MARCELO MIRANDA DE OLIVEIRA LIMA

EFEITO AGUDO DO *BYPASS* GÁSTRICO EM Y DE ROUX E DA REMOÇÃO CIRÚRGICA DE TECIDO ADIPOSO VISCERAL (OMENTECTOMIA) SOBRE A SENSIBILIDADE À INSULINA

CAMPINAS

Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP

2010

MARCELO MIRANDA DE OLIVEIRA LIMA

EFEITO AGUDO DO *BYPASS* GÁSTRICO EM Y DE ROUX E DA REMOÇÃO CIRÚRGICA DE TECIDO ADIPOSO VISCERAL (OMENTECTOMIA) SOBRE A SENSIBILIDADE À INSULINA

Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do título de Mestre em Clínica Médica, área de concentração em Clínica Médica.

ORIENTADOR: PROF. DR. BRUNO GELONEZE NETO

CAMPINAS

Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP

2010

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA

BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

L628e

Lima, Marcelo Miranda de Oliveira

Efeito agudo do bypass gástrico em Y de Roux e da remoção cirúrgica de tecido adiposo visceral (omentectomia) sobre a sensibilidade à insulina / Marcelo Miranda de Oliveira Lima. Campinas, SP : [s.n.], 2010.

Orientador: Bruno Geloneze Neto

Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Cirurgia bariátrica. 2. Resistência à insulina. 3. Derivação gástrica. 4. Técnica clamp de glucose. 5. Obesidade. I. Geloneze Neto, Bruno. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Título em inglês: ***Acute effet of the Roux-en-Y gastric bypass and the surgical removal of visceral adipose tissue (omentectomy) on insulin sensitivity***

Keywords:
- Bariatric surgery
- Insulin resistance
- Gastric bypass
- Glucose clamp techinique
- Obesity

Titulação: Mestre em Clínica Médica
Área de concentração: Clínica Médica

Banca examinadora:

Prof. Dr. Bruno Geloneze Neto
Prof. Dr. João Eduardo Nunes Salles
Prof. Dr. Wilson Nadruz Junior

Data da defesa: 24-05-2010

Banca examinadora da Dissertação de Mestrado

Marcelo Miranda de Oliveira Lima

Orientador: Prof. Dr. Bruno Geloneze Neto

Membros:

1. Prof. Dr. Bruno Geloneze Neto
2. Prof. Dr. João Eduardo Nunes Salles
3. Prof. Dr. Wilson Nadruz Junior

Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 24/05/2010

DEDICATÓRIA:

À minha Esposa, Fernanda;

Aos meus Pais, Ester e Paulo;

Aos meus Filhos, Gabriel e Augusto.

AGRADECIMENTOS

- Aos Orientadores (na tese e na vida), Prof Dr Bruno Geloneze e Prof Dr José Carlos Pareja.
- Às voluntárias que participaram do estudo com muita paciência e dedicação.
- À equipe do LIMED (GASTROCENTRO-UNICAMP), cuja amizade, sabedoria e solidariedade permitiram o presente trabalho (em ordem alfabética): Ana Carla Abreu, Ana Carolina Vasques, Ana Cláudia Felici, Antônio Calixto, Áurea Silva, Carla Fiori, Christiane Stabe, Daniela Schiavo, Daniela Tezoto, Eleonora Comucci, Ellen Carnielli, Fernanda Hirsch, Fernanda Sataki, Gisele Lambert, Prof Dr Marcos Tambascia, Maria Saúde Oliveira, Mariana Ermetice, Raquel Gomes, Sabrina Nagassaki, Samara Abreu, Sylka Geloneze.
- À equipe do Ambulatório de Cirurgia de Obesidade do HC-UNICAMP, pelo apoio na execução de procedimentos e suporte dedicado às voluntárias: os cirurgiões Prof Dr Elinton Chaim, Ewerton Cazzo, Martinho Gestic e Murilo Utrini; a psicóloga Marisa; a nutricionista Salete; a assistente social Jane; a enfermeira Raquel e toda a equipe de enfermagem.
- À equipe da Unidade Metabólica do HC-UNICAMP, onde tudo começou: Prof Dra Sarah Monte Alegre, Prof Dra Elza Muscelli, Brenno Astiarraga, Daniela Marin, Aglécio, Conceição e Ester.
- Aos pesquisadores do Laboratório de Biologia Molecular da FCM-UNICAMP, pelo suporte intelectual e colaboração científica: Prof Dr Mario Saad, Prof Dr Lício Velloso e Dra Mirian Ueno.
- Aos pesquisadores colaboradores: Prof Dr Jamal Baracat (Serviço de Ultrassonografia – Depto. de Radiologia - HC-UNICAMP) e Prof. José Roberto Souza (Serviço de Ecocardiografia e Ultrassonografia de Carótidas - Disciplina de Cardiologia – HC-UNICAMP).
- Ao Prof Dr Steven Kahn e à Dra Kristina Utzchneider, da Universidade de Washington (Seattle, EUA), pela dedicação e pelas discussões científicas tão produtivas.
- À FAPESP, financiadora do projeto de pesquisa.
- À minha esposa Fernanda, pela dedicação, compreensão, estímulo constante e discernimento prático e científico.

