não cirúrgico, um balão gástrico endoscópico transitório pode ser oferecido em doentes selecionados com EHNA na ausência de hipertensão portal.

(R61, grau 0, forte consenso 100%)

Comentários

A Food and Drug Administration (FDA) aprovou dois sistemas de balão intragástrico cheio de líquido para uso nos EUA (Orbera e ReShape). Estes sistemas estão parcialmente disponíveis também na Europa. Os riscos típicos de acordo com a FDA são hiperinsuflação com a necessidade de remoção precoce e pancreatite [279].

Programas de tratamento multimodalidade não cirúrgico, incluindo um balão gástrico endoscópico, podem alcançar perda de peso significativa e melhoria da comorbidade [280]. No entanto, os dados em doentes com DHC são limitados. A eficácia e segurança dos balões intragástricos foram demonstradas para a NAFLD numa revisão sistemática e meta-análise de nove estudos, incluindo 442 balões [281]. Foi observada melhoria da esteatose em 79,2% dos doentes e pontuação de atividade da NAFLD em 83,5%. O HOMA-IR melhorou em 64,5% dos doentes. Foi observada uma redução do volume hepático em 93,3%.

O grupo de trabalho concorda que o balão gástrico não deve ser utilizado em caso de cirrose hepática avançada com hipertensão portal. No entanto, para doentes sem varizes esofágicas ou outras complicações da cirrose hepática avançada, o balão intragástrico pode ser uma intervenção de suporte que precisa de um acompanhamento adequado para resultar em uma solução a longo prazo.

8.2.6 Terapêutica medicamentosa

8.2.6.1 Peptídeo semelhante ao glucagon 1 agonistas

65) Agonistas do recetor GLP-1, como liraglutido ou semaglutido, devem ser recomendados como medicamentos antiobesidade de primeira escolha em doentes com NASH, desde que o doente não sofra de doença hepática descompensada.

(R62, grau B, forte consenso 96%)

Comentários

Liraglutido. Vários ensaios clínicos randomizados e controlados testaram a eficácia do liraglutido em doentes com NAFLD e/ou NASH, frequentemente com uma relação entre a quantidade de perda de peso e o grau de melhoria histológica da NAFLD. O ensaio LEAN atribuiu aleatoriamente 52 doentes com NASH histologicamente comprovada ao liraglutido 1,8 ou placebo e avaliou os efeitos com biópsia hepática no final do tratamento. Neste estudo, 39% dos doentes tratados com liraglutido apresentaram resolução da NASH em comparação com 9% dos doentes no grupo placebo (RR 4,3 [IC 95% 1,0–17,7]; $p=0.019$). Além disso, 9% dos doentes no grupo do liraglutido versus 36% dos doentes no grupo do placebo tiveram progressão da fibrose (RR 0,2 [0,1 – 1,0]; $p = 0,04$) [282]. Vários ensaios clínicos randomizados e controlados testaram a eficácia do liraglutido 1,8 mg na redução do conteúdo de gordura hepática medido com técnicas de imagem avançadas em doentes com NAFLD. Alguns deles demonstraram uma melhor redução do teor de gordura hepática com liraglutido do que com placebo [283], mas a maioria não encontrou diferenças significativas [284-286]. Nenhuma preocupação de segurança foi levantada, mas a droga é contraindicada em doentes com insuficiência hepática grave.

Semaglutido. Como liraglutida, também semaglutido é um agonista GLP-1. A vantagem do semaglutido é que requer uma aplicação s.c. apenas uma vez por semana, enquanto o liraglutido requer uma injeção diária. Recentemente, o semaglutido oral também foi aprovado. Precisa de administração diária. A eficácia do semaglutido é pelo menos tão boa como a do liraglutido [287-289].

Para outras opções de tratamento farmacológico em doentes com obesidade, ver a guideline científica ESPEN/UEG [1,2].

8.2.6.2 Inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2

66) Em doentes com diabetes tipo 2 e NAFLD, inibidores do cotransportador de sódio-glicose-2 podem ser usados para melhorar o controlo da glicose e a NAFLD.

(R66, grau 0, forte consenso 93%)

Comentários

Os inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT-2) causam redução de peso e massa gorda, com melhoria dos parâmetros glicémicos, resistência à insulina e dislipidemia, bem como benefícios cardiovasculares e renais a longo prazo. Mas também melhoram os níveis séricos de enzimas hepáticas, índices de fibrose hepática e gordura hepática [290, 291]. No entanto, existem poucos dados sobre a eficácia do SGLT-2 nos parâmetros histológicos da NAFLD. Os efeitos adversos mais comuns dos inibidores do SGLT-2 são infeções do trato geniturinário. Além disso, podem causar cetoacidose diabética, tonturas, lesão renal aguda, amputações de membros inferiores e fraturas ósseas [292].

8.2.7 Cirurgia bariátrica

67) Doentes com DHC (NAFLD ou NASH) com IMC > 35 kg/m² sem resposta ao tratamento multimodal devem ser considerados para cirurgia bariátrica.

(R67, grau B, forte consenso 96%)

Comentários

Na NAFLD existe esteatose hepática com hepatócitos infiltrados com gordura. O diagnóstico é feito depois que outras etiologias para o fígado gordo, como o consumo de álcool, são descartadas. Até 80% dos doentes com NAFLD apresentam obesidade. Aproximadamente 10% - 25% dos doentes com doença hepática silenciosa desenvolvem NASH, e 5% - 8% desses desenvolverão cirrose hepática dentro de cinco anos. O grau de infiltração de gordura está relacionado com o IMC e especificamente com a gordura visceral [293]. A resolução da NASH é alcançada em 65 – 90% dos doentes alcançando $\geq 7\%$ de perda de peso [73]. Foi proposto que a perda de peso de $\geq 3\%$ é necessária para melhorar a esteatose, $\geq 5\%$ para melhorar a inflamação e $\geq 10\%$ para melhorar a fibrose [294].

Doentes com fígado gordo apresentam frequentemente obesidade. A perda de peso é a primeira e quase única medida de tratamento. Neste grupo de doentes, a cirurgia bariátrica mostrou-se eficaz. Poderia até mesmo prevenir o desenvolvimento de NASH e suas complicações. Em uma população pós-bariátrica (3.410 doentes), em comparação com um grupo de doentes com obesidade compatível com o score de propensão (46.873 grupo de comparação), a cirurgia bariátrica está associada à redução da incidência de NASH e carcinoma hepatocelular [295]. Pode haver um agravamento transitório dos testes da função hepática [296]. Em doentes que sofrem de NASH, RYGB permitiu resolução em 83% dos doentes [297].

Em doentes com um fígado particularmente grande, um tratamento pré-operatório com uma dieta de baixa caloria ou um balão gástrico deve ser considerado.

68) RYGB ou GE laparoscópica devem ser preferidas como procedimentos cirúrgicos metabólicos em doentes com obesidade e NAFLD. Ambos os procedimentos são igualmente eficazes na melhoria da NAFLD.

(R68, grau B, forte consenso 96%)

Comentários

Numa análise de desfecho secundário de um ensaio clínico aleatorizado, a influência da GE versus RYGB na função hepática em doentes bariátricos com NAFLD não mostrou diferença entre os dois procedimentos [296]. Num estudo comparativo, não foi encontrada qualquer diferença entre o RYGB e GE laparoscópico relativamente à pontuação de atividade da NAFLD [298]. Estes dados foram confirmados por outros estudos [299]. Uma revisão sistemática e meta-análise do RYGB contra a GE para a melhora da NAFLD mostrou que ambos os procedimentos são igualmente eficazes [300]. Esta meta-análise incluiu 20 estudos, baseados em quatro critérios separados: ALT, AST, a pontuação de atividade da NAFLD e a pontuação da fibrose da NAFLD. Outra meta-análise recente e revisão sistemática incluiu 32 estudos e mostrou que a cirurgia bariátrica poderia levar a uma resolução completa da NAFLD após procedimentos bariátricos [301]. No entanto, em alguns casos, 12% nesta meta-análise, agravamento histológico ou NAFLD de novo apareceram após cirurgia bariátrica [301]. Uma vez que o RYGB foi o procedimento bariátrico com o maior conjunto de dados e mostrou uma maior proporção de uma resolução completa da NAFLD, os autores foram mais favoráveis à RYGB. No entanto, ambas as meta-análises têm vários vieses: a maioria dos estudos incluídos foram retrospectivos e não randomizados e os valores de heterogeneidade foram altos. Em doentes com deterioração mais avançada da função hepática, a GE pode ter uma mortalidade mais baixa.

8.2.8 Doentes em lista de espera para transplante hepático

69) Os doentes com NASH na lista de espera para transplante hepático devem ser submetidos a uma avaliação multidisciplinar completa para comorbilidades cardiovasculares e metabólicas para melhorar a estratificação de risco para transplante e tratamento de comorbilidades na lista de espera.

(R71, grau B, forte consenso 100%)

Comentários

Projeta-se que a NASH se torne a principal indicação de transplante hepático em todo o mundo. Embora o resultado após o transplante hepático seja globalmente semelhante em doentes com cirrose NASH em comparação com outras etiologias da doença, os doentes com NASH têm uma maior carga de comorbilidades cardiovasculares e metabólicas e têm um risco substancial de recorrência da doença após o transplante. A gestão de doentes com obesidade e cirrose NASH na lista de espera para transplante hepático deve, portanto, ter como objetivo melhorar a sobrevida em lista de espera, otimizar o tratamento de comorbilidades e reduzir o risco de morbidade e mortalidade pós-transplante [302].

A NAFLD é uma doença sistémica e comorbilidades como doenças metabólicas (diabetes tipo 2, dislipidemia), doenças cardiovasculares ou insuficiência renal são comuns e afetam o risco de transplante e o prognóstico a longo prazo. Recomenda-se uma abordagem multidisciplinar durante a avaliação em lista de espera para capturar essas comorbilidades, abordar o perfil de risco do indivíduo e otimizar o tratamento farmacológico das comorbilidades [303]. Embora nenhum ECRC esteja fundamentando essa recomendação, dados da vida real de grandes registros de transplante apoiam essa abordagem, porque os resultados de doentes transplantados para NASH ou cirrose criptogénica foram amplamente semelhantes aos de outras etiologias (exceto para uma maior taxa de diabetes pós-transplante), apesar da maior idade dos recetores de transplante e do maior número de comorbilidades [304, 305].

70) Aconselhamento nutricional e exercício físico moderado devem ser oferecidos a doentes com obesidade e cirrose NASH geridos na lista de espera para transplante hepático para apoiar a perda de peso e melhorar a massa muscular.

(R70, grau B, forte consenso 100%)

Comentários

A obesidade está presente na maioria dos casos de NASH-cirrose na lista de espera. Em doentes com cirrose compensada, a redução de peso por intervenções intensas no estilo de vida, incluindo terapia nutricional e exercício moderado, melhorou os resultados clínicos em vários (pequenos) estudos [186]. Em doentes com obesidade e cirrose descompensada (Child-Pugh B e C), a sarcopenia é uma preocupação particular, apoiando o papel do exercício físico e a ingestão de proteínas nutricionais suficientes para prevenir a perda muscular. Um recente ensaio prospetivo aberto que investigou 16 semanas de dieta normoproteica hipocalórica personalizada e exercício supervisionado moderado (60 min/semana) em 50 doentes com obesidade e cirrose observou uma redução significativa na pressão portal (de $13,9 \pm 5,6$ mmHg para $12,3 \pm 5,2$ mmHg; $p < 0,0001$) sem quaisquer eventos de descompensação clínica [216]. Esses dados apoiam fortemente o aconselhamento nutricional para alcançar hipocalóricos (-500–800 kcal/d) e ingestão adequada de proteínas (> 1,5 g de proteínas/kg de peso corporal ideal/d), evitar

hipomobilidade e implementar protocolos de atividade física moderada (supervisionada) em doentes com NASH com obesidade na lista de espera.

71) Terapias metabólicas, endoscopia bariátrica e/ou cirurgia bariátrica em doentes com obesidade e cirrose NASH geridos na lista de espera para transplante hepático devem ser conduzidas atualmente apenas dentro de ensaios clínicos ou programas estruturados.

(R69, grau GPP, forte consenso 100%)

Comentários

Uma vez que a obesidade mórbida é considerada uma contraindicação para o transplante hepático, vários centros ganharam experiência no tratamento de doentes com obesidade e cirrose NASH na lista de espera com medicamentos metabólicos (por exemplo, análogos do GLP-1, como liraglutido ou semaglutido) ou os submetem com a cirurgia bariátrica [306]. O SG laparoscópico parece vantajoso em relação à segurança em comparação com o RYGB (laparoscópico). No entanto, apenas doentes com cirrose relativamente compensada podem ser submetidos com a cirurgia bariátrica, porque as complicações a curto prazo incluíram sangramento, infeções da ferida, extravasamento da linha básica e encefalopatia hepática, mesmo após o GE [306]. Uma abordagem alternativa com a cirurgia bariátrica poderia ser os procedimentos endoscópicos bariátricos, nos quais o risco peri-procedimento pode ser menor. Os análogos do GLP-1 são considerados contraindicados em doentes com cirrose descompensada (ou seja, o candidato típico da lista de espera). O painel de especialistas, portanto, concluiu que as intervenções de perda de peso listadas acima – terapia farmacológica, endoscopia bariátrica e cirurgia bariátrica – devem, no momento, ser conduzidas apenas dentro de ensaios clínicos ou de um programa institucional estruturado com aprovação ética e monitorização permanente da segurança dos dados.

9 Tratamento antes e após a terapia de perda de peso/cirurgia bariátrica

9.1 Antes (Fig. 12)

72) Todos os doentes submetidos com a cirurgia bariátrica, incluindo aqueles com doenças gastrointestinais crônicas, devem ser avaliados quanto a deficiências nutricionais e sarcopenia antes da intervenção.

(R72, grau GPP, forte consenso 97%)

Comentários

As deficiências nutricionais são mais comuns em indivíduos com obesidade, incluindo proteína [307], ferro [308] e vitamina D [309]. Além disso, doentes com DII podem estar particularmente em risco de deficiências nutricionais devido à diminuição da ingestão de nutrientes, má absorção, hipermetabolismo, tratamento farmacológico ou nutrição parentérico total a longo prazo [310, 311]. A rastreio nutricional deve incluir minimamente o estado de ferro, vitamina B12, ácido fólico (folato de glóbulos vermelhos, homocisteína, ácido metilmalónico opcional) e 25-vitamina D (vitaminas A e E opcionais) [312]. Devem ser considerados testes mais extensivos em doentes submetidos a procedimentos de má absorção com base nos sintomas e riscos.

Em caso de suspeita clínica de sarcopenia, devem ser realizadas avaliações adicionais para redução da massa muscular (por exemplo, por DXA ou BIA) ou da função muscular (por exemplo, medição da preensão manual ou outros testes funcionais).

Para mais pormenores, ver a guideline de micronutrientes ESPEN [39] e o documento de consenso ESPEN sobre obesidade sarcopénica [32].

73) Em doentes com DII, a endoscopia gástrica e a coloscopia devem ser realizadas antes da cirurgia.

(R73, grau GPP, forte consenso 97%)

Comentários

Esta recomendação baseia-se exclusivamente na prática clínica e, portanto, classifica-se como um ponto de boas práticas (GPP). Em casos selecionados, por exemplo, suspeita clínica de envolvimento do intestino delgado, deve ser realizada enterografia por ressonância magnética adicionalmente (ver recomendação 74).

74) Em doentes com DC, uma avaliação completa do trato gastrointestinal deve ser realizada antes da cirurgia bariátrica.

(R74, grau GPP, forte consenso 100%)

Comentários

A avaliação do intestino delgado deve ser realizada antes da cirurgia bariátrica, especialmente a enterografia por ressonância magnética [313]. No caso de envolvimento do intestino delgado, a cirurgia bariátrica será contraindicada. Pelas mesmas razões, a endoscopia gástrica e a coloscopia devem ser realizadas. Como em doentes clinicamente assintomáticos, a calprotectina fecal pode detetar uma recidiva antes que os sintomas clínicos ocorram, o monitorização da calprotectina fecal pode ser recomendado antes da cirurgia bariátrica [313]. Não há nenhum estudo na literatura avaliando o interesse na

concentração de calprotectina fecal antes da cirurgia bariátrica, mas as recomendações da ECCO são favoráveis ao monitorização da calprotectina fecal para detetar uma recaída [313].

Para doentes com colite ulcerosa, uma colonoscopia além da endoscopia deve ser realizada antes de um procedimento bariátrico. A colonoscopia é obrigatória para detetar displasia ou cancro [314]. No caso de displasia ou cancro, os procedimentos bariátricos devem ser cancelados.

75) Em doentes com DHC, a presença de cirrose descompensada deve ser excluída antes da cirurgia bariátrica, devido ao risco aumentado após a cirurgia.

(R75, grau GPP, forte consenso 100%)

Comentários

Não foram encontrados estudos prospetivos ou RCTs sobre as avaliações necessárias antes da cirurgia bariátrica em doentes com DHC. Em doentes com DHC, cirrose desconhecida pode ser encontrada, especialmente em doentes com NASH. Na rara série retrospectiva ou revisões sobre doentes submetidos a cirurgia bariátrica, a avaliação pré-operatória não é detalhada.

Uma revisão sistemática da cirurgia bariátrica em doentes com cirrose incluiu nove estudos com um total de 122 doentes [315]. Nesta revisão, ainda não está claro qual rastreio nutricional e avaliação pré-operatória foram usadas.

O grupo de trabalho está convencido de que a cirrose hepática é geralmente uma contraindicação para a cirurgia bariátrica, devido ao aumento da taxa de complicações perioperatórias e a longo prazo, embora esta posição não seja fundamentada pela literatura.

De acordo com a Guideline Alemã sobre cirurgia bariátrica, cirrose compensada (Child-Pugh A) não é contraindicação para cirurgia bariátrica [316]. A cirrose hepática de Pugh B ou C ou a hipertensão portal clinicamente evidente representam sérias preocupações na indicação de intervenções cirúrgicas bariátricas.

76) Uma avaliação psicossocial pode ser realizada por um especialista em saúde comportamental antes da cirurgia bariátrica.