RESUMO

A obesidade visceral está associada à resistência à insulina (RI), à presença de síndrome metabólica (SMet), à presença do diabetes tipo 2 (DM2) e a risco cardiovascular e mortalidade elevados. Entretanto, não está claro se existe uma relação causal. A ressecção cirúrgica da gordura visceral (lipectomia visceral) é um modelo experimental excelente para esclarecer esta questão. Em modelos animais, a lipectomia visceral melhora a sensibilidade à insulina (SI), a tolerância à glicose e o perfil de adipocinas. A omentectomia combinada com a cirurgia bariátrica em humanos tem efeitos controversos sobre a SI no longo prazo, e não há dados sobre o curto prazo, no qual o efeito da perda de peso poderia ser minimizado. Para investigar o papel da gordura visceral no metabolismo, este estudo prospectivo randomizado analisou, como objetivo primário, os efeitos aditivos da omentectomia combinada ao *bypass* gástrico em Y de Roux na SI corporal total (valor de M), mensurada pelo *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico (método padrão-ouro) no curto prazo (1 mês pós-cirurgia). Também foram analisados o HOMA-IR (marcador substitutivo de SI), as adipocinas, outros parâmetros bioquímicos e cardiovasculares, medidas antropométricas, composição corporal e as medidas ecográficas da gordura abdominal, subcutânea e visceral. Vinte mulheres em menacme com obesidade grau III e SMet foram randomizadas para *bypass* gástrico isolado (grupo-controle) ou combinado à omentectomia total e estudadas pré-cirurgia e 1 mês pós-cirurgia. Na análise do conjunto dos dois grupos, não houve melhora na SI medida pelo *clamp* (valor de M) no primeiro mês pós-cirurgia apesar de haver redução de peso (pequena mas significativa). Ao contrário, observou-se melhora no HOMA-IR. A omentectomia não potencializou os efeitos do *bypass* gástrico na SI apesar de associar-se a maior perda de peso. Em conclusão, não se provou que a gordura visceral é um fator causal para a diminuição da SI. Um mês após a cirurgia, o metabolismo da glicose no jejum melhora independente de mudanças na SI periférica e a omentectomia não influenciou este resultado.

Palavras-chave: cirurgia bariátrica; resistência à insulina; derivação gástrica; técnica clamp de glucose; obesidade.

ABSTRACT

Visceral obesity is linked to insulin resistance, metabolic syndrome, diabetes, cardiovascular risk and mortality. Whether this relationship is causative or correlative is unclear. The surgical resection of visceral fat is an excellent experimental model to address this issue. It has been shown to improve insulin sensitivity (IS), glucose tolerance and adipokine profile in animal models. The omentectomy has been combined to bariatric surgery in humans in order to study its long-term metabolic effects with controversial results on IS. To approach the role of the visceral fat tissue in metabolism, the present prospective randomized trial assessed the additional effects of omentectomy combined to Roux-en-Y gastric bypass (RYGBP) on whole-body IS, measured by the "gold standard" method, i. e., the euglycemic-hyperinsulinemic clamp, a month post-surgery, as a primary objective. HOMA-IR (a surrogate marker of IS), adipokines, other basal blood and cardiovascular parameters, anthropometric measurements, body composition and ecographic measures of the subcutaneous and visceral fat thicknesses in the abdomen were also evaluated. Twenty grade-III obese premenopausal women with metabolic syndrome were randomized to either RYGBP alone (control group) or combined to a total greater omentectomy and were studied at baseline and shortly after surgery (first month). In the analysis of the pooled data from both groups, IS measured by the clamp (M-value) did not improve in the first post-surgery month despite of a decrease in body weight. This finding was discordant to the observation of an improvement in HOMA-IR. Omentectomy did not potentiate the effect of RYGBP on IS despite of being associated with greater weight loss. In conclusion, it has not been proven that the visceral fat is a causal factor on impaired IS. A month after RYGBP, fasting glucose metabolism improves independent of a change in peripheral insulin sensitivity and omentectomy did not influence this outcome.