(R76, grau 0, forte consenso 96%)

Esta recomendação é modificada da recomendação 30 das Guidelines de Prática Clínica para a Nutrição Perioperatória, Suporte Metabólico e Não Cirúrgico de Doentes Submetidos a Procedimentos Bariátricos [218]. Também distúrbios alimentares e outras psicopatologias devem ser avaliados e, se necessário, tratados antes da cirurgia bariátrica.

Comentários

A cirurgia bariátrica é uma opção de tratamento e não uma intervenção estética em doentes com obesidade. A avaliação psicológica antes de uma operação é obrigatória para todos os doentes [218, 317]. Existem vários resultados controversos sobre a relação entre distúrbios alimentares pré-operatórios e reganho de peso após a cirurgia. Comportamentos alimentares problemáticos, transtornos da compulsão alimentar e perda de controlo sobre a alimentação não foram encontrados associados ao reganho de peso pós-operatório [318-320]. Por outro lado, um estudo piloto mostrou que distúrbios

alimentares pré-operatórios podem causar reganho de peso pós-operatório [321]. As psicopatologias alimentares pós-operatórias estão relacionadas ao reganho de peso após a cirurgia, mas a relação entre psicopatologias alimentares pré-operatórias e reganho de peso ainda não está clara [322]. Sem dúvida, a avaliação pré-operatória para distúrbios psicológicos (transtornos alimentares, abuso de substâncias, transtornos de humor, etc.) minimiza o risco de falha no controle de peso pós-operatório de acordo com fatores psicológicos.

77) A esofagogastrosopia ou endoscopia digestiva alta pode ser realizada como um exame diagnóstico de rotina antes da cirurgia bariátrica para descartar esôfago de Barret ou neoplasias esofágicas e gástricas.

(R95, grau 0, forte consenso 100%)

Comentários

A obesidade está associada a vários câncros comuns, como o endométrio, o colo do útero, o ovário, o câncer da mama após a menopausa e, nos homens, o câncer da próstata [30]. A perda de peso induzida pela cirurgia pode diminuir este risco aumentado de certos tipos de câncer [323, 324]. No entanto, os doentes que foram tratados com cirurgia bariátrica podem também desenvolver câncros do trato gastrointestinal superior.

Devido às alterações anatômicas introduzidas pela cirurgia bariátrica, essas neoplasias constituem um desafio diagnóstico e terapêutico. Particularmente, podem desenvolver-se câncros no remanescente gástrico excluído após cirurgia de bypass gástrico. Frequentemente o tumor pode ser silencioso e quando os sintomas aparecem a doença está em estágio avançado. A avaliação diagnóstica pode ser mais difícil e o acesso à neoplasia para biópsia mais complicado do que sem cirurgia bariátrica. Em consequência, as chances de uma cirurgia curativa podem ser reduzidas [325].

Por estas razões, a esofagogastrosopia/endoscopia digestiva alta pode ser considerada um exame diagnóstico de rotina antes da cirurgia bariátrica para descartar esôfago de Barret ou neoplasias malignas esofágicas e gástricas [326]. Após a cirurgia bariátrica, o acesso endoscópico às lesões pode ser difícil e uma tomografia computadorizada pode ser útil para identificá-las, mas a sensibilidade é menor do que com a endoscopia, a lesão tem que ser maior para ser vista, o que significa que o tumor já tem um volume que pode impedir o tratamento cirúrgico eficaz [327].

O diagnóstico precoce de neoplasias malignas superiores após cirurgia bariátrica requer um baixo limiar de suspeita e proceder para descartá-lo com a técnica mais adequada.

9.2 Após

9.2.1 Após cirurgia bariátrica (Fig. 12)

78) Todos os doentes submetidos a cirurgia bariátrica, incluindo aqueles com doenças gastrointestinais crônicas, devem ser monitorizados quanto a deficiências nutricionais após a cirurgia bariátrica.

(R77, grau B, forte consenso 100%)

Comentários

As deficiências de micronutrientes mais comuns após a cirurgia bariátrica são ferro, ácido fólico, vitaminas B1, B12, A e D [328]. A desnutrição proteica e, mais raramente, lipídica é

mais comumente observada após procedimentos de má absorção, como desvio biliopancreático [307]. O rastreio nutricional regular em doentes bariátricos deve incluir vitamina A, B1, B12, D/cálcio, ácido fólico e ferro [312].

79) Doentes pós-cirurgia bariátrica devem ingerir quantidades adequadas de proteína para preservar a massa muscular e, assim, prevenir a sarcopenia.

(R78, grau GPP, forte consenso 97%)

Comentários

A deficiência proteica grave após procedimentos cirúrgicos bariátricos de má absorção é uma condição grave que causa a necessidade de hospitalização em 1% ao ano [329]. Atualmente, não existem Guidelines aceites sobre o tratamento da desnutrição proteica após cirurgia bariátrica. Para evitar a perda de massa corporal magra, os doentes devem receber suplementação com 60 - 90 g de proteína/d [330]. Para alcançar este objetivo, aconselhamento dietético especializado, bem como suplementos de proteína, podem ser usados.

80) Todos os doentes submetidos com a cirurgia bariátrica, incluindo aqueles com doenças gastrintestinais crônicas, devem receber suplementos nutricionais para evitar deficiências após a cirurgia bariátrica.

(R79, grau B, forte consenso 96%)

Comentários

Os doentes pós-cirurgia bariátrica são propensos a desenvolver múltiplas deficiências nutricionais, principalmente deficiências de proteínas e micronutrientes. Isto resulta em deficiências específicas, bem como sarcopenia e osteoporose [331-334]. A baixa ingestão, bem como a má absorção e/ou vômitos, explicam estas deficiências. O fornecimento adequado de proteínas e micronutrientes – vitaminas e minerais – previne estas deficiências. Portanto, a suplementação multivitamínica adequada, variando de um comprimido a dois comprimidos por dia, de acordo com o procedimento cirúrgico, deve ser recomendada para evitar deficiências. Ferro 100 mg/d, vitamina B12 1 mg/d, cálcio 500 mg/d, vitamina D 800 U/d e multivitaminas/minerais duas vezes ao dia devem ser fornecidos [335]. Suplementos adicionais podem ser necessários individualmente, dependendo do tipo de intervenção cirúrgica e deficiências selecionadas que foram confirmadas por análises laboratoriais. Ver também as Guidelines ESPEN relativas aos micronutrientes [39].

Dados referentes a doentes com doença gastrointestinal pós-cirurgia bariátrica e sua propensão a desenvolver deficiências nutricionais e/ou outras complicações metabólicas não são suficientes para determinar recomendações específicas para este grupo de doentes.

81) Doentes com doença gastrointestinal submetidos a cirurgia bariátrica devem ser submetidos a programas de acompanhamento imediato especificamente projetados para doentes pós-bariátricos, juntamente com um acompanhamento de sua doença primária.

(R80, grau GPP, forte consenso 100%)

Comentários

A atividade física, o exercício aeróbico e o exercício de resistência permitem uma melhor perda de peso, juntamente com um melhor desempenho físico [336]. Os doentes que participam de um programa de acompanhamento têm taxas mais baixas de deficiências [337]. Diante disso, é de extrema importância que os doentes participem de um programa de acompanhamento regular e duradouro. Apesar da importância desse acompanhamento, apenas cerca de um quarto a um terço dos doentes cumprem o acompanhamento cinco anos após a cirurgia [338]. Não participar de tal programa está associado a menor perda de peso e deficiências nutricionais mais proeminentes, embora se deva notar que deficiências nutricionais em mais da metade dos doentes são encontradas, mesmo em doentes que participam de programas específicos pós-bariátricos [331].

82) Terapia nutricional médica suplementar deve ser fornecida a doentes com doenças gastrointestinais crônicas (IBS, IBD, DHC) se desenvolverem deficiências nutricionais após perda de peso induzida cirurgicamente.

(R81, grau GPP, forte consenso 100%)

Comentários

Se os esforços para melhorar as deficiências do substrato, especialmente a deficiência de proteínas, falharem com suplementação oral, e a nutrição entérica não for tolerada ou indicada, a nutrição parentérica pode ser necessária [339]. Deve-se tomar cuidado para evitar a síndrome de realimentação por um aumento gradual do fornecimento de calorias com uma infusão de quantidades suficientes de dextrose e prevenção/correção de qualquer hipocalcemia, hipofosfatemia e/ou hipomagnesemia [340]. A revisão cirúrgica pode ser necessária para aumentar a superfície de absorção do intestino delgado, alongando o canal comum [341].

83) Doentes pós-cirurgia bariátrica que desenvolvem insuficiência nutricional e, especificamente, deficiências vitamínicas lipossolúveis, apesar da suplementação adequada, devem ser submetidos a investigação para insuficiência pancreática.

(R89, grau GPP, forte consenso 97%)

Comentários

A insuficiência do pâncreas é uma complicação conhecida da cirurgia bariátrica, especialmente RYGB. A prevalência de insuficiência pancreática após RYGB distal é de 48% e após RYGB proximal é de 19% [342].

Não existem meios conhecidos para prevenir a insuficiência do pâncreas em doentes pós-cirurgia bariátrica.

84) Doentes pós-cirurgia bariátrica que desenvolvam deficiências vitamínicas lipossolúveis, apesar da suplementação vitamínica adequada, devem ser rastreados para tratamento enzimático pancreático, mesmo que a elastase fecal seja normal.

(R90, grau GPP, forte consenso 100%)

Comentários

Para detalhes sobre a terapêutica de substituição enzimática do pâncreas, ver recomendação 38.

85) Um programa estruturado de acompanhamento a longo prazo deve ser definido e colocado em prática após a terapia de perda de peso bem-sucedida ser alcançada por intervenção no estilo de vida ou procedimento cirúrgico bariátrico. O programa de acompanhamento deve incluir rastreo e avaliação nutricional, recomendações de dieta, monitorização metabólica e nutricional de rotina, bem como suplementação regular de vitaminas, nutrientes e micronutrientes.

(R82, grau B, forte consenso 100%)

Comentários

Estas recomendações foram deduzidas da recomendação 49ff das orientações AACE/TOS/ASMBS/OMA/ASA 2019 [218].

Em doentes altamente selecionados com pressão arterial invasiva bem controlada, a cirurgia bariátrica é segura com uma baixa taxa de complicações pós-operatórias e eficaz com boa perda de peso. No entanto, as evidências são limitadas a amostras pequenas e períodos limitados de acompanhamento [67, 68, 79-81, 83, 343-346].

A comorbilidade gastrointestinal é comum em doentes com obesidade e a alta ingestão calórica pode explicar alguns dos sintomas gastrointestinais. O efeito da cirurgia de perda de peso nos sintomas gastrointestinais é incompletamente elucidado. A obstipação e a saciedade aumentam e a tolerância alimentar diminuem no pós-operatório precoce de cirurgia bariátrica [347]. A prevalência de sintomas semelhantes aos da SII pode aumentar após o RYGB [119]. No entanto, outros estudos mostram melhoria nos sintomas gastrointestinais e, portanto, na qualidade de vida após a cirurgia bariátrica [114, 348].

No entanto, não há dados confiáveis para cuidados explícitos de longo prazo em doentes com doença gastrointestinal crónica e obesidade após um procedimento bariátrico disponíveis. Portanto, os cuidados de longo prazo nesses doentes devem ser realizados em análogos aos doentes sem doença gastrointestinal crónica e obesidade que se submetem a um procedimento bariátrico.

9.2.2 Após a perda de peso em geral (Fig. 13)

86) Os doentes devem realizar atividade física aeróbia moderada com um mínimo de 150 min por semana e musculação duas a três vezes por semana.

(R83, grau B, forte consenso 100%)

Comentários

Esta recomendação foi deduzida da recomendação 51 das Orientações AACE/TOS/ASMBS/OMA/ASA 2019 [218].

A perda de peso, em particular após procedimentos bariátricos, pode causar perda muscular esquelética ou sarcopenia, associada a uma incapacidade física, má qualidade de vida e maior risco de mortalidade [334]. Vários estudos mostraram uma correlação positiva entre a perda de peso após cirurgia bariátrica com a atividade física [349-351]. Além disso, a atividade física, especialmente o treino de resistência, após procedimentos

bariátricos reduz o risco de sarcopenia e melhoria de uma variedade de fatores metabólicos [352-354]. Nos RCTs, o treino de atividade física duas vezes por semana durante seis meses após o RYGB melhoraram os fatores de risco cardiometabólicos e a força muscular, mas no acompanhamento, esses benefícios desapareceram em comparação com os controles [355, 356]. No entanto, a atividade física induz e mantém a melhoria da qualidade de vida relacionada com a saúde por até dois anos após o RYGB [357].

87) Os doentes devem ser incentivados a participar de intervenções psicoterapêuticas ou de grupos de apoio, automonitorização e/ou tecnologias móveis para melhorar a perda de peso e os riscos cardiometabólicos após procedimentos bariátricos.

(R84, grau B, forte consenso 100%)

Comentários

Esta recomendação foi deduzida da recomendação 52 das Orientações AACE/TOS/ASMBS/OMA/ASA 2019 [218].

Doentes que participam de intervenções psicoterapêuticas, gestão comportamental ou grupos de apoio em combinação com cirurgia bariátrica têm maior perda de peso do que doentes tratados apenas com cirurgia bariátrica [358-360]. A auto-monitorização conduz a melhores resultados de perda de peso [361, 362]. A incorporação de tecnologias móveis mostra resultados promissores para melhorar o tratamento de perda de peso [363-369].

88) Os medicamentos para perda de peso podem ser uma ferramenta útil para doentes com perda de peso inadequada ou reganho de peso após cirurgia bariátrica. Tais medicamentos devem ser prescritos apenas por um especialista.

(R85, grau GPP, forte consenso 100%)

Comentários

A medicação para perda de peso em conjunto com a modificação do estilo de vida pode proporcionar perda de peso e uma melhoria nos distúrbios metabólicos relacionados com a obesidade e complicações [370-373]. Os doentes submetidos com a cirurgia bariátrica podem incorrer em uma perda de peso inadequada ou reganho de peso. Foi demonstrado que a medicação para perda de peso como adjuvante da cirurgia bariátrica para indivíduos que tiveram perda de peso inadequada ou para indivíduos que recuperaram peso após serem submetidos com a cirurgia bariátrica pode ter um benefício adicional de perda de peso [374-378].

89) O ácido ursodesoxicólico (AUDC) deve ser prescrito para prevenir a formação de cálculos biliares em doentes submetidos a intervenções de redução de peso (estilo de vida e dieta, endoscopia e cirurgia).

(R86, grau A, forte consenso 96%)

Comentários

A obesidade e a rápida perda de peso são fatores de risco para colelitíase. Muitos estudos, principalmente retrospectivos, avaliaram a incidência de colecistolitíase de novo após

cirurgia bariátrica, variando de 20 a 37% [379, 380]. A incidência de colecistolitíase sintomática é menor, variando de 3,5 a 8,7% dos doentes submetidos com a cirurgia bariátrica [381-383]. A doença complicada do cálculo biliar ocorre em menos de 2% dos casos. O tempo médio para desenvolver colecistolitíase foi de doze meses em um estudo retrospectivo incluindo 711 casos de manga gástrica [381].

As Guidelines EASL 2016 recomendam AUDC 500 mg por dia até a estabilização do peso durante a rápida perda de peso, esta recomendação foi fraca [384]. Baseou-se principalmente em uma meta-análise de Stokes et al., incluindo 13 RCTs (dois multicêntricos, datas de publicações de 1988 a 2003) com um número total de 1.836 doentes, dose de AUDC usada em estudos que variaram de 300-1.200 mg e duração de seis a 18 meses, seguimento de seis a 24 meses. A AUDC foi superior aos braços de controlo na redução significativa da formação de cálculos biliares e da colecistectomia para cálculos biliares sintomáticos.

Magouliotis et al realizaram uma revisão sistemática e meta-análise em 2017, incluindo oito estudos (seis RCTs), diferentes doses de AUDC foram usadas 500-600 mg e 1000-1.200 mg, mas a conclusão foi que AUDC 500-600 mg por seis meses reduz a formação de cálculos biliares e colecistectomias pós-cirurgia bariátrica [385].

As Associações Americanas de Cirurgia Bariátrica, Endocrinologia, Obesidade e Anestesiologia publicaram recentemente Guidelines sobre nutrição perioperatória de cirurgia bariátrica, suporte metabólico e não cirúrgico, recomendando AUDC na dose de 500 mg uma vez ao dia para SG e 300 mg duas vezes ao dia para RYGB ou divisão biliopancreática com duodenal switch, para prevenir a formação de cálculos biliares [218].

Um ensaio clínico randomizado e controlado (UPGRADE) está em andamento para definir melhor o efeito do AUDC na prevenção da doença sintomática do cálculo biliar 24 meses após a cirurgia bariátrica, incluindo 980 doentes, usando AUDC a 900 mg por seis meses. Ele fornecerá evidências mais fortes para o uso de AUDC para prevenção de cálculos biliares durante a rápida perda de peso [386].

O AUDC pode nem sempre ser necessário, mas precisa ser considerado para doentes selecionados.

90) A colecistectomia deve ser proposta para doentes sintomáticos e assintomáticos submetidos a RYGB ou desvio biliopancreático sem/com duodenal switch, pois o acesso endoscópico à papila em caso de coledocolitíase é desafiador.

Se a colecistectomia for indicada, deve ser realizada durante a cirurgia bariátrica.

(R87, grau B, forte consenso 97%)

Comentários

Uma revisão sistemática recente e meta-análise mostraram que a realização de colecistectomia, quando indicada, concomitantemente com a cirurgia bariátrica está associada a menos complicações pós-operatórias e complicações graves em comparação com a cirurgia pré ou pós-bariátrica, mas a colecistectomia concomitante com a cirurgia bariátrica está relacionada ao aumento das complicações pós-operatórias e ao tempo operatório médio [387].

As Guidelines atualizadas de prática clínica americana de 2019 para a nutrição perioperatória, suporte metabólico e não cirúrgico de doentes submetidos a

procedimentos bariátricos sugerem que, em doentes assintomáticos com cálculos biliares conhecidos e história de RYGB ou desvio biliopancreático sem/com duodenal switch, a colecistectomia profilática pode ser considerada para evitar coledocolitíase. A colecistectomia deve ser proposta para doentes com doença biliar sintomática [218].

91) A perda de peso pode ser proposta para reduzir a recorrência da pancreatite biliar aguda ou hipertrigliceridemia relacionada com a obesidade.

(R88, grau 0, forte consenso 100%)

Comentários

A obesidade é um fator de risco para pancreatite aguda biliar e hipertrigliceridemia. O aumento da prevalência de obesidade é parcialmente responsável pelo aumento da incidência de pancreatite aguda [388]. A obesidade é um fator de risco para a gravidade da pancreatite aguda. Uma meta-análise recente de dados individuais de doentes, incluindo 1.302 doentes com pancreatite aguda explorando a relação entre obesidade e resultados de pancreatite aguda, descobriu que os doentes com obesidade estavam significativamente mais em risco de desenvolver falência de órgãos e falência múltipla de órgãos do que doentes sem obesidade (31% vs 23% e 20% vs 12%, $p = 0,001$ e $p < 0,001$). Curiosamente, não houve diferença significativa entre os dois grupos em termos de mortalidade ou necrose após ajuste para fatores de confusão [389]. Meta-análises anteriores (convencionais) encontraram um impacto significativo da obesidade na gravidade e mortalidade da pancreatite aguda. Vários sistemas de pontuação estão disponíveis para prever a gravidade da pancreatite aguda: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II, APACHE combinado com pontuação para obesidade (APACHE-O), o sistema de pontuação de Glasgow, o Harmless Acute Pancreatitis Score (HAPS), Prognosis of Acute Pancreatitis 3 (PANC 3), o Japanese Severity Score (JSS), Pancreatitis Outcome Prediction (POP) e o Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis (BISAP) [390]. As Guidelines do IAP/APA aconselham o uso do score da Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS) na admissão para prever a gravidade e outros parâmetros clínicos, biológicos e evolutivos para prever o desfecho, incluindo o IMC [391]. Uma pontuação específica, incluindo obesidade, foi desenvolvida através da adaptação do APACHE II. APACHE-O pareceu aumentar o poder de predição da gravidade [392]. Não existe um algoritmo de gestão da pancreatite aguda específico recomendado para doentes com excesso de peso ou obesidade. Um estudo recente explorou o efeito do GE laparoscópico na recorrência da pancreatite aguda hipertrigliceridemia. No grupo GE laparoscópica, não houve recorrência de pancreatite aguda após 12 meses de seguimento, em comparação com 47% no grupo controlo (tratamento convencional de pancreatite aguda). Os níveis séricos de triglicerídeos normalizaram no grupo GE laparoscópica aos três meses [393]. Estudos futuros são necessários para desenvolver o gestão específico da pancreatite aguda em doentes com obesidade.

9.2.3 Hipoglicemia pós-bariátrica

92) Especialmente após um ano do procedimento cirúrgico, características da hipoglicemia pós-bariátrica devem ser pesquisadas e diferenciadas de outros tipos de hipoglicemia.

(R91, grau B, forte consenso 97%)

Comentários

A hipoglicemia sintomática associada com a cirurgia bariátrica ocorre em alguns doentes mais de um ano após o procedimento operatório, três a quatro horas após a ingestão de uma refeição com uma quantidade não pequena de hidratos de carbono. É importante distinguir entre síndrome de dumping imediato após as refeições (10 - 60 min), onde predominam os sintomas digestivos e vasomotores, e síndrome de dumping tardio, que ocorre 60 - 180 minutos após as refeições, com sintomas autonómicos (adrenérgicos e colinérgicos) e neuroglicénicos. A taquicardia é uma característica do dumping imediato e a baixa glicemia é de dumping tardio (glicemia < 50 mg/dL) [394].

A prevalência de hipoglicemia pós-cirurgia bariátrica depende do ponto de corte diagnóstico para glicemia e da frequência de medição da glicose após as refeições. Hipoglicemia neuroglicopénica grave que necessita de ajuda externa de familiares ou serviços de emergência pode ocorrer em 0,1% dos doentes submetidos a bypass gástrico e em 0,02% com GE [395, 396]. A hipoglicemia leve ou moderada pode ser identificada por um questionário estruturado em 20 - 30% dos doentes [397] e 75% com medição contínua da glicose [398]. Doentes com hipoglicemia pós-bariátrica após bypass gástrico apresentam maior variabilidade glicémica e frequência de glicemia < 70 mg/dL, especialmente à noite. Estas observações interessantes apontam mecanismos fisiopatológicos para além das alterações prandiais que têm sido usualmente propostas para explicar a hipoglicemia pós-bariátrica [399]. Doentes com hipoglicemia pós-bariátrica têm hiperinsulinemia pós-prandial mediada pelos efeitos combinados do trânsito mais rápido de nutrientes do remanescente gástrico para o intestino, bem como um efeito incretina aumentado [400-403]. Não há aumento da expressão do recetor GLP-1 no pâncreas ou sensibilidade das células beta ao GLP-1 [404, 405]. No entanto, a infusão contínua do antagonista GLP-1, exendin 9-39, reduz a resposta induzida pela refeição após cirurgia bariátrica e previne a hipoglicemia [406].

Idade mais jovem, IMC mais baixo, pico de glicose mais cedo e baixos níveis de glicose duas horas após um teste oral de tolerância à glicose previram hipoglicemia pós-bariátrica. A prevalência de hipoglicemia pós-bariátrica leve a moderada foi semelhante após bypass gástrico ou GE, com ou sem diabetes prévio. Curiosamente, doentes com hipoglicemia pós-bariátrica experimentaram menor perda de peso dois anos após a cirurgia bariátrica [407].

93) A hipoglicemia pós-bariátrica pode ser diagnosticada pela medição da glicemia após teste provocatório de refeição mista.

(R92, grau 0, forte consenso 97%)

Comentários

A avaliação da gravidade e do momento dos episódios de hipoglicemia pode ser realizada com diários que registam os sintomas, o tipo e a quantidade de alimentos consumidos e a atividade física antes dos sintomas. Existem questionários projetados para rastrear hipoglicemia potencial, como o Sigstad Dumping Score [408], destinados mais para dumping do que para eventos de hipoglicemia, ou os questionários da Escala de Hipoglicemia de Edimburgo, Gold e Clarke, mas eles foram projetados para hipoglicemia no diabetes tipo 1 e não são específicos ou validados para hipoglicemia pós-bariátrica [409]. A hipoglicemia pós-bariátrica pode ser mais grave após a derivação gástrica, mas a GE também está associado à hipoglicemia [410].

Em relação aos testes de diagnóstico, a melhor abordagem é o teste provocatório usando uma refeição mista contendo os três macronutrientes [411]. No entanto, este teste não é

padronizado nem no estímulo (composição precisa da refeição, sólido ou líquido, quantidade de hidratos de carbono e proteínas, etc.) nem nos critérios diagnósticos de hipoglicemia. A monitorização contínua da glicose pode registar as variações da glicose durante o dia e a sua relação com as refeições, embora possa ser menos precisa na medição de valores na gama de hipoglicemia [412]. Um teste oral de tolerância à glicose não é recomendado porque a natureza do teste provocatório é bastante diferente do padrão habitual de refeições e pode causar síndrome de dumping. No entanto, um glicosímetro é útil para verificar a glicose capilar quando sintomático[413].

94) O tratamento da hipoglicemia pós-bariátrica deve consistir principalmente em modificação dietética, secundariamente em terapia médica ou endoscópica e cirúrgica.

(R93, grau B, forte consenso 100%)

Comentários

O tratamento da hipoglicemia pós-bariátrica é baseado na modificação dietética, terapia médica e cirúrgica. Se os doentes aderirem às recomendações dietéticas, a hipoglicemia pós-bariátrica pode ser frequentemente resolvida. No entanto, esses doentes podem ter padrões alimentares irregulares que os levam a obesidade grave antes e episódios de hipoglicemia após a cirurgia bariátrica. Conselhos importantes para doentes com hipoglicemia pós-bariátrica são [414, 415]:

Limitar as porções de hidratos de carbono a 30 g por refeição, 15 g por lanche

Escolher hidratos de carbono de baixo índice glicémico e evitar hidratos de carbono de alto índice glicémico

Dar preferência a gorduras saudáveis para o coração

Consumir a ingestão adequada de proteínas

Espaço refeições/lanches com três a quatro horas de intervalo

Evite consumir líquidos com as refeições e mastigue os alimentos lenta e cuidadosamente

Evite álcool e cafeína

Ingestão de vitaminas e minerais pós-bariátrica

95) Se a nutrição e a terapia farmacológica não resolverem a hipoglicemia pós-bariátrica, procedimentos endoscópicos e cirúrgicos podem ser realizados para o tratamento da hipoglicemia pós-bariátrica, mas a pancreatectomia parcial ou total não é recomendada.

(R94, grau 0, forte consenso 96%)

Comentários

Se as medidas dietéticas forem insuficientes, os medicamentos podem ser adicionados. A acarbose inibe a enzima α -glucosidase, que converte os polissacarídeos em monossacarídeos no intestino. Desta forma, a absorção de glicose é retardada e reduzida e, como consequência, achata a resposta glicêmica pós-prandial. A combinação de adesão a alterações dietéticas e administração regular de acarbose pode ser muito eficaz. No entanto, os doentes podem não se queixar de ambos os tratamentos e os sintomas persistem. Outros tratamentos farmacológicos possíveis são octreotido, pasireotido, diazóxido, antagonistas do cálcio (nifedipina, verapamilo), sitagliptina e liraglutido. A sua eficácia é menos bem estudada do que com a acarbose. A acarbose reduz a hiperglicemia e a variabilidade glicêmica. Em contraste, o pasireotido causa frequentemente

hiperglicemia contínua [415, 416]. Os tratamentos medicamentosos mais recentes para a hipoglicemia pós-bariátrica são a canagliflozina [417], a avexitida [418] ou um sistema de glucagon de circuito fechado [419].

As técnicas endoscópicas podem reduzir o diâmetro da boca anastomótica e ajudar a manter a redução de peso. Eles também podem ser úteis no gestão de complicações relacionadas ao procedimento cirúrgico, como fístula gastrogástrica, sangramento marginal e ulceração [420, 421]. Finalmente, em alguns casos, a cirurgia pode ser modificada ou revertida para corrigir a hipoglicemia pós-bariátrica [422, 423]. No entanto, a pancreatectomia parcial ou total não é recomendada para hipoglicemia pós-bariátrica [424].

10 Requisitos estruturais (Fig. 14)

10.1 Envolvimento dos doentes

96) Os médicos devem fornecer aconselhamento/entrevista motivacional/intervenções comportamentais para mudanças no estilo de vida para prevenir a obesidade.

(R96, grau B, forte consenso 100%)

Comentários

Há cada vez mais evidências sobre a importância de planos de gestão de competências bem estruturados para os profissionais de saúde proporcionarem um acompanhamento bem-sucedido em programas de prevenção da obesidade [425-430].

97) Os médicos devem envolver os doentes no processo de decisão compartilhada sobre a sua intervenção no estilo de vida para a prevenção da obesidade.

(R97, grau B, forte consenso 100%)

Comentários

Intervenções eficazes para ajudar as pessoas a mudar seu comportamento exigem uma compreensão de suas motivações, oportunidades, capacidades e ambiente social e físico. O planeamento de intervenções de mudança de estilo de vida/comportamento deve então basear-se no conhecimento do seu contexto social específico. Existem novas provas sobre a eficácia deste tipo de abordagem [431, 432].

10.2 Envolvimento do médico de clínica geral

98) Os cuidados primários devem ser envolvidos para se tornarem um cenário bem-sucedido para intervenções no estilo de vida destinadas a prevenir a obesidade.

(R100, grau B, forte consenso 97%)

Comentários

Há grandes evidências de ensaios clínicos mostrando um impacto modesto na intervenção para lidar com a prevenção da obesidade e o controlo da obesidade na prática clínica. Quanto a considerações específicas sobre atitudes comportamentais saudáveis e de gestão do rastreio, estudos preventivos têm sido feitos principalmente na atenção primária tanto para crianças quanto para a população adulta [433, 434].

10.3 Orientações

99) Os médicos podem seguir as Guidelines na prevenção da obesidade para ter um resultado bem-sucedido através da intervenção no estilo de vida.

(R99, grau 0, forte consenso 100%)

Comentários

As atuais Guidelines utilizadas na prática clínica podem fornecer um guia para ajudar e um quadro adequado orientado por etapas para intervenções estratégicas no estilo de vida [435].

10.4 Ferramentas de saúde online

100) Os médicos podem incentivar os doentes a usar ferramentas de saúde online, idealmente sob supervisão profissional, para promover mudanças no estilo de vida para prevenir/tratar a obesidade.

(R98, grau 0, forte consenso 100%)

Comentários

Embora não sejam muito fortes, há novas evidências sobre a eficácia e utilidade do uso de um aplicativo móvel com supervisão de cuidados de saúde para mudanças no estilo de vida [436].

Declaração de exoneração de responsabilidade

Esta guideline foi desenvolvida com razoável cuidado e com o melhor conhecimento disponível aos autores no momento da preparação. Destinam-se a ajudar os profissionais de saúde como uma ferramenta educacional para fornecer informações que possam apoiá-los na prestação de cuidados aos doentes. Os doentes ou outros membros da comunidade que utilizem estas Guidelines só o devem fazer depois de consultarem um profissional de saúde e não devem confundi-los com aconselhamento médico profissional. Estas orientações não devem substituir a procura de aconselhamento médico e de saúde profissional junto de um profissional de saúde.

Estas orientações podem não se aplicar a todas as situações e devem ser interpretadas à luz de situações clínicas específicas e da disponibilidade de recursos. Cabe a cada clínico adaptar estas Guidelines aos regulamentos locais e às circunstâncias e necessidades individuais de cada doente. As informações contidas nestas Guidelines não devem ser consideradas completas, atuais ou precisas, nem devem ser consideradas como incluindo todos os tratamentos ou métodos de cuidados apropriados ou como um padrão legal de cuidados.

A UEG e a ESPEN não oferecem nenhuma garantia, expressa ou implícita, em relação a estas Guidelines e não podem ser responsabilizadas por quaisquer danos resultantes da aplicação destas Guidelines, em particular por qualquer perda ou dano (direto ou indireto) resultante de um tratamento baseado nas Guidelines aqui dadas.

A UEG e a ESPEN não serão responsáveis, na máxima extensão permitida pelas leis aplicáveis, por qualquer conteúdo disponível nesses sites externos, que possa ser acedido usando os links aqui incluídos.

Legendas de figuras

Figura 1.

Cuidados com a obesidade em doentes com doença gastrointestinal e hepática. Visão geral do fluxograma de Guidelines. Abreviaturas: DII, doença inflamatória intestinal; SII, síndrome do intestino irritável; DRGE, doença do refluxo gastroesofágico.

Figura 2.

Rastreio e avaliação nutricional em doentes com DII e obesidade. Abreviaturas: BIA, análise de impedância corporal; IMC, índice de massa corporal; TC, tomografia computadorizada; DXA, Absorciometria de Raios X Duplos; GLIM, Global Leadership Initiative on Malnutrition; DII, doença inflamatória intestinal; MUST, Malnutrition Universal Screening Tool; NRS-2000, Nutrition risk screening 2000.

Figura 3.

Tratamento da obesidade em doentes com DII e obesidade. Abreviaturas: PAC, peso ajustado corporal outras abreviaturas ver Fig. 2.

Figura 4.

Rastreio/avaliação nutricional e tratamento da obesidade em doentes com SII e obesidade. Abreviaturas: ver Fig. 1.

Figura 5.

Rastreio/avaliação nutricional e tratamento da obesidade em doentes com doença celíaca e obesidade. Abreviaturas: ver Fig. 1.

Figura 6.

Rastreio/avaliação nutricional e tratamento da obesidade em doentes com DRGE e obesidade. Abreviaturas: ver Fig. 1.

Figura 7.

Rastreio/avaliação nutricional e tratamento da obesidade em doentes com Pancreatite e obesidade. Abreviaturas: ver Fig. 1.

Figura 8.

Rastreio nutricional / avaliação e tratamento da obesidade em doentes com doença hepática crónica – visão geral. Abreviaturas: GLP-1, peptídeo semelhante ao glucagon-1; NAFLD, doença hepática esteatósica não alcoólica; NASH, esteatohepatite não alcoólica; DNT, doenças não transmissíveis; SGLT-2, transportador ligado à glicose de sódio 2.

Figura 9.

Rastreio e avaliação nutricional em doentes com doença hepática crónica e obesidade. Abreviaturas: PAC, parâmetros de atenuação controlada; LDUST, Ferramenta de rastreio da desnutrição da doença hepática; RM-PDFF, ressonância magnética - fração de gordura da densidade de prótons; RFH-NPT, Royal free hospital ferramenta de priorização nutricional; outras abreviaturas ver fig. 8.

Figura 10.

Tratamento de dieta e estilo de vida em doentes com doença hepática crónica e obesidade. Abreviaturas ver fig. 8 e 9.

Figura 11.

Tratamento não dietético em doentes com doença hepática crónica e obesidade. Abreviaturas ver fig. 8 e 9.

Figura 12.

Tratamento antes e após a cirurgia bariátrica. Abreviaturas: DC, doença de Crohn; DHC, doença hepática crónica; DII, doença inflamatória intestinal; SII, síndrome do intestino irritável.

Figura 13.

Gestão após perda de peso em geral e gestão da hipoglicemia pós-bariátrica. Abreviaturas: AUDC, ácido ursodesoxicólico.

Figura 14.

Requisitos estruturais para o tratamento bem-sucedido da obesidade em doentes com doença gastrointestinal ou hepática: envolvimento do doente e do médico de clínica geral, guideline e uso da saúde online. Abreviaturas: GP, clínico geral.

11 Referências

- [1] Bischoff SC, Barazzoni R, Busetto L, Campmans-Kuijpers M, Cardinale V, Chermesh I, et al. European guideline on obesity care in patients with gastrointestinal and liver diseases - Joint ESPEN/UEG guideline. *Clin Nutr.* 2022;41:2364-405.
- [2] Bischoff SC, Barazzoni R, Busetto L, Campmans-Kuijpers M, Cardinale V, Chermesh I, et al. European guideline on obesity care in patients with gastrointestinal and liver diseases - Joint European Society for Clinical Nutrition and Metabolism / United European Gastroenterology guideline. *United European Gastroenterol J.* 2022;10:663-720.
- [3] Bischoff SC, Ockenga J, Eshraghian A, Barazzoni R, Busetto L, Campmans-Kuijpers M, et al. Practical guideline on obesity care in patients with gastrointestinal and liver diseases - Joint ESPEN/UEG guideline. *Clin Nutr.* 2023;42:987-1024.
- [4] Bischoff SC, Singer P, Koller M, Barazzoni R, Cederholm T, van Gossum A. Standard operating procedures for ESPEN guidelines and consensus papers. *Clin Nutr.* 2015;34:1043-51.
- [5] Bischoff SC, Escher J, Hebutterne X, Klek S, Krznaric Z, Schneider S, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr.* 2020;39:632-53.
- [6] Forbes A, Escher J, Hebutterne X, Klek S, Krznaric Z, Schneider S, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr.* 2017;36:321-47.
- [7] Nguyen GC, Munsell M, Harris ML. Nationwide prevalence and prognostic significance of clinically diagnosable protein-calorie malnutrition in hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14:1105-11.
- [8] Sandhu A, Mosli M, Yan B, Wu T, Gregor J, Chande N, et al. Self-Screening for Malnutrition Risk in Outpatient Inflammatory Bowel Disease Patients Using the Malnutrition Universal Screening Tool (MUST). *JPEN J Parenter Entérico Nutr.* 2016;40:507-10.
- [9] Gajendran M, Umapathy C, Loganathan P, Hashash JG, Koutroubakis IE, Binion DG. Analysis of Hospital-Based Emergency Department Visits for Inflammatory Bowel Disease in the USA. *Dig Dis Sci.* 2016;61:389-99.
- [10] Ananthakrishnan AN, McGinley EL. Infection-related hospitalizations are associated with increased mortality in patients with inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis.* 2013;7:107-12.
- [11] Wallaert JB, De Martino RR, Marsicovetere PS, Goodney PP, Finlayson SR, Murray JJ, et al. Venous thromboembolism after surgery for inflammatory bowel disease: are there modifiable risk factors? Data from ACS NSQIP. *Dis Colon Rectum.* 2012;55:1138-44.
- [12] Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Binion DG, Saeian K. A novel risk score to stratify severity of Crohn's disease hospitalizations. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:1799-807.
- [13] Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr.* 2017;36:11-48.
- [14] Plauth M, Bernal W, Dasarathy S, Merli M, Plank LD, Schutz T, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr.* 2019;38:485-521.
- [15] Arvanitakis M, Ockenga J, Bezmarevic M, Gianotti L, Krznaric Z, Lobo DN, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis. *Clin Nutr.* 2020;39:612-31.
- [16] Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr.* 2019;38:48-79.
- [17] Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hubner M, Klek S, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr.* 2017;36:623-50.
- [18] Flores A, Burstein E, Cipher DJ, Feagins LA. Obesity in Inflammatory Bowel Disease: A Marker of Less Severe Disease. *Dig Dis Sci.* 2015;60:2436-45.
- [19] Nic Suibhne T, Raftery TC, McMahon O, Walsh C, O'Morain C, O'Sullivan M. High prevalence of overweight and obesity in adults with Crohn's disease: associations with disease and lifestyle factors. *J Crohns Colitis.* 2013;7:e241-8.
- [20] Pituch-Zdanowska A, Banaszkiewicz A, Dziekiewicz M, Lazowska-Przeorek I, Gawronska A, Kowalska-Duplaga K, et al. Overweight and obesity in children with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *Adv Med Sci.* 2016;61:28-31.

- [21] Seminerio JL, Koutroubakis IE, Ramos-Rivers C, Hashash JG, Dudekula A, Regueiro M, et al. Impact of Obesity on the Management and Clinical Course of Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:2857-63.
- [22] Barroso T, Conway F, Emel S, McMillan D, Young D, Kartesz H, et al. Patients with inflammatory bowel disease have higher abdominal adiposity and less skeletal mass than healthy controls. *Ann Gastroenterol*. 2018;31:566-71.
- [23] O'Keefe SJ, Ogden J, Rund J, Potter P. Steroids and bowel rest versus elemental diet in the treatment of patients with Crohn's disease: the effects on protein metabolism and immune function. *JPEN J Parenter Entérico Nutr*. 1989;13:455-60.
- [24] Steiner SJ, Noe JD, Denne SC. Corticosteroids increase protein breakdown and loss in newly diagnosed pediatric Crohn disease. *Pediatr Res*. 2011;70:484-8.
- [25] Schneider SM, Al-Jaouni R, Filippi J, Wiroth JB, Zeanandin G, Arab K, et al. Sarcopenia is prevalent in patients with Crohn's disease in clinical remission. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:1562-8.
- [26] Donini LM, Busetto L, Bauer JM, Bischoff S, Boirie Y, Cederholm T, et al. Critical appraisal of definitions and diagnostic criteria for sarcopenic obesity based on a systematic review. *Clin Nutr*. 2020;39:2368-88.
- [27] Barazzoni R, Bischoff SC, Boirie Y, Busetto L, Cederholm T, Dicker D, et al. Sarcopenic obesity: Time to meet the challenge. *Clin Nutr*. 2018;37:1787-93.
- [28] Adams DW, Gurwara S, Silver HJ, Horst SN, Beaulieu DB, Schwartz DA, et al. Sarcopenia Is Common in Overweight Patients with Inflammatory Bowel Disease and May Predict Need for Surgery. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23:1182-6.
- [29] Bischoff SC, Boirie Y, Cederholm T, Chourdakis M, Cuerda C, Delzenne NM, et al. Towards a multidisciplinary approach to understand and manage obesity and related diseases. *Clin Nutr*. 2017;36:917-38.
- [30] Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts*. 2015;8:402-24.
- [31] Barazzoni R, Bischoff S, Boirie Y, Busetto L, Cederholm T, Dicker D, et al. Sarcopenic Obesity: Time to Meet the Challenge. *Obes Facts*. 2018;11:294-305.
- [32] Donini LM, Busetto L, Bischoff SC, Cederholm T, Ballesteros-Pomar MD, Batsis JA, et al. Definition and Diagnostic Criteria for Sarcopenic Obesity: ESPEN and EASO Consensus Statement. *Obes Facts*. 2022;15:321-35.
- [33] Ryan E, McNicholas D, Creavin B, Kelly ME, Walsh T, Beddy D. Sarcopenia and Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25:67-73.
- [34] Singh S, Picardo S, Seow CH. Management of Inflammatory Bowel Diseases in Special Populations: Obese, Old, or Obstetric. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18:1367-80.
- [35] Singh S, Dulai PS, Zarrinpar A, Ramamoorthy S, Sandborn WJ. Obesity in IBD: epidemiology, pathogenesis, disease course and treatment outcomes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14:110-21.
- [36] Cederholm T, Jensen GL, Correia M, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019;10:207-17.
- [37] Emerenziani S, Biancone L, Guarino MPL, Balestrieri P, Stasi E, Ribolsi M, et al. Nutritional status and bioelectrical phase angle assessment in adult Crohn disease patients receiving anti-TNF α therapy. *Dig Liver Dis*. 2017;49:495-9.
- [38] Scaldaferri F, Pizzoferrato M, Lopetuso LR, Musca T, Ingravalle F, Sicignano LL, et al. Nutrition and IBD: Malnutrition and/or Sarcopenia? A Practical Guide. *Gastroenterol Res Pract*. 2017;2017:8646495.
- [39] Berger MM, Shenkin A, Schweinlin A, Amrein K, Augsburger M, Biesalski HK, et al. ESPEN micronutrient guideline. *Clin Nutr*. 2022;41:1357-424.
- [40] Gerasimidis K, Edwards C, Stefanowicz F, Galloway P, McGrogan P, Duncan A, et al. Micronutrient status in children with IBD: true deficiencies or epiphenomenon of the systemic inflammatory response. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56:e50-1.

- [41] Santucci NR, Alkhouri RH, Baker RD, Baker SS. Vitamin and zinc status pretreatment and posttreatment in patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59:455-7.
- [42] Greenley RN, Stephens KA, Nguyen EU, Kunz JH, Janas L, Goday P, et al. Vitamin and mineral supplement adherence in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Psychol.* 2013;38:883-92.
- [43] Bryant RV, Schultz CG, Ooi S, Goess C, Costello SP, Vincent AD, et al. Obesity in Inflammatory Bowel Disease: Gains in Adiposity despite High Prevalence of Myopenia and Osteopenia. *Nutrients.* 2018;10:1192.
- [44] Walldorf J, Krummenerl A, Engler K, Busch J, Dollinger MM, Seufferlein T, et al. Health care for osteoporosis in inflammatory bowel disease: unmet needs in care of male patients? *J Crohns Colitis.* 2013;7:901-7.
- [45] Szilagyi A. Relationship(s) between obesity and inflammatory bowel diseases: possible intertwined pathogenic mechanisms. *Clin J Gastroenterol.* 2020;13:139-52.
- [46] Feghaly J, Johnson P, Kalhan A. Vitamin D and obesity in adults: a pathophysiological and clinical update. *Br J Hosp Med (Lond).* 2020;81:1-5.
- [47] Sgambato D, Gimigliano F, De Musis C, Moretti A, Toro G, Ferrante E, et al. Bone alterations in inflammatory bowel diseases. *World J Clin Cases.* 2019;7:1908-25.
- [48] Pieczynska J, Prescha A, Zablocka-Slowinska K, Neubauer K, Smereka A, Grajeta H, et al. Occurrence of dietary risk factors in inflammatory bowel disease: Influence on the nutritional status of patients in clinical remission. *Adv Clin Exp Med.* 2019;28:587-92.
- [49] Sigall-Boneh R, Levine A, Lomer M, Wierdsma N, Allan P, Fiorino G, et al. Research Gaps in Diet and Nutrition in Inflammatory Bowel Disease. A Topical Review by D-ECCO Working Group [Dietitians of ECCO]. *J Crohns Colitis.* 2017;11:1407-19.
- [50] Schwegler I, von Holzen A, Gutzwiller JP, Schlumpf R, Muhlebach S, Stanga Z. Nutritional risk is a clinical predictor of postoperative mortality and morbidity in surgery for colorectal cancer. *Br J Surg.* 2010;97:92-7.
- [51] Sorensen J, Kondrup J, Prokopowicz J, Schiesser M, Krahenbuhl L, Meier R, et al. EuroOOPS: an international, multicentre study to implement nutritional risk screening and evaluate clinical outcome. *Clin Nutr.* 2008;27:340-9.
- [52] Volkert D, Beck AM, Cederholm T, Cruz-Jentoft A, Goisser S, Hooper L, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. *Clin Nutr.* 2019;38:10-47.
- [53] Valentini L, Schaper L, Buning C, Hengstermann S, Koernicke T, Tillinger W, et al. Malnutrition and impaired muscle strength in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis in remission. *Nutrition.* 2008;24:694-702.
- [54] Pagano AP, Sicchieri JMF, Schiavoni IL, Barbeiro D, Manca CS, da Silva BR, et al. Phase angle as a severity indicator for liver diseases. *Nutrition.* 2020;70:110607.
- [55] Gomez-Perez SL, Haus JM, Sheean P, Patel B, Mar W, Chaudhry V, et al. Measuring Abdominal Circumference and Skeletal Muscle From a Single Cross-Sectional Computed Tomography Image: A Step-by-Step Guide for Clinicians Using National Institutes of Health ImageJ. *JPEN J Parenter Entérico Nutr.* 2016;40:308-18.
- [56] Martin L, Gioulbasanis I, Senesse P, Baracos VE. Cancer-Associated Malnutrition and CT-Defined Sarcopenia and Myosteatosis Are Endemic in Overweight and Obese Patients. *JPEN J Parenter Entérico Nutr.* 2020;44:227-38.
- [57] Blain A, Cattan S, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP, Cosnes J. Crohn's disease clinical course and severity in obese patients. *Clin Nutr.* 2002;21:51-7.
- [58] Bhalme M, Sharma A, Keld R, Willert R, Campbell S. Does weight-adjusted anti-tumour necrosis factor treatment favour obese patients with Crohn's disease? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013;25:543-9.
- [59] Brown P, Clark T, Dowson G, Warren L, Hamlin J, Hull M, et al. Relationship of Body Mass Index to Clinical Outcomes after Infliximab Therapy in Patients with Crohn's Disease. *J Crohns Colitis.* 2016;10:1144-50.

- [60] Guerbau L, Gerard R, Duveau N, Staumont-Salle D, Branche J, Maunoury V, et al. Patients with Crohn's Disease with High Body Mass Index Present More Frequent and Rapid Loss of Response to Infliximab. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23:1853-9.
- [61] Harper JW, Sinanan MN, Zisman TL. Increased body mass index is associated with earlier time to loss of response to infliximab in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:2118-24.
- [62] Kurnool S, Nguyen NH, Proudfoot J, Dulai PS, Boland BS, Vande Casteele N, et al. High body mass index is associated with increased risk of treatment failure and surgery in biologic-treated patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47:1472-9.
- [63] Stabroth-Akil D, Leifeld L, Pfutzer R, Morgenstern J, Kruis W. The effect of body weight on the severity and clinical course of ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis*. 2015;30:237-42.
- [64] Ding Z, Wu XR, Remer EM, Lian L, Stocchi L, Li Y, et al. Association between high visceral fat area and postoperative complications in patients with Crohn's disease following primary surgery. *Colorectal Dis*. 2016;18:163-72.
- [65] Erhayiem B, Dhingsa R, Hawkey CJ, Subramanian V. Ratio of visceral to subcutaneous fat area is a biomarker of complicated Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:684-7 e1.
- [66] Li Y, Zhu W, Gong J, Zhang W, Gu L, Guo Z, et al. Visceral fat area is associated with a high risk for early postoperative recurrence in Crohn's disease. *Colorectal Dis*. 2015;17:225-34.
- [67] Hudson JL, Barnes EL, Herfarth HH, Isaacs KL, Jain A. Bariatric Surgery Is a Safe and Effective Option for Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Case Series and Systematic Review of the Literature. *Inflamm Intest Dis*. 2019;3:173-9.
- [68] Shoar S, Shahabuddin Hoseini S, Naderan M, Mahmoodzadeh H, Ying Man F, Shoar N, et al. Bariatric surgery in morbidly obese patients with inflammatory bowel disease: A systematic review. *Surg Obes Relat Dis*. 2017;13:652-9.
- [69] Swanson SM, Harper J, Zisman TL. Obesity and inflammatory bowel disease: diagnostic and therapeutic implications. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018;34:112-9.
- [70] Ding NS, Malietzis G, Lung PFC, Penez L, Yip WM, Gabe S, et al. The body composition profile is associated with response to anti-TNF therapy in Crohn's disease and may offer an alternative dosing paradigm. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46:883-91.
- [71] Bultman E, de Haar C, van Liere-Baron A, Verhoog H, West RL, Kuipers EJ, et al. Predictors of dose escalation of adalimumab in a prospective cohort of Crohn's disease patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:335-41.
- [72] Harper JW, Zisman TL. Interaction of obesity and inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22:7868-81.
- [73] Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015;149:367-78 e5; quiz e14-5.
- [74] Bang-Berthelsen CH, Holm TL, Pyke C, Simonsen L, Sokilde R, Pociot F, et al. GLP-1 Induces Barrier Protective Expression in Brunner's Glands and Regulates Colonic Inflammation. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22:2078-97.
- [75] Duan L, Rao X, Braunstein Z, Toomey AC, Zhong J. Role of Incretin Axis in Inflammatory Bowel Disease. *Front Immunol*. 2017;8:1734.
- [76] Nozu T, Miyagishi S, Kumei S, Nozu R, Takakusaki K, Okumura T. Glucagon-like peptide-1 analog, liraglutide, improves visceral sensation and gut permeability in rats. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33:232-9.
- [77] Lie M, van der Giessen J, Fuhler GM, de Lima A, Peppelenbosch MP, van der Ent C, et al. Low dose Naltrexone for induction of remission in inflammatory bowel disease patients. *J Transl Med*. 2018;16:55.
- [78] Raknes G, Simonsen P, Smabrekke L. The Effect of Low-Dose Naltrexone on Medication in Inflammatory Bowel Disease: A Quasi Experimental Before-and-After Prescription Database Study. *J Crohns Colitis*. 2018;12:677-86.
- [79] Aelfers S, Janssen IMC, Aarts EO, Smids C, Groenen MJ, Berends FJ. Inflammatory Bowel Disease Is Not a Contraindication for Bariatric Surgery. *Obes Surg*. 2018;28:1681-7.

- [80] Aminian A, Andalib A, Ver MR, Corcelles R, Schauer PR, Brethauer SA. Outcomes of Bariatric Surgery in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Obes Surg*. 2016;26:1186-90.
- [81] Colombo F, Rizzi A, Ferrari C, Frontali A, Casiraghi S, Corsi F, et al. Bariatric surgery in patients with inflammatory bowel disease: an accessible path? Report of a case series and review of the literature. *J Crohns Colitis*. 2015;9:185-90.
- [82] Adamina M, Bonovas S, Raine T, Spinelli A, Warusavitarne J, Armuzzi A, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020;14:155-68.
- [83] Bazerbachi F, Sawas T, Vargas EJ, Haffar S, Deepak P, Kisiel JB, et al. Bariatric Surgery Is Acceptably Safe in Obese Inflammatory Bowel Disease Patients: Analysis of the Nationwide Inpatient Sample. *Obes Surg*. 2018;28:1007-14.
- [84] Gagner M, Hutchinson C, Rosenthal R. Fifth International Consensus Conference: current status of sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis*. 2016;12:750-6.
- [85] Gero D, Gutschow CA, Bueter M. Does Gastric Surgery (Such as Bariatric Surgery) Impact the Risk of Intestinal Inflammation? *Inflamm Intest Dis*. 2016;1:129-34.
- [86] Manguso F, Picascia S, Balzano A. Ulcerative colitis exacerbating after placement of intragastric balloon for the treatment of obesity. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:872-3.
- [87] Wang Z, Heshka S, Gallagher D, Boozer CN, Kotler DP, Heymsfield SB. Resting energy expenditure-fat-free mass relationship: new insights provided by body composition modeling. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000;279:E539-45.
- [88] Hannon TS, Dimeglio LA, Pfefferkorn MD, Denne SC. Acute effects of entérico nutrition on protein turnover in adolescents with Crohn disease. *Pediatr Res*. 2007;61:356-60.
- [89] Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142:46-54 e42; quiz e30.
- [90] Royall D, Jeejeebhoy KN, Baker JP, Allard JP, Habal FM, Cunnane SC, et al. Comparison of amino acid v peptide based entérico diets in active Crohn's disease: clinical and nutritional outcome. *Gut*. 1994;35:783-7.
- [91] Steiner SJ, Pfefferkorn MD, Fitzgerald JF, Denne SC. Protein and energy metabolism response to the initial dose of infliximab in children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:737-44.
- [92] Griffiths RD, Hinds CJ, Little RA. Manipulating the metabolic response to injury. *Br Med Bull*. 1999;55:181-95.
- [93] Royall D, Greenberg GR, Allard JP, Baker JP, Jeejeebhoy KN. Total entérico nutrition support improves body composition of patients with active Crohn's disease. *JPEN J Parenter Entérico Nutr*. 1995;19:95-9.
- [94] Hsu KJ, Liao CD, Tsai MW, Chen CN. Effects of Exercise and Nutritional Intervention on Body Composition, Metabolic Health, and Physical Performance in Adults with Sarcopenic Obesity: A Meta-Analysis. *Nutrients*. 2019;11.
- [95] Bernstein CN, Leslie WD, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology*. 2003;124:795-841.
- [96] van Hogezaand RA, Hamdy NA. Skeletal morbidity in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 2006:59-64.
- [97] Ali T, Lam D, Bronze MS, Humphrey MB. Osteoporosis in inflammatory bowel disease. *Am J Med*. 2009;122:599-604.
- [98] Blanck S, Aberra F. Vitamin d deficiency is associated with ulcerative colitis disease activity. *Dig Dis Sci*. 2013;58:1698-702.
- [99] Driscoll RH, Jr., Meredith SC, Sitrin M, Rosenberg IH. Vitamin D deficiency and bone disease in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1982;83:1252-8.
- [100] Sunyecz JA. The use of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis. *Ther Clin Risk Manag*. 2008;4:827-36.
- [101] Krela-Kaźmierczak I, Szymczak A, Tomczak M, Łykowska-Szuber L, Linke K, Eder P. Calcium and phosphate metabolism in patients with inflammatory bowel diseases. *Polish Archives of Internal Medicine*. 2015;125:588-90.

- [102] Qiao D, Li Y, Liu X, Zhang X, Qian X, Zhang H, et al. Association of obesity with bone mineral density and osteoporosis in adults: a systematic review and meta-analysis. *Public Health*. 2020;180:22-8.
- [103] Savas M, Wester VL, Staufienbiel SM, Koper JW, van den Akker ELT, Visser JA, et al. Systematic Evaluation of Corticosteroid Use in Obese and Non-obese Individuals: A Multi-cohort Study. *Int J Med Sci*. 2017;14:615-21.
- [104] Hicks G, Abdulaal A, Slessor AAP, Mohsen Y. Outcomes of inflammatory bowel disease surgery in obese versus non-obese patients: a meta-analysis. *Tech Coloproctol*. 2019;23:947-55.
- [105] Aziz I, Branchi F, Pearson K, Priest J, Sanders DS. A study evaluating the bidirectional relationship between inflammatory bowel disease and self-reported non-celiac gluten sensitivity. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:847-53.
- [106] Shepherd SJ, Gibson PR. Nutritional inadequacies of the gluten-free diet in both recently-diagnosed and long-term patients with coeliac disease. *J Hum Nutr Diet*. 2013;26:349-58.
- [107] Staudacher HM, Lomer MC, Anderson JL, Barrett JS, Muir JG, Irving PM, et al. Fermentable carbohydrate restriction reduces luminal bifidobacteria and gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *J Nutr*. 2012;142:1510-8.
- [108] Staudacher HM. Nutritional, microbiological and psychosocial implications of the low FODMAP diet. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32 Suppl 1:16-9.
- [109] Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr*. 2017;36:49-64.
- [110] Kyle UG, Pirlich M, Lochs H, Schuetz T, Pichard C. Increased length of hospital stay in underweight and overweight patients at hospital admission: a controlled population study. *Clin Nutr*. 2005;24:133-42.
- [111] Pickett-Blakely O, Lee L. Irritable Bowel Syndrome. *Food and Nutrients in Disease Management*: CRC Press; 2009.
- [112] Lee CG, Lee JK, Kang YS, Shin S, Kim JH, Lim YJ, et al. Visceral abdominal obesity is associated with an increased risk of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:310-9.
- [113] Aasbrenn M, Lydersen S, Farup PG. A Conservative Weight Loss Intervention Relieves Bowel Symptoms in Morbidly Obese Subjects with Irritable Bowel Syndrome: A Prospective Cohort Study. *J Obes*. 2018;2018:3732753.
- [114] Clements RH, Gonzalez QH, Foster A, Richards WO, McDowell J, Bondora A, et al. Gastrointestinal symptoms are more intense in morbidly obese patients and are improved with laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg*. 2003;13:610-4.
- [115] Chicco F, Magri S, Cingolani A, Paduano D, Pesenti M, Zara F, et al. Multidimensional Impact of Mediterranean Diet on IBD Patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2021;27:1-9.
- [116] Pickett-Blakely O. Obesity and irritable bowel syndrome: a comprehensive review. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2014;10:411-6.
- [117] Frieling T, Heise J, Krummen B, Hundorf C, Kalde S. Tolerability of FODMAP - reduced diet in irritable bowel syndrome - efficacy, adherence, and body weight course. *Z Gastroenterol*. 2019;57:740-4.
- [118] Schneck AS, Anty R, Tran A, Hastier A, Amor IB, Gugenheim J, et al. Increased Prevalence of Irritable Bowel Syndrome in a Cohort of French Morbidly Obese Patients Candidate for Bariatric Surgery. *Obes Surg*. 2016;26:1525-30.
- [119] Blom-Hogestol IK, Aasbrenn M, Chahal-Kummen M, Brunborg C, Eribe I, Kristinsson J, et al. Irritable bowel syndrome-like symptoms and health related quality of life two years after Roux-en-Y gastric bypass - a prospective cohort study. *BMC Gastroenterol*. 2019;19:204.
- [120] Ford AC, Harris LA, Lacy BE, Quigley EMM, Moayyedi P. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48:1044-60.
- [121] Li B, Liang L, Deng H, Guo J, Shu H, Zhang L. Efficacy and Safety of Probiotics in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2020;11:332.
- [122] Niu HL, Xiao JY. The efficacy and safety of probiotics in patients with irritable bowel syndrome: Evidence based on 35 randomized controlled trials. *Int J Surg*. 2020;75:116-27.

- [123] Layer P, Andresen V, Allescher H, Bischoff SC, Classen M, Elsenbruch S, et al. Update S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Gemeinsame Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM) – Juni 2021 – AWMF-Registriernummer: 021/016 Z Gastroenterol. 2021;59:1323-415.
- [124] Enck P, Zimmermann K, Menke G, Muller-Lissner S, Martens U, Klosterhalfen S. A mixture of *Escherichia coli* (DSM 17252) and *Enterococcus faecalis* (DSM 16440) for treatment of the irritable bowel syndrome--a randomized controlled trial with primary care physicians. *Neurogastroenterol Motil.* 2008;20:1103-9.
- [125] Kajander K, Hatakka K, Poussa T, Farkkila M, Korpela R. A probiotic mixture alleviates symptoms in irritable bowel syndrome patients: a controlled 6-month intervention. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22:387-94.
- [126] Lyra A, Hillila M, Huttunen T, Mannikko S, Taalikka M, Tennila J, et al. Irritable bowel syndrome symptom severity improves equally with probiotic and placebo. *World J Gastroenterol.* 2016;22:10631-42.
- [127] Roberts LM, McCahon D, Holder R, Wilson S, Hobbs FD. A randomised controlled trial of a probiotic 'functional food' in the management of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol.* 2013;13:45.
- [128] Ooi SL, Correa D, Pak SC. Probiotics, prebiotics, and low FODMAP diet for irritable bowel syndrome - What is the current evidence? *Complement Ther Med.* 2019;43:73-80.
- [129] Wilson B, Rossi M, Dimidi E, Whelan K. Prebiotics in irritable bowel syndrome and other functional bowel disorders in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2019;109:1098-111.
- [130] Ianiro G, Eusebi LH, Black CJ, Gasbarrini A, Cammarota G, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50:240-8.
- [131] Xu D, Chen VL, Steiner CA, Berinstein JA, Eswaran S, Waljee AK, et al. Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2019;114:1043-50.
- [132] Myneedu K, Deoker A, Schmulson MJ, Bashashati M. Fecal microbiota transplantation in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol J.* 2019;7:1033-41.
- [133] Lebowitz B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. *The Lancet.* 2018;391:70-81.
- [134] Lojou M, Sahakian N, Dutour A, Vanbiervliet G, Bege T, Gaborit B. Celiac Disease and Obesity: Is Bariatric Surgery an Option? *Obes Surg.* 2020;30:2791-9.
- [135] Bascunan KA, Vespa MC, Araya M. Celiac disease: understanding the gluten-free diet. *Eur J Nutr.* 2017;56:449-59.
- [136] Valvano M, Longo S, Stefanelli G, Frieri G, Viscido A, Latella G. Celiac Disease, Gluten-Free Diet, and Metabolic and Liver Disorders. *Nutrients.* 2020;12:940.
- [137] Singh I, Agnihotri A, Sharma A, Verma AK, Das P, Thakur B, et al. Patients with celiac disease may have normal weight or may even be overweight. *Indian J Gastroenterol.* 2016;35:20-4.
- [138] Cheng J, Brar PS, Lee AR, Green PH. Body mass index in celiac disease: beneficial effect of a gluten-free diet. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44:267-71.
- [139] Farnetti S, Zocco MA, Garcovich M, Gasbarrini A, Capristo E. Functional and metabolic disorders in celiac disease: new implications for nutritional treatment. *J Med Food.* 2014;17:1159-64.
- [140] Dickey W, Kearney N. Overweight in celiac disease: prevalence, clinical characteristics, and effect of a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:2356-9.
- [141] Valletta E, Fornaro M, Cipolli M, Conte S, Bissolo F, Danchielli C. Celiac disease and obesity: need for nutritional follow-up after diagnosis. *Eur J Clin Nutr.* 2010;64:1371-2.
- [142] Theethira TG, Dennis M. Celiac disease and the gluten-free diet: consequences and recommendations for improvement. *Dig Dis.* 2015;33:175-82.
- [143] Dennis M, Lee AR, McCarthy T. Nutritional Considerations of the Gluten-Free Diet. *Gastroenterol Clin North Am.* 2019;48:53-72.

- [144] Melini V, Melini F. Gluten-Free Diet: Gaps and Needs for a Healthier Diet. *Nutrients*. 2019;11:170.
- [145] Barone M, Della Valle N, Rosania R, Facciorusso A, Trotta A, Cantatore FP, et al. A comparison of the nutritional status between adult celiac patients on a long-term, strictly gluten-free diet and healthy subjects. *Eur J Clin Nutr*. 2016;70:23-7.
- [146] Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1299-313.
- [147] Godos J, Zappala G, Bernardini S, Giambini I, Bes-Rastrollo M, Martinez-Gonzalez M. Adherence to the Mediterranean diet is inversely associated with metabolic syndrome occurrence: a meta-analysis of observational studies. *Int J Food Sci Nutr*. 2017;68:138-48.
- [148] Anania C, Perla FM, Olivero F, Pacifico L, Chiesa C. Mediterranean diet and nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2018;24:2083-94.
- [149] Sethi S, Richter JE. Diet and gastroesophageal reflux disease: role in pathogenesis and management. *Curr Opin Gastroenterol*. 2017;33:107-11.
- [150] Ayazi S, Hagen JA, Chan LS, DeMeester SR, Lin MW, Ayazi A, et al. Obesity and gastroesophageal reflux: quantifying the association between body mass index, esophageal acid exposure, and lower esophageal sphincter status in a large series of patients with reflux symptoms. *J Gastrointest Surg*. 2009;13:1440-7.
- [151] Maev IV, Yurenev GL, Mironova EM, Yureneva-Thorzhevskaya TV. Phenotype of obesity and gastroesophageal reflux disease in the context of comorbidity in patients with cardiovascular diseases. *Ter Arkh*. 2019;91:126-33.
- [152] Chang P, Friedenberg F. Obesity and GERD. *Gastroenterol Clin North Am*. 2014;43:161-73.
- [153] Kim YM, Kim JH, Baik SJ, Jung DH, Park JJ, Youn YH, et al. Association between skeletal muscle attenuation and gastroesophageal reflux disease: A health check-up cohort study. *Sci Rep*. 2019;9:20102.
- [154] Corley DA, Kubo A. Body mass index and gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:2619-28.
- [155] Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med*. 2005;143:199-211.
- [156] Nam SY, Choi IJ, Ryu KH, Park BJ, Kim HB, Nam BH. Abdominal visceral adipose tissue volume is associated with increased risk of erosive esophagitis in men and women. *Gastroenterology*. 2010;139:1902-11 e2.
- [157] Chung SJ, Kim D, Park MJ, Kim YS, Kim JS, Jung HC, et al. Metabolic syndrome and visceral obesity as risk factors for reflux oesophagitis: a cross-sectional case-control study of 7078 Koreans undergoing health check-ups. *Gut*. 2008;57:1360-5.
- [158] Nadaletto BF, Herbella FA, Patti MG. Gastroesophageal reflux disease in the obese: Pathophysiology and treatment. *Surgery*. 2016;159:475-86.
- [159] Park SK, Lee T, Yang HJ, Park JH, Sohn CI, Ryu S, et al. Weight loss and waist reduction is associated with improvement in gastroesophageal disease reflux symptoms: A longitudinal study of 15 295 subjects undergoing health checkups. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29:e13009.
- [160] De Groot NL, Burgerhart JS, Van De Meeberg PC, de Vries DR, Smout AJ, Siersema PD. Systematic review: the effects of conservative and surgical treatment for obesity on gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30:1091-102.
- [161] Djarv T, Wikman A, Nordenstedt H, Johar A, Lagergren J, Lagergren P. Physical activity, obesity and gastroesophageal reflux disease in the general population. *World J Gastroenterol*. 2012;18:3710-4.
- [162] de Bortoli N, Guidi G, Martinucci I, Savarino E, Imam H, Bertani L, et al. Voluntary and controlled weight loss can reduce symptoms and proton pump inhibitor use and dosage in patients with gastroesophageal reflux disease: a comparative study. *Dis Esophagus*. 2016;29:197-204.
- [163] Ness-Jensen E, Lindam A, Lagergren J, Hveem K. Weight loss and reduction in gastroesophageal reflux. A prospective population-based cohort study: the HUNT study. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:376-82.

- [164] Singh M, Lee J, Gupta N, Gaddam S, Smith BK, Wani SB, et al. Weight loss can lead to resolution of gastroesophageal reflux disease symptoms: a prospective intervention trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21:284-90.
- [165] Kaltenbach T, Crockett S, Gerson LB. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Arch Intern Med*. 2006;166:965-71.
- [166] Ness-Jensen E, Hveem K, El-Serag H, Lagergren J. Lifestyle Intervention in Gastroesophageal Reflux Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:175-82 e1-3.
- [167] Madalosso CA, Gurski RR, Callegari-Jacques SM, Navarini D, Mazzini G, Pereira Mda S. The Impact of Gastric Bypass on Gastroesophageal Reflux Disease in Morbidly Obese Patients. *Ann Surg*. 2016;263:110-6.
- [168] Han Y, Jia Y, Wang H, Cao L, Zhao Y. Comparative analysis of weight loss and resolution of comorbidities between laparoscopic sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass: A systematic review and meta-analysis based on 18 studies. *Int J Surg*. 2020;76:101-10.
- [169] Dobszai D, Matrai P, Gyongyi Z, Csutor D, Bajor J, Eross B, et al. Body-mass index correlates with severity and mortality in acute pancreatitis: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2019;25:729-43.
- [170] Khatua B, El-Kurdi B, Singh VP. Obesity and pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2017;33:374-82.
- [171] Simha V. Management of hypertriglyceridemia. *BMJ*. 2020;371:m3109.
- [172] Alsamarrai A, Das SL, Windsor JA, Petrov MS. Factors that affect risk for pancreatic disease in the general population: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:1635-44 e5; quiz e103.
- [173] Duggan SN, Smyth ND, O'Sullivan M, Feehan S, Ridgway PF, Conlon KC. The prevalence of malnutrition and fat-soluble vitamin deficiencies in chronic pancreatitis. *Nutr Clin Pract*. 2014;29:348-54.
- [174] Melitas C, Meiselman M. Metabolic Pancreatitis: Pancreatic Steatosis, Hypertriglyceridemia, and Associated Chronic Pancreatitis in 3 Patients with Metabolic Syndrome. *Case Rep Gastroenterol*. 2018;12:331-6.
- [175] Malli A, Li F, Conwell DL, Cruz-Monserrate Z, Hussan H, Krishna SG. The Burden of Systemic Adiposity on Pancreatic Disease: Acute Pancreatitis, Non-Alcoholic Fatty Pancreas Disease, and Pancreatic Cancer. *JOP*. 2017;18:365-8.
- [176] Tirkes T, Jeon CY, Li L, Joon AY, Seltman TA, Sankar M, et al. Association of Pancreatic Steatosis With Chronic Pancreatitis, Obesity, and Type 2 Diabetes Mellitus. *Pancreas*. 2019;48:420-6.
- [177] Bellin MD, Whitcomb DC, Abberbock J, Sherman S, Sandhu BS, Gardner TB, et al. Patient and Disease Characteristics Associated With the Presence of Diabetes Mellitus in Adults With Chronic Pancreatitis in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:1457-65.
- [178] Singh VK, Yadav D, Garg PK. Diagnosis and Management of Chronic Pancreatitis: A Review. *JAMA*. 2019;322:2422-34.
- [179] Capurso G, Traini M, Piciocchi M, Signoretti M, Arcidiacono PG. Exocrine pancreatic insufficiency: prevalence, diagnosis, and management. *Clin Exp Gastroenterol*. 2019;12:129-39.
- [180] Hardt PD, Hauenschild A, Nalop J, Marzeion AM, Jaeger C, Teichmann J, et al. High prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus. A multicenter study screening fecal elastase 1 concentrations in 1,021 diabetic patients. *Pancreatology*. 2003;3:395-402.
- [181] Herzig KH, Purhonen AK, Rasanen KM, Idziak J, Juvonen P, Phillips R, et al. Fecal pancreatic elastase-1 levels in older individuals without known gastrointestinal diseases or diabetes mellitus. *BMC Geriatr*. 2011;11:4.
- [182] Pezzilli R, Andriulli A, Bassi C, Balzano G, Cantore M, Delle Fave G, et al. Exocrine pancreatic insufficiency in adults: a shared position statement of the Italian Association for the Study of the Pancreas. *World J Gastroenterol*. 2013;19:7930-46.
- [183] Domínguez-Muñoz JE, Iglesias-García J. Oral pancreatic enzyme substitution therapy in chronic pancreatitis: is clinical response an appropriate marker for evaluation of therapeutic efficacy? *JOP Journal of the Pancreas*. 2010;11:158-62.

- [184] Montano-Loza AJ, Angulo P, Meza-Junco J, Prado CM, Sawyer MB, Beaumont C, et al. Sarcopenic obesity and myosteatosis are associated with higher mortality in patients with cirrhosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016;7:126-35.
- [185] Ebadi M, Tsien C, Bhanji RA, Dunichand-Hoedl AR, Rider E, Motamedrad M, et al. Skeletal Muscle Pathological Fat Infiltration (Myosteatosis) Is Associated with Higher Mortality in Patients with Cirrhosis. *Cells*. 2022;11:1345.
- [186] European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol*. 2019;70:172-93.
- [187] Georgiou A, Papatheodoridis GV, Alexopoulou A, Deutsch M, Vlachogiannakos I, Ioannidou P, et al. Evaluation of the effectiveness of eight screening tools in detecting risk of malnutrition in cirrhotic patients: the KIRRHOS study. *Br J Nutr*. 2019;122:1368-76.
- [188] Borhofen SM, Gerner C, Lehmann J, Fimmers R, Gortzen J, Hey B, et al. The Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool Is an Independent Predictor of Deterioration of Liver Function and Survival in Cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 2016;61:1735-43.
- [189] Glen J, Floros L, Day C, Pryke R, Guideline Development G. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): summary of NICE guidance. *BMJ*. 2016;354:i4428.
- [190] European Association for the Study of the L, European Association for the Study of D, European Association for the Study of O. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64:1388-402.
- [191] Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2019;156:1264-81 e4.
- [192] Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology*. 2011;54:1082-90.
- [193] Merli M, Riggio O, Dally L. Does malnutrition affect survival in cirrhosis? PINC (Policentrica Italiana Nutrizione Cirrosi). *Hepatology*. 1996;23:1041-6.
- [194] de Moura Almeida A, Cotrim HP, Barbosa DB, de Athayde LG, Santos AS, Bitencourt AG, et al. Fatty liver disease in severe obese patients: diagnostic value of abdominal ultrasound. *World J Gastroenterol*. 2008;14:1415-8.
- [195] Mottin CC, Moretto M, Padoin AV, Swarowsky AM, Toneto MG, Glock L, et al. The role of ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis in morbidly obese patients. *Obes Surg*. 2004;14:635-7.
- [196] National Institute for Clinical Excellence. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): Assessment and Management (NG49). National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), London. 2016.
- [197] Karlas T, Petroff D, Sasso M, Fan JG, Mi YQ, de Ledington V, et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol*. 2017;66:1022-30.
- [198] European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, Clinical Practice Guideline P, Chair, representative EGB, Panel m. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. *J Hepatol*. 2021;75:659-89.
- [199] Pu K, Wang Y, Bai S, Wei H, Zhou Y, Fan J, et al. Diagnostic accuracy of controlled attenuation parameter (CAP) as a non-invasive test for steatosis in suspected non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2019;19:51.
- [200] Friedrich-Rust M, Buggisch P, de Knecht RJ, Dries V, Shi Y, Matschenz K, et al. Acoustic radiation force impulse imaging for non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B. *J Viral Hepat*. 2013;20:240-7.
- [201] Chan WK, Nik Mustapha NR, Mahadeva S. Controlled attenuation parameter for the detection and quantification of hepatic steatosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29:1470-6.
- [202] Karlas T, Petroff D, Garnov N, Bohm S, Tenckhoff H, Wittekind C, et al. Non-invasive assessment of hepatic steatosis in patients with NAFLD using controlled attenuation parameter and 1H-MR spectroscopy. *PLoS One*. 2014;9:e91987.

- [203] de Ledingham V, Wong GL, Vergniol J, Chan HL, Hiriart JB, Chan AW, et al. Controlled attenuation parameter for the diagnosis of steatosis in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31:848-55.
- [204] Chan W-K, Nik Mustapha NR, Wong GL-H, Wong VW-S, Mahadeva S. Controlled attenuation parameter using the FibroScan® XL probe for quantification of hepatic steatosis for non-alcoholic fatty liver disease in an Asian population. *United European gastroenterology journal*. 2017;5:76-85.
- [205] Petta S, Wong VW, Camma C, Hiriart JB, Wong GL, Marra F, et al. Improved noninvasive prediction of liver fibrosis by liver stiffness measurement in patients with nonalcoholic fatty liver disease accounting for controlled attenuation parameter values. *Hepatology*. 2017;65:1145-55.
- [206] Lee HW, Park SY, Kim SU, Jang JY, Park H, Kim JK, et al. Discrimination of Nonalcoholic Steatohepatitis Using Transient Elastography in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *PLoS One*. 2016;11:e0157358.
- [207] Qu Y, Li M, Hamilton G, Zhang YN, Song B. Diagnostic accuracy of hepatic proton density fat fraction measured by magnetic resonance imaging for the evaluation of liver steatosis with histology as reference standard: a meta-analysis. *Eur Radiol*. 2019;29:5180-9.
- [208] European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69:182-236.
- [209] Younes R, Bugianesi E. Should we undertake surveillance for HCC in patients with NAFLD? *J Hepatol*. 2018;68:326-34.
- [210] Loomba R, Lim JK, Patton H, El-Serag HB. AGA Clinical Practice Update on Screening and Surveillance for Hepatocellular Carcinoma in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Expert Review. *Gastroenterology*. 2020;158:1822-30.
- [211] Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, Hagstrom H, Nasr P, Schattenberg JM, et al. Association Between Fibrosis Stage and Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2020;158:1611-25 e12.
- [212] Rinella ME, Tacke F, Sanyal AJ, Anstee QM, participants of the AEW. Report on the AASLD/EASL joint workshop on clinical trial endpoints in NAFLD. *J Hepatol*. 2019;71:823-33.
- [213] Cotter TG, Rinella M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease 2020: The State of the Disease. *Gastroenterology*. 2020;158:1851-64.
- [214] Jarvis H, Craig D, Barker R, Spiers G, Stow D, Anstee QM, et al. Metabolic risk factors and incident advanced liver disease in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis of population-based observational studies. *PLoS Med*. 2020;17:e1003100.
- [215] Dulai PS, Singh S, Patel J, Soni M, Prokop LJ, Younossi Z, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2017;65:1557-65.
- [216] Berzigotti A, Albillos A, Villanueva C, Genesca J, Ardevol A, Augustin S, et al. Effects of an intensive lifestyle intervention program on portal hypertension in patients with cirrhosis and obesity: The SportDiet study. *Hepatology*. 2017;65:1293-305.
- [217] Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2018;11:81.
- [218] Mechanick JI, Apovian C, Brethauer S, Timothy Garvey W, Joffe AM, Kim J, et al. Clinical Practice Guidelines for the Perioperative Nutrition, Metabolic, and Nonsurgical Support of Patients Undergoing Bariatric Procedures - 2019 Update: Cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology, The Obesity Society, American Society for Metabolic and Bariatric Surgery, Obesity Medicine Association, and American Society of Anesthesiologists. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28:O1-O58.
- [219] Leoni S, Tovoli F, Napoli L, Serio I, Ferri S, Bolondi L. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. *World J Gastroenterol*. 2018;24:3361-73.

- [220] Rachakonda V, Wills R, DeLany JP, Kershaw EE, Behari J. Differential Impact of Weight Loss on Nonalcoholic Fatty Liver Resolution in a North American Cohort with Obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2017;25:1360-8.
- [221] De Fre CH, De Fre MA, Kwanten WJ, Op de Beeck BJ, Van Gaal LF, Francque SM. Sarcopenia in patients with non-alcoholic fatty liver disease: is it a clinically significant entity? *Obes Rev*. 2019;20:353-63.
- [222] Gan D, Wang L, Jia M, Ru Y, Ma Y, Zheng W, et al. Low muscle mass and low muscle strength associate with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Nutr*. 2020;39:1124-30.
- [223] Hong HC, Hwang SY, Choi HY, Yoo HJ, Seo JA, Kim SG, et al. Relationship between sarcopenia and nonalcoholic fatty liver disease: the Korean Sarcopenic Obesity Study. *Hepatology*. 2014;59:1772-8.
- [224] Merli M, Lattanzi B, Aprile F. Sarcopenic obesity in fatty liver. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2019;22:185-90.
- [225] Schiavo L, Busetto L, Cesaretti M, Zelber-Sagi S, Deutsch L, Iannelli A. Nutritional issues in patients with obesity and cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2018;24:3330-46.
- [226] Tovo CV, Fernandes SA, Buss C, de Mattos AA. Sarcopenia and non-alcoholic fatty liver disease: Is there a relationship? A systematic review. *World J Hepatol*. 2017;9:326-32.
- [227] Kim G, Kang SH, Kim MY, Baik SK. Prognostic value of sarcopenia in patients with liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12:e0186990.
- [228] UK NGC. Extra-hepatic conditions. *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Assessment and Management: National Institute for Health and Care Excellence (UK)*; 2016.
- [229] Kumar R, Priyadarshi RN, Anand U. Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Growing Burden, Adverse Outcomes and Associations. *Journal of clinical and translational hepatology*. 2020;8:76-86.
- [230] Tariq R, Axley P, Singal AK. Extra-Hepatic Manifestations of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Review. *J Clin Exp Hepatol*. 2020;10:81-7.
- [231] Rosato V, Masarone M, Dallio M, Federico A, Aglitti A, Persico M. NAFLD and Extra-Hepatic Comorbidities: Current Evidence on a Multi-Organ Metabolic Syndrome. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16.
- [232] Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10:330-44.
- [233] Arulanandan A, Ang B, Bettencourt R, Hooker J, Behling C, Lin GY, et al. Association Between Quantity of Liver Fat and Cardiovascular Risk in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Independent of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:1513-20 e1.
- [234] Zhou YY, Zhou XD, Wu SJ, Hu XQ, Tang B, Poucke SV, et al. Synergistic increase in cardiovascular risk in diabetes mellitus with nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30:631-6.
- [235] Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2005;129:113-21.
- [236] Haring R, Wallaschofski H, Nauck M, Dorr M, Baumeister SE, Volzke H. Ultrasonographic hepatic steatosis increases prediction of mortality risk from elevated serum gamma-glutamyl transpeptidase levels. *Hepatology*. 2009;50:1403-11.
- [237] Zhou YJ, Li YY, Nie YQ, Huang CM, Cao CY. Natural course of nonalcoholic fatty liver disease in southern China: a prospective cohort study. *J Dig Dis*. 2012;13:153-60.
- [238] Zeb I, Li D, Budoff MJ, Katz R, Lloyd-Jones D, Agatston A, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Incident Cardiac Events: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1965-6.
- [239] Jepsen P, Vilstrup H, Møllemejkjaer L, Thulstrup AM, Olsen JH, Baron JA, et al. Prognosis of patients with a diagnosis of fatty liver--a registry-based cohort study. *Hepatogastroenterology*. 2003;50:2101-4.
- [240] Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology*. 2006;44:865-73.
- [241] Rafiq N, Bai C, Fang Y, Srishord M, McCullough A, Gramlich T, et al. Long-term follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:234-8.

- [242] Kim D, Kim WR, Kim HJ, Therneau TM. Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. *Hepatology*. 2013;57:1357-65.
- [243] Ekstedt M, Hagstrom H, Nasr P, Fredrikson M, Stal P, Kechagias S, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015;61:1547-54.
- [244] Ampong I, Watkins A, Gutierrez-Merino J, Ikwuobe J, Griffiths HR. Dietary protein insufficiency: an important consideration in fatty liver disease? *Br J Nutr*. 2020;123:601-9.
- [245] Markova M, Pivovarov O, Hornemann S, Sucher S, Frahn T, Wegner K, et al. Isocaloric Diets High in Animal or Plant Protein Reduce Liver Fat and Inflammation in Individuals With Type 2 Diabetes. *Gastroenterology*. 2017;152:571-85 e8.
- [246] Skytte MJ, Samkani A, Petersen AD, Thomsen MN, Astrup A, Chabanova E, et al. A carbohydrate-reduced high-protein diet improves HbA1c and liver fat content in weight stable participants with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2019;62:2066-78.
- [247] Gomes F, Schuetz P, Bounoure L, Austin P, Ballesteros-Pomar M, Cederholm T, et al. ESPEN guidelines on nutritional support for polymorbid internal medicine patients. *Clin Nutr*. 2018;37:336-53.
- [248] Wycherley TP, Moran LJ, Clifton PM, Noakes M, Brinkworth GD. Effects of energy-restricted high-protein, low-fat compared with standard-protein, low-fat diets: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2012;96:1281-98.
- [249] Muscariello E, Nasti G, Siervo M, Di Maro M, Lapi D, D'Addio G, et al. Dietary protein intake in sarcopenic obese older women. *Clin Interv Aging*. 2016;11:133-40.
- [250] Sammarco R, Marra M, Di Guglielmo ML, Naccarato M, Contaldo F, Poggiogalle E, et al. Evaluation of Hypocaloric Diet With Protein Supplementation in Middle-Aged Sarcopenic Obese Women: A Pilot Study. *Obes Facts*. 2017;10:160-7.
- [251] Berzigotti A, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Morillas R, et al. Obesity is an independent risk factor for clinical decompensation in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2011;54:555-61.
- [252] Everhart JE, Lok AS, Kim HY, Morgan TR, Lindsay KL, Chung RT, et al. Weight-related effects on disease progression in the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis trial. *Gastroenterology*. 2009;137:549-57.
- [253] Peng S, Plank LD, McCall JL, Gillanders LK, McIlroy K, Gane EJ. Body composition, muscle function, and energy expenditure in patients with liver cirrhosis: a comprehensive study. *Am J Clin Nutr*. 2007;85:1257-66.
- [254] McCullough AJ, Mullen KD, Kalhan SC. Defective nonoxidative leucine degradation and endogenous leucine flux in cirrhosis during an amino acid infusion. *Hepatology*. 1998;28:1357-64.
- [255] Tessari P, Barazzoni R, Kiwanuka E, Davanzo G, De Pergola G, Orlando R, et al. Impairment of albumin and whole body postprandial protein synthesis in compensated liver cirrhosis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002;282:E304-11.
- [256] Tessari P, Inchiostro S, Barazzoni R, Zanetti M, Orlando R, Biolo G, et al. Fasting and postprandial phenylalanine and leucine kinetics in liver cirrhosis. *Am J Physiol*. 1994;267:E140-9.
- [257] Tsien C, Davuluri G, Singh D, Allaway A, Ten Have GA, Thapaliya S, et al. Metabolic and molecular responses to leucine-enriched branched chain amino acid supplementation in the skeletal muscle of alcoholic cirrhosis. *Hepatology*. 2015;61:2018-29.
- [258] Nielsen K, Kondrup J, Martinsen L, Dossing H, Larsson B, Stilling B, et al. Long-term oral refeeding of patients with cirrhosis of the liver. *Br J Nutr*. 1995;74:557-67.
- [259] Swart GR, Zillikens MC, van Vuure JK, van den Berg JW. Effect of a late evening meal on nitrogen balance in patients with cirrhosis of the liver. *BMJ*. 1989;299:1202-3.
- [260] Bories PN, Campillo B. One-month regular oral nutrition in alcoholic cirrhotic patients. Changes of nutritional status, hepatic function and serum lipid pattern. *Br J Nutr*. 1994;72:937-46.
- [261] Manguso F, D'Ambra G, Menchise A, Sollazzo R, D'Agostino L. Effects of an appropriate oral diet on the nutritional status of patients with HCV-related liver cirrhosis: a prospective study. *Clin Nutr*. 2005;24:751-9.

- [262] Norman K, Kirchner H, Freudenreich M, Ockenga J, Lochs H, Pirlich M. Three month intervention with protein and energy rich supplements improve muscle function and quality of life in malnourished patients with non-neoplastic gastrointestinal disease--a randomized controlled trial. *Clin Nutr.* 2008;27:48-56.
- [263] Plank LD, Gane EJ, Peng S, Muthu C, Mathur S, Gillanders L, et al. Nocturnal nutritional supplementation improves total body protein status of patients with liver cirrhosis: a randomized 12-month trial. *Hepatology.* 2008;48:557-66.
- [264] Macias-Rodriguez RU, Ilarraza-Lomeli H, Ruiz-Margain A, Ponce-de-Leon-Rosales S, Vargas-Vorackova F, Garcia-Flores O, et al. Changes in Hepatic Venous Pressure Gradient Induced by Physical Exercise in Cirrhosis: Results of a Pilot Randomized Open Clinical Trial. *Clin Transl Gastroenterol.* 2016;7:e180.
- [265] Zenith L, Meena N, Ramadi A, Yavari M, Harvey A, Carbonneau M, et al. Eight weeks of exercise training increases aerobic capacity and muscle mass and reduces fatigue in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:1920-6 e2.
- [266] Masterton GS, Plevris JN, Hayes PC. Review article: omega-3 fatty acids - a promising novel therapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31:679-92.
- [267] Guo XF, Yang B, Tang J, Li D. Fatty acid and non-alcoholic fatty liver disease: Meta-analyses of case-control and randomized controlled trials. *Clin Nutr.* 2018;37:113-22.
- [268] Musa-Veloso K, Venditti C, Lee HY, Darch M, Floyd S, West S, et al. Systematic review and meta-analysis of controlled intervention studies on the effectiveness of long-chain omega-3 fatty acids in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Rev.* 2018;76:581-602.
- [269] Yan JH, Guan BJ, Gao HY, Peng XE. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2018;97:e12271.
- [270] Sanyal AJ, Abdelmalek MF, Suzuki A, Cummings OW, Chojkier M, Group E-AS. No significant effects of ethyl-eicosapentanoic acid on histologic features of nonalcoholic steatohepatitis in a phase 2 trial. *Gastroenterology.* 2014;147:377-84 e1.
- [271] Scorletti E, Bhatia L, McCormick KG, Clough GF, Nash K, Hodson L, et al. Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in nonalcoholic fatty liver disease: results from the Welcome* study. *Hepatology.* 2014;60:1211-21.
- [272] Loman BR, Hernandez-Saavedra D, An R, Rector RS. Prebiotic and probiotic treatment of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev.* 2018;76:822-39.
- [273] Sharpton SR, Maraj B, Harding-Theobald E, Vittinghoff E, Terrault NA. Gut microbiome-targeted therapies in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Am J Clin Nutr.* 2019;110:139-49.
- [274] Khan MY, Mihali AB, Rawala MS, Aslam A, Siddiqui WJ. The promising role of probiotic and synbiotic therapy in aminotransferase levels and inflammatory markers in patients with nonalcoholic fatty liver disease - a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2019;31:703-15.
- [275] Liu L, Li P, Liu Y, Zhang Y. Efficacy of Probiotics and Synbiotics in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis. *Dig Dis Sci.* 2019;64:3402-12.
- [276] Aller R, De Luis DA, Izaola O, Conde R, Gonzalez Sagrado M, Primo D, et al. Effect of a probiotic on liver aminotransferases in nonalcoholic fatty liver disease patients: a double blind randomized clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011;15:1090-5.
- [277] Wong VW, Won GL, Chim AM, Chu WC, Yeung DK, Li KC, et al. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with probiotics. A proof-of-concept study. *Ann Hepatol.* 2013;12:256-62.
- [278] Malaguarnera M, Vacante M, Antic T, Giordano M, Chisari G, Acquaviva R, et al. Bifidobacterium longum with fructo-oligosaccharides in patients with non alcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci.* 2012;57:545-53.
- [279] U.S. Food & Drug Administration. UPDATE: Potential Risks with Liquid-filled Intragastic Balloons - Letter to Health Care Providers. 2020.

- [280] Weimann A, Fischer M, Oberander N, Prodehl G, Weber N, Andra M, et al. Willing to go the extra mile: Prospective evaluation of an intensified non-surgical treatment for patients with morbid obesity. *Clin Nutr.* 2019;38:1773-81.
- [281] Chandan S, Mohan BP, Khan SR, Facciorusso A, Ramai D, Kassab LL, et al. Efficacy and Safety of Intra-gastric Balloon (IGB) in Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): a Comprehensive Review and Meta-analysis. *Obes Surg.* 2021;31:1271-9.
- [282] Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet.* 2016;387:679-90.
- [283] Frossing S, Nylander M, Chabanova E, Frystyk J, Holst JJ, Kistorp C, et al. Effect of liraglutide on ectopic fat in polycystic ovary syndrome: A randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20:215-8.
- [284] Smits MM, Tonneijck L, Muskiet MH, Kramer MH, Pouwels PJ, Pieters-van den Bos IC, et al. Twelve week liraglutide or sitagliptin does not affect hepatic fat in type 2 diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Diabetologia.* 2016;59:2588-93.
- [285] Bizino MB, Jazet IM, de Heer P, van Eyk HJ, Dekkers IA, Rensen PCN, et al. Placebo-controlled randomised trial with liraglutide on magnetic resonance endpoints in individuals with type 2 diabetes: a pre-specified secondary study on ectopic fat accumulation. *Diabetologia.* 2020;63:65-74.
- [286] Khoo J, Hsiang JC, Taneja R, Koo SH, Soon GH, Kam CJ, et al. Randomized trial comparing effects of weight loss by liraglutide with lifestyle modification in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver.* 2019;39:941-9.
- [287] O'Neil PM, Birkenfeld AL, McGowan B, Mosenzon O, Pedersen SD, Wharton S, et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *Lancet.* 2018;392:637-49.
- [288] Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med.* 2021;384:989-1002.
- [289] Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratzliff V, et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2021;384:1113-24.
- [290] Raj H, Durgia H, Palui R, Kamalanathan S, Selvarajan S, Kar SS, et al. SGLT-2 inhibitors in non-alcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review. *World J Diabetes.* 2019;10:114-32.
- [291] Chrysavgis L, Papatheodoridi AM, Chatzigeorgiou A, Cholongitas E. The impact of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors on non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021;36:893-909.
- [292] Storgaard H, Gluud LL, Bennett C, Grondahl MF, Christensen MB, Knop FK, et al. Benefits and Harms of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11:e0166125.
- [293] Milic S, Lulic D, Stimac D. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: biochemical, metabolic and clinical presentations. *World J Gastroenterol.* 2014;20:9330-7.
- [294] Hannah WN, Jr., Harrison SA. Effect of Weight Loss, Diet, Exercise, and Bariatric Surgery on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Liver Dis.* 2016;20:339-50.
- [295] Kwak M, Mehaffey JH, Hawkins RB, Hsu A, Schirmer B, Hallowell PT. Bariatric surgery is associated with reduction in non-alcoholic steatohepatitis and hepatocellular carcinoma: A propensity matched analysis. *Am J Surg.* 2020;219:504-7.
- [296] Kalinowski P, Paluszkiwicz R, Ziarkiewicz-Wroblewska B, Wroblewski T, Remiszewski P, Grodzicki M, et al. Liver Function in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Randomized to Roux-en-Y Gastric Bypass Versus Sleeve Gastrectomy: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *Ann Surg.* 2017;266:738-45.
- [297] Lyo V, Schafer AL, Stewart L. Roux-en-Y gastric bypass is a safe and effective option that improves major Co-Morbidities associated with obesity in an older, veteran population. *Am J Surg.* 2019;218:684-8.

- [298] Froylich 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. *Surg Obes Relat Dis*. 2016;12:127-31.
- [299] von Schonfels W, Beckmann JH, Ahrens M, Hendricks A, Rocken C, Szymczak S, et al. Histologic improvement of NAFLD in patients with obesity after bariatric surgery based on standardized NAS (NAFLD activity score). *Surg Obes Relat Dis*. 2018;14:1607-16.
- [300] Baldwin D, Chennakesavalu M, Gangemi A. Systematic review and meta-analysis of Roux-en-Y gastric bypass against laparoscopic sleeve gastrectomy for amelioration of NAFLD using four criteria. *Surg Obes Relat Dis*. 2019;15:2123-30.
- [301] Lee Y, Doumouras AG, Yu J, Brar K, Banfield L, Gmora S, et al. Complete Resolution of Nonalcoholic Fatty Liver Disease After Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17:1040-60 e11.
- [302] El-Sherif O, Armstrong MJ. Peculiarities of Cirrhosis due to Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). *Semin Liver Dis*. 2020;40:1-10.
- [303] Tsochatzis E, Coilly A, Nadalin S, Levitsky J, Tokat Y, Ghobrial M, et al. International Liver Transplantation Consensus Statement on End-stage Liver Disease Due to Nonalcoholic Steatohepatitis and Liver Transplantation. *Transplantation*. 2019;103:45-56.
- [304] Golabi P, Bush H, Stepanova M, Locklear CT, Jacobson IM, Mishra A, et al. Liver Transplantation (LT) for Cryptogenic Cirrhosis (CC) and Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) Cirrhosis: Data from the Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR): 1994 to 2016. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e11518.
- [305] Wang X, Li J, Riaz DR, Shi G, Liu C, Dai Y. Outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:394-402 e1.
- [306] Diwan TS, Lee TC, Nagai S, Benedetti E, Posselt A, Bumgardner G, et al. Obesity, transplantation, and bariatric surgery: An evolving solution for a growing epidemic. *Am J Transplant*. 2020;20:2143-55.
- [307] Davies DJ, Baxter JM, Baxter JN. Nutritional deficiencies after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2007;17:1150-8.
- [308] Ammor N, Berthoud L, Gerber A, Giusti V. [Nutritional deficiencies in candidates for bariatric surgery]. *Rev Med Suisse*. 2009;5:676-9.
- [309] Ducloux R, Nobecourt E, Chevallier JM, Ducloux H, Elian N, Altman JJ. Vitamin D deficiency before bariatric surgery: should supplement intake be routinely prescribed? *Obes Surg*. 2011;21:556-60.
- [310] Hwang C, Ross V, Mahadevan U. Micronutrient deficiencies in inflammatory bowel disease: from A to zinc. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:1961-81.
- [311] Wedrychowicz A, Zajac A, Tomasik P. Advances in nutritional therapy in inflammatory bowel diseases: Review. *World J Gastroenterol*. 2016;22:1045-66.
- [312] Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, Garvey WT, Hurley DL, McMahon MM, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient--2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21 Suppl 1:S1-27.
- [313] Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis*. 2019;13:144-64.
- [314] Oresland T, Bemelman WA, Sampietro GM, Spinelli A, Windsor A, Ferrante M, et al. European evidence based consensus on surgery for ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2015;9:4-25.
- [315] Jan A, Narwaria M, Mahawar KK. A Systematic Review of Bariatric Surgery in Patients with Liver Cirrhosis. *Obes Surg*. 2015;25:1518-26.
- [316] Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie. S3-Leitlinie: Chirurgie der Adipositas und metabolischer Erkrankungen. 2018.
- [317] Fried M, Yumuk V, Oppert JM, Scopinaro N, Torres AJ, Weiner R, et al. Interdisciplinary European Guidelines on metabolic and bariatric surgery. *Obes Facts*. 2013;6:449-68.

- [318] Conceicao EM, Mitchell JE, Pinto-Bastos A, Arrojado F, Brandao I, Machado PPP. Stability of problematic eating behaviors and weight loss trajectories after bariatric surgery: a longitudinal observational study. *Surg Obes Relat Dis*. 2017;13:1063-70.
- [319] White MA, Kalarchian MA, Masheb RM, Marcus MD, Grilo CM. Loss of control over eating predicts outcomes in bariatric surgery patients: a prospective, 24-month follow-up study. *J Clin Psychiatry*. 2010;71:175-84.
- [320] Busetto L, Segato G, De Luca M, De Marchi F, Foletto M, Vianello M, et al. Weight loss and postoperative complications in morbidly obese patients with binge eating disorder treated by laparoscopic adjustable gastric banding. *Obes Surg*. 2005;15:195-201.
- [321] Hsu LK, Sullivan SP, Benotti PN. Eating disturbances and outcome of gastric bypass surgery: a pilot study. *Int J Eat Disord*. 1997;21:385-90.
- [322] Mauro M, Papelbaum M, Brasil MAA, Carneiro JRI, Coutinho ESF, Coutinho W, et al. Is weight regain after bariatric surgery associated with psychiatric comorbidity? A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2019;20:1413-25.
- [323] Sjöström L, Gummesson A, Sjöström CD, Narbro K, Peltonen M, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on cancer incidence in obese patients in Sweden (Swedish Obese Subjects Study): a prospective, controlled intervention trial. *The Lancet Oncology*. 2009;10:653-62.
- [324] Schauer DP, Feigelson HS, Koebnick C, Caan B, Weinmann S, Leonard AC, et al. Bariatric Surgery and the Risk of Cancer in a Large Multisite Cohort. *Ann Surg*. 2019;269:95-101.
- [325] Scozzari G, Trapani R, Toppino M, Morino M. Esophagogastric cancer after bariatric surgery: systematic review of the literature. *Surg Obes Relat Dis*. 2013;9:133-42.
- [326] Di Lorenzo N, Antoniou SA, Batterham RL, Busetto L, Godoroja D, Iossa A, et al. Clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) on bariatric surgery: update 2020 endorsed by IFSO-EC, EASO and ESPCOP. *Surg Endosc*. 2020;34:2332-58.
- [327] Tse WHW, Kroon HM, van Lanschot JJB. Clinical Challenges in Upper Gastrointestinal Malignancies after Bariatric Surgery. *Dig Surg*. 2018;35:183-6.
- [328] Heber D, Greenway FL, Kaplan LM, Livingston E, Salvador J, Still C, et al. Endocrine and nutritional management of the post-bariatric surgery patient: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:4823-43.
- [329] Brolin RE. Bariatric surgery and long-term control of morbid obesity. *JAMA*. 2002;288:2793-6.
- [330] Bock MA. Roux-en-Y gastric bypass: the dietitian's and patient's perspectives. *Nutr Clin Pract*. 2003;18:141-4.
- [331] Fox W, Borgert A, Rasmussen C, Kallies K, Klas P, Kothari S. Long-term micronutrient surveillance after gastric bypass surgery in an integrated healthcare system. *Surg Obes Relat Dis*. 2019;15:389-95.
- [332] Busetto L, Dicker D, Azran C, Batterham RL, Farpour-Lambert N, Fried M, et al. Practical Recommendations of the Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity for the Post-Bariatric Surgery Medical Management. *Obes Facts*. 2017;10:597-632.
- [333] Via MA, Mechanick JL. Nutritional and Micronutrient Care of Bariatric Surgery Patients: Current Evidence Update. *Curr Obes Rep*. 2017;6:286-96.
- [334] Voican CS, Lebrun A, Maitre S, Lainas P, Lamouri K, Njike-Nakseu M, et al. Predictive score of sarcopenia occurrence one year after bariatric surgery in severely obese patients. *PLoS One*. 2018;13:e0197248.
- [335] Fried M, Yumuk V, Oppert J, Scopinaro N, Torres A, Weiner R, et al. International Federation for Surgery of obesity and metabolic disorders-European chapter (IFSO-EC); European Association for the Study of obesity (EASO); European Association for the Study of Obesity Obesity Management Task Force (EASO OMTF). Interdisciplinary European guidelines on metabolic and bariatric surgery. *Obes Surg*. 2014;24:42-55.
- [336] Ren ZQ, Lu GD, Zhang TZ, Xu Q. Effect of physical exercise on weight loss and physical function following bariatric surgery: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2018;8:e023208.
- [337] Boyce SG, Goriparthi R, Clark J, Cameron K, Roslin MS. Can Composite Nutritional Supplement Based on the Current Guidelines Prevent Vitamin and Mineral Deficiency After Weight Loss Surgery? *Obes Surg*. 2016;26:966-71.

- [338] Thereaux J, Lesuffleur T, Paita M, Czernichow S, Basdevant A, Msika S, et al. Long-term follow-up after bariatric surgery in a national cohort. *Br J Surg*. 2017;104:1362-71.
- [339] Mechanick JI, Kushner RF, Sugerman HJ, Gonzalez-Campoy JM, Collazo-Clavell ML, Guven S, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery Medical Guidelines for Clinical Practice for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient. *Surg Obes Relat Dis*. 2008;4:S109-84.
- [340] Kushner R. Managing the obese patient after bariatric surgery: a case report of severe malnutrition and review of the literature. *JPEN J Parenter Entérico Nutr*. 2000;24:126-32.
- [341] Scopinaro N, Adami GF, Marinari GM, Gianetta E, Traverso E, Friedman D, et al. Biliopancreatic diversion. *World J Surg*. 1998;22:936-46.
- [342] Borbély Y, Plebani A, Kröll D, Ghisla S, Nett PC. Exocrine pancreatic insufficiency after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis*. 2016;12:790-4.
- [343] Heshmati K, Lo T, Tavakkoli A, Sheu E. Short-Term Outcomes of Inflammatory Bowel Disease after Roux-en-Y Gastric Bypass vs Sleeve Gastrectomy. *J Am Coll Surg*. 2019;228:893-901 e1.
- [344] Keidar A, Hazan D, Sadot E, Kashtan H, Wasserberg N. The role of bariatric surgery in morbidly obese patients with inflammatory bowel disease. *Surg Obes Relat Dis*. 2015;11:132-6.
- [345] McKenna NP, Habermann EB, Sada A, Kellogg TA, McKenzie TJ. Is Bariatric Surgery Safe and Effective in Patients with Inflammatory Bowel Disease? *Obes Surg*. 2020;30:882-8.
- [346] Sharma P, McCarty TR, Njei B. Impact of Bariatric Surgery on Outcomes of Patients with Inflammatory Bowel Disease: a Nationwide Inpatient Sample Analysis, 2004-2014. *Obes Surg*. 2018;28:1015-24.
- [347] Kvehaugen AS, Farup PG. Changes in gastrointestinal symptoms and food tolerance 6 months following weight loss surgery: associations with dietary changes, weight loss and the surgical procedure. *BMC Obes*. 2018;5:29.
- [348] Rausa E, Kelly ME, Galfrascoli E, Aiolfi A, Cavalcoli F, Turati L, et al. Quality of Life and Gastrointestinal Symptoms Following Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass and Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: a Systematic Review. *Obes Surg*. 2019;29:1397-402.
- [349] Jacobi D, Ciangura C, Couet C, Oppert JM. Physical activity and weight loss following bariatric surgery. *Obes Rev*. 2011;12:366-77.
- [350] King WC, Chen JY, Bond DS, Belle SH, Courcoulas AP, Patterson EJ, et al. Objective assessment of changes in physical activity and sedentary behavior: Pre- through 3 years post-bariatric surgery. *Obesity (Silver Spring)*. 2015;23:1143-50.
- [351] Mundi MS, Lorentz PA, Swain J, Grothe K, Collazo-Clavell M. Moderate physical activity as predictor of weight loss after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2013;23:1645-9.
- [352] Price PH, Kaizer AM, Inge TH, Eckel RH. Physical activity impacts insulin sensitivity post metabolic bariatric surgery in adolescents with severe obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2020;44:1479-86.
- [353] Price PH, Kaizer AM, Daniels SR, Jenkins TM, Inge TH, Eckel RH. Physical Activity Improves Lipid and Weight-Loss Outcomes After Metabolic Bariatric Surgery in Adolescents with Severe Obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2019;27:989-96.
- [354] Wefers JF, Woodlief TL, Carnero EA, Helbling NL, Anthony SJ, Dubis GS, et al. Relationship among physical activity, sedentary behaviors, and cardiometabolic risk factors during gastric bypass surgery-induced weight loss. *Surg Obes Relat Dis*. 2017;13:210-9.
- [355] Mundbjerg LH, Stolberg CR, Bladbjerg EM, Funch-Jensen P, Juhl CB, Gram B. Effects of 6 months supervised physical training on muscle strength and aerobic capacity in patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass surgery: a randomized controlled trial. *Clin Obes*. 2018;8:227-35.
- [356] Mundbjerg LH, Stolberg CR, Cecere S, Bladbjerg EM, Funch-Jensen P, Gram B, et al. Supervised Physical Training Improves Weight Loss After Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2018;26:828-37.
- [357] Stolberg CR, Mundbjerg LH, Bladbjerg EM, Funch-Jensen P, Gram B, Juhl CB. Physical training following gastric bypass: effects on physical activity and quality of life-a randomized controlled trial. *Qual Life Res*. 2018;27:3113-22.

- [358] Beck NN, Johannsen M, Stoving RK, Mehlsen M, Zachariae R. Do postoperative psychotherapeutic interventions and support groups influence weight loss following bariatric surgery? A systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials. *Obes Surg*. 2012;22:1790-7.
- [359] Rudolph A, Hilbert A. Post-operative behavioural management in bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev*. 2013;14:292-302.
- [360] Stewart F, Avenell A. Behavioural Interventions for Severe Obesity Before and/or After Bariatric Surgery: a Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg*. 2016;26:1203-14.
- [361] Steinberg DM, Tate DF, Bennett GG, Ennett S, Samuel-Hodge C, Ward DS. The efficacy of a daily self-weighing weight loss intervention using smart scales and e-mail. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21:1789-97.
- [362] Steinberg DM, Tate DF, Bennett GG, Ennett S, Samuel-Hodge C, Ward DS. Daily self-weighing and adverse psychological outcomes: a randomized controlled trial. *Am J Prev Med*. 2014;46:24-9.
- [363] Elvin-Walsh L, Ferguson M, Collins PF. Nutritional monitoring of patients post-bariatric surgery: implications for smartphone applications. *J Hum Nutr Diet*. 2018;31:141-8.
- [364] Sockalingam S, Cassin SE, Wnuk S, Du C, Jackson T, Hawa R, et al. A Pilot Study on Telephone Cognitive Behavioral Therapy for Patients Six-Months Post-Bariatric Surgery. *Obes Surg*. 2017;27:670-5.
- [365] Spring B, Duncan JM, Janke EA, Kozak AT, McFadden HG, DeMott A, et al. Integrating technology into standard weight loss treatment: a randomized controlled trial. *JAMA Intern Med*. 2013;173:105-11.
- [366] Spring B, Pellegrini CA, Pfammatter A, Duncan JM, Pictor A, McFadden HG, et al. Effects of an abbreviated obesity intervention supported by mobile technology: The ENGAGED randomized clinical trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2017;25:1191-8.
- [367] Svetkey LP, Batch BC, Lin PH, Intille SS, Corsino L, Tyson CC, et al. Cell phone intervention for you (CITY): A randomized, controlled trial of behavioral weight loss intervention for young adults using mobile technology. *Obesity (Silver Spring)*. 2015;23:2133-41.
- [368] Turner-McGrievy GM, Wilcox S, Boutte A, Hutto BE, Singletary C, Muth ER, et al. The Dietary Intervention to Enhance Tracking with Mobile Devices (DIET Mobile) Study: A 6-Month Randomized Weight Loss Trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2017;25:1336-42.
- [369] Zwickert K, Rieger E, Swinbourne J, Manns C, McAulay C, Gibson AA, et al. High or low intensity text-messaging combined with group treatment equally promote weight loss maintenance in obese adults. *Obes Res Clin Pract*. 2016;10:680-91.
- [370] Garvey WT, Ryan DH, Look M, Gadde KM, Allison DB, Peterson CA, et al. Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study. *Am J Clin Nutr*. 2012;95:297-308.
- [371] American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines OEP. Executive summary: Guidelines (2013) for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Obesity Society published by the Obesity Society and American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Based on a systematic review from the The Obesity Expert Panel, 2013. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22 Suppl 2:S5-39.
- [372] Khera R, Murad MH, Chandar AK, Dulai PS, Wang Z, Prokop LJ, et al. Association of Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2016;315:2424-34.
- [373] Yanovski SZ, Yanovski JA. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. *JAMA*. 2014;311:74-86.
- [374] Pajeccki D, Halpern A, Cercato C, Mancini M, de Cleve R, Santo MA. Short-term use of liraglutide in the management of patients with weight regain after bariatric surgery. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*. 2013;40:191-5.
- [375] Jester L, Wittgrove AC, Clark W. Adjunctive Use of Appetite Suppressant Medications for Improved Weight Management in Bariatric Surgical Patients. *Obes Surg*. 1996;6:412-5.

- [376] Schwartz J, Chaudhry UI, Suzo A, Durkin N, Wehr AM, Foreman KS, et al. Pharmacotherapy in Conjunction with a Diet and Exercise Program for the Treatment of Weight Recidivism or Weight Loss Plateau Post-bariatric Surgery: a Retrospective Review. *Obes Surg.* 2016;26:452-8.
- [377] Stanford FC, Alfari N, Gomez G, Ricks ET, Shukla AP, Corey KE, et al. The utility of weight loss medications after bariatric surgery for weight regain or inadequate weight loss: A multi-center study. *Surg Obes Relat Dis.* 2017;13:491-500.
- [378] Zilberstein B, Pajacki D, Garcia de Brito AC, Gallafrio ST, Eshkenazy R, Andrade CG. Topiramate after adjustable gastric banding in patients with binge eating and difficulty losing weight. *Obes Surg.* 2004;14:802-5.
- [379] Guzman HM, Sepulveda M, Rosso N, San Martin A, Guzman F, Guzman HC. Incidence and Risk Factors for Cholelithiasis After Bariatric Surgery. *Obes Surg.* 2019;29:2110-4.
- [380] Melmer A, Sturm W, Kuhnert B, Engl-Prosch J, Röss C, Tschoner A, et al. Incidence of Gallstone Formation and Cholecystectomy 10 Years After Bariatric Surgery. *Obes Surg.* 2015;25:1171-6.
- [381] Alsaif FA, Alabdullatif FS, Aldegaither MK, Alnaeem KA, Alzamil AF, Alabdulkarim NH, et al. Incidence of symptomatic cholelithiasis after laparoscopic sleeve gastrectomy and its association with rapid weight loss. *Saudi J Gastroenterol.* 2020;26:94-8.
- [382] Li VK, Pulido N, Martinez-Suarez P, Fajnwaks P, Jin HY, Szomstein S, et al. Symptomatic gallstones after sleeve gastrectomy. *Surg Endosc.* 2009;23:2488-92.
- [383] Snehineh MA, Harel L, Elnasasra A, Razin H, Rotmensh A, Moscovici S, et al. Increased Incidence of Symptomatic Cholelithiasis After Bariatric Roux-En-Y Gastric Bypass and Previous Bariatric Surgery: a Single Center Experience. *Obes Surg.* 2020;30:846-50.
- [384] European Association for the Study of the Liver . Electronic address eee. EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol.* 2016;65:146-81.
- [385] Magouliotis DE, Tasiopoulou VS, Svokos AA, Svokos KA, Chatedaki C, Sioka E, et al. Ursodeoxycholic Acid in the Prevention of Gallstone Formation After Bariatric Surgery: an Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg.* 2017;27:3021-30.
- [386] Boerlage TCC, Haal S, Maurits de Brauw L, Acherman YIZ, Bruin S, van de Laar A, et al. Ursodeoxycholic acid for the prevention of symptomatic gallstone disease after bariatric surgery: study protocol for a randomized controlled trial (UPGRADE trial). *BMC Gastroenterol.* 2017;17:164.
- [387] Tustumi F, Bernardo WM, Santo MA, Cecconello I. Cholecystectomy in Patients Submitted to Bariatric Procedure: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg.* 2018;28:3312-20.
- [388] Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology.* 2013;144:1252-61.
- [389] Smeets XJ, Knoester I, Grooteman KV, Singh VK, Banks PA, Papachristou GI, et al. The association between obesity and outcomes in acute pancreatitis: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2019;31:316-22.
- [390] Forsmark CE, Vege SS, Wilcox CM. Acute Pancreatitis. *N Engl J Med.* 2016;375:1972-81.
- [391] Working Group IAPAAPAG. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatol.* 2013;13:e1-15.
- [392] Johnson CD, Toh SK, Campbell MJ. Combination of APACHE-II score and an obesity score (APACHE-O) for the prediction of severe acute pancreatitis. *Pancreatol.* 2004;4:1-6.
- [393] Song Y, Deng H, Zhou J, Sun J, Zhang X, Ren Y. The Effects of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy on Obesity-Related Hypertriglyceridemia-Induced Acute Pancreatitis. *Obes Surg.* 2018;28:3872-9.
- [394] Kittah NE, Vella A. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Pathogenesis and management of hypoglycemia. *Eur J Endocrinol.* 2017;177:R37-R47.
- [395] Goldfine AB, Patti ME. How common is hypoglycemia after gastric bypass? *Obesity (Silver Spring).* 2016;24:1210-1.
- [396] Marsk R, Jonas E, Rasmussen F, Naslund E. Nationwide cohort study of post-gastric bypass hypoglycaemia including 5,040 patients undergoing surgery for obesity in 1986-2006 in Sweden. *Diabetologia.* 2010;53:2307-11.
- [397] Lee CJ, Brown TT, Schweitzer M, Magnuson T, Clark JM. The incidence and risk factors associated with developing symptoms of hypoglycemia after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2018;14:797-802.

- [398] Kefurt R, Langer FB, Schindler K, Shakeri-Leidenmuhler S, Ludvik B, Prager G. Hypoglycemia after Roux-En-Y gastric bypass: detection rates of continuous glucose monitoring (CGM) versus mixed meal test. *Surg Obes Relat Dis*. 2015;11:564-9.
- [399] Lee D, Dreyfuss JM, Sheehan A, Puleio A, Mulla CM, Patti ME. Glycemic Patterns Are Distinct in Post-Bariatric Hypoglycemia After Gastric Bypass (PBH-RYGB). *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:2291-303.
- [400] Jacobsen SH, Bojsen-Moller KN, Dirksen C, Jorgensen NB, Clausen TR, Wulff BS, et al. Effects of gastric bypass surgery on glucose absorption and metabolism during a mixed meal in glucose-tolerant individuals. *Diabetologia*. 2013;56:2250-4.
- [401] Nguyen NQ, Debrececi TL, Bambrick JE, Bellon M, Wishart J, Standfield S, et al. Rapid gastric and intestinal transit is a major determinant of changes in blood glucose, intestinal hormones, glucose absorption and postprandial symptoms after gastric bypass. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22:2003-9.
- [402] Salehi M, Prigeon RL, D'Alessio DA. Gastric bypass surgery enhances glucagon-like peptide 1-stimulated postprandial insulin secretion in humans. *Diabetes*. 2011;60:2308-14.
- [403] Tharakan G, Behary P, Wewer Albrechtsen NJ, Chahal H, Kenkre J, Miras AD, et al. Roles of increased glycaemic variability, GLP-1 and glucagon in hypoglycaemia after Roux-en-Y gastric bypass. *Eur J Endocrinol*. 2017;177:455-64.
- [404] Camastra S, Muscelli E, Gastaldelli A, Holst JJ, Astiarraga B, Baldi S, et al. Long-term effects of bariatric surgery on meal disposal and beta-cell function in diabetic and nondiabetic patients. *Diabetes*. 2013;62:3709-17.
- [405] Reubi JC, Perren A, Rehmann R, Waser B, Christ E, Callery M, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptors are not overexpressed in pancreatic islets from patients with severe hyperinsulinaemic hypoglycaemia following gastric bypass. *Diabetologia*. 2010;53:2641-5.
- [406] Salehi M, Gastaldelli A, D'Alessio DA. Blockade of glucagon-like peptide 1 receptor corrects postprandial hypoglycemia after gastric bypass. *Gastroenterology*. 2014;146:669-80 e2.
- [407] Rebelos E, Moriconi D, Scalese M, Denoth F, Molinaro S, Siciliano V, et al. Impact of Postprandial Hypoglycemia on Weight Loss After Bariatric Surgery. *Obes Surg*. 2020;30:2266-73.
- [408] Ahmad A, Kornrich DB, Krasner H, Eckardt S, Ahmad Z, Braslow A, et al. Prevalence of Dumping Syndrome After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy and Comparison with Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass. *Obes Surg*. 2019;29:1506-13.
- [409] Geddes J, Wright RJ, Zammitt NN, Deary IJ, Frier BM. An evaluation of methods of assessing impaired awareness of hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30:1868-70.
- [410] Capristo E, Panunzi S, De Gaetano A, Spuntarelli V, Bellantone R, Giustacchini P, et al. Incidence of Hypoglycemia After Gastric Bypass vs Sleeve Gastrectomy: A Randomized Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103:2136-46.
- [411] Soeby M, Nielsen JB, Pedersen SB, Gribsholt SB, Holst JJ, Richelsen B. Relationship between biochemical and symptomatic hypoglycemia after RYGB. Responses to a mixed meal test: a case-control study. *Surg Obes Relat Dis*. 2020;16:1179-85.
- [412] Lupoli R, Lembo E, Ciciola P, Schiavo L, Pilone V, Capaldo B. Continuous glucose monitoring in subjects undergoing bariatric surgery: Diurnal and nocturnal glycemic patterns. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2020;30:1954-60.
- [413] Emous M, Ubels FL, van Beek AP. Diagnostic tools for post-gastric bypass hypoglycaemia. *Obes Rev*. 2015;16:843-56.
- [414] Suhl E, Anderson-Haynes SE, Mulla C, Patti ME. Medical nutrition therapy for post-bariatric hypoglycemia: practical insights. *Surg Obes Relat Dis*. 2017;13:888-96.
- [415] Ohrstrom CC, Worm D, Hojager A, Andersen D, Holst JJ, Kielgast UL, et al. Postprandial hypoglycaemia after Roux-en-Y gastric bypass and the effects of acarbose, sitagliptin, verapamil, liraglutide and pasireotide. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21:2142-51.
- [416] van Beek AP, Emous M, Laville M, Tack J. Dumping syndrome after esophageal, gastric or bariatric surgery: pathophysiology, diagnosis, and management. *Obes Rev*. 2017;18:68-85.
- [417] Ciudin A, Sanchez M, Hernandez I, Cordero E, Fidilio E, Comas M, et al. Canagliflozin: A New Therapeutic Option in Patients That Present Postprandial Hyperinsulinemic Hypoglycemia after Roux-en-Y Gastric Bypass: A Pilot Study. *Obes Facts*. 2021;14:291-7.

- [418] Craig CM, Lawler HM, Lee CJE, Tan M, Davis DB, Tong J, et al. PREVENT: A Randomized, Placebo-controlled Crossover Trial of Avexitide for Treatment of Postbariatric Hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106:e3235-e48.
- [419] Mulla CM, Zavitsanou S, Laguna Sanz AJ, Pober D, Richardson L, Walcott P, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Double-Blind Trial of a Closed-Loop Glucagon System for Postbariatric Hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105:e1260-e71.
- [420] Storm AC, Thompson CC. Endoscopic Treatments Following Bariatric Surgery. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2017;27:233-44.
- [421] Valli PV, Gubler C. Review article including treatment algorithm: endoscopic treatment of luminal complications after bariatric surgery. *Clin Obes.* 2017;7:115-22.
- [422] Campos GM, Ziemelis M, Paparodis R, Ahmed M, Davis DB. Laparoscopic reversal of Roux-en-Y gastric bypass: technique and utility for treatment of endocrine complications. *Surg Obes Relat Dis.* 2014;10:36-43.
- [423] Ma P, Ghiassi S, Lloyd A, Haddad A, Boone K, DeMaria E, et al. Reversal of Roux en Y gastric bypass: largest single institution experience. *Surg Obes Relat Dis.* 2019;15:1311-6.
- [424] Eisenberg D, Azagury DE, Ghiassi S, Grover BT, Kim JJ. ASMBS Position Statement on Postprandial Hyperinsulinemic Hypoglycemia after Bariatric Surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2017;13:371-8.
- [425] Benjamin RM. The Surgeon General's vision for a healthy and fit nation. *Public Health Rep.* 2010;125:514-5.
- [426] Obesity prevention. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2015 Mar. (NICE Clinical Guidelines, No. 43.). 2015.
- [427] Klein S, Burke LE, Bray GA, Blair S, Allison DB, Pi-Sunyer X, et al. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation.* 2004;110:2952-67.
- [428] Association AM. Assessment and Management of Adult Obesity: A Primer for Physicians. Atlanta, GA, USA2003.
- [429] McTigue KM, Harris R, Hemphill B, Lux L, Sutton S, Bunton AJ, et al. Screening and interventions for obesity in adults: summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2003;139:933-49.
- [430] Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res.* 1998;6 Suppl 2:51S-209S.
- [431] Hardcastle SJ, Taylor AH, Bailey MP, Harley RA, Hagger MS. Effectiveness of a motivational interviewing intervention on weight loss, physical activity and cardiovascular disease risk factors: a randomised controlled trial with a 12-month post-intervention follow-up. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2013;10:40.
- [432] Elwyn G, Dehlendorf C, Epstein RM, Marrin K, White J, Frosch DL. Shared decision making and motivational interviewing: achieving patient-centered care across the spectrum of health care problems. *Ann Fam Med.* 2014;12:270-5.
- [433] Brown CL, Perrin EM. Obesity Prevention and Treatment in Primary Care. *Acad Pediatr.* 2018;18:736-45.
- [434] ter Bogt NC, Bemelmans WJ, Beltman FW, Broer J, Smit AJ, van der Meer K. Preventing weight gain by lifestyle intervention in a general practice setting: three-year results of a randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 2011;171:306-13.
- [435] Lau DC, Douketis JD, Morrison KM, Hramiak IM, Sharma AM, Ur E, et al. 2006 Canadian clinical practice guidelines on the management and prevention of obesity in adults and children [summary]. *CMAJ.* 2007;176:S1-13.
- [436] Covolo L, Ceretti E, Moneda M, Castaldi S, Gelatti U. Does evidence support the use of mobile phone apps as a driver for promoting healthy lifestyles from a public health perspective? A systematic review of Randomized Control Trials. *Patient Educ Couns.* 2017;100:2231-43.



