Key words: bariatric surgery; insulin resistance; gastric bypass; glucose clamp technique; obesity.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 21
1.1. OBESIDADE CENTRAL E RESISTÊNCIA À INSULINA 23
1.2. ANATOMIA FUNCIONAL DO TECIDO ADIPOSO 25
1.2.1. Classificação do tecido adiposo 25
1.2.2. Classificação radiológica do tecido adiposo para estudos metabólicos 25
1.2.3. Divisões do tecido adiposo visceral intra-abdominal 29
1.3. O GRANDE OMENTO 31
1.3.1. Anatomia e embriologia do grande omento 31
1.3.2. Histologia do grande omento 35
1.4. O TECIDO ADIPOSO COMO ÓRGÃO ENDÓCRINO 37
1.4.1. Esteróides no tecido adiposo 38
1.4.2. Adipocinas e marcadores inflamatórios 39
1.5. OBESIDADE CENTRAL E RISCO CARDIOVASCULAR E METABÓLICO 45
1.5.1. Obesidade central e síndrome metabólica 45
1.5.2. Obesidade visceral: causa *versus* epifenômeno 47
1.6. TEORIAS SOBRE O PAPEL DO TECIDO ADIPOSO VISCERAL NA FISIOPATOLOGIA DAS DISFUNÇÕES METABÓLICAS 49
1.6.1. Teoria mecânica 49
1.6.2. Teoria portal 49
1.6.3. Teoria hormonal (adipocinas) 51
1.6.4. Teoria da síndrome da gordura ectópica 52
1.7. EFEITOS METABÓLICOS DA CIRURGIA BARIÁTRICA 55
1.7.1. Efeitos metabólicos da perda de peso 56
1.7.2. Efeitos metabólicos da restrição calórica 57
1.7.3. Modulação dos peptídeos gastrointestinais 57
1.7.4. Modulação das adipocinas 61
1.7.5. Aumento da sensibilidade à insulina 62
1.7.6. Aumento da secreção de insulina 63
1.8. EFEITOS METABÓLICOS DA EXÉRESE DE TECIDO ADIPOSO 65
1.8.1. Exérese do tecido adiposo subcutâneo em modelos animais e humanos 65

1.8.2. Exérese do tecido adiposo visceral em ratos 66
1.8.3. Exérese do tecido adiposo visceral em cães 68
1.8.4. Exérese do tecido adiposo visceral em seres humanos 69
2. JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS 73
2.1. JUSTIFICATIVA 75
2.1.1. Objetivos principais 75
2.1.2. Objetivos secundários 75
2.2. HIPÓTESES 76
3. VOLUNTÁRIOS E MÉTODOS 77
3.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO 78
3.2. CLASSIFICAÇÃO DA TOLERÂNCIA À GLICOSE 80
3.3. PROCEDIMENTO CIRÚRGICO 80
3.4. EXAME FÍSICO E ANTROPOMÉTRICO; COMPOSIÇÃO CORPORAL 80
3.5. SENSIBILIDADE À INSULINA (SI) 81
3.5.1. Clamp euglicêmico-hiperinsulinêmico 81
3.5.2. Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance index (HOMA-IR) 82
3.6. PARÂMETROS BIOQUÍMICOS E HEMATOLÓGICOS 83
3.7. ULTRASSONOGRAFIA DA GORDURA ABDOMINAL 83
3.8. ANÁLISE ESTATÍSTICA 84
4. ARTIGO ACEITO PARA PUBLICAÇÃO 85
5. RESULTADOS 99
5.1. EVOLUÇÃO CLÍNICA DAS VOLUNTÁRIAS 100
5.2. MEDIDAS DA ADIPOSIDADE E DE SUA DISTRIBUIÇÃO CORPORAL 102
5.3. SI (*CLAMP* E HOMA-IR) E OUTRAS VARIÁVEIS RELACIONADAS À GLICOSE 104
5.3.1. Clamp euglicêmico-hiperinsulinêmico 104
5.3.2. HOMA-IR 105
5.4. PERFIL LIPÍDICO 107
5.5. COMPONENTES NÃO-TRADICIONAIS DA SÍNDROME METABÓLICA 107
5.6. ADIPOCINAS E MARCADORES INFLAMATÓRIOS 108
5.7. CORRELAÇÕES DA ADIPOSIDADE COM AS VARIÁVEIS CLÍNICO-METABÓLICAS 109
5.7.1. Fatores preditivos da adiposidade 110

5.8. CORRELAÇÕES DO ÍNDICE DE SI DO CLAMP (M) COM AS VARIÁVEIS CLÍNICO-METABÓLICAS 110
5.8.1. Fatores preditivos de M e de sua variação 110
5.9. CORRELAÇÕES DO HOMA-IR COM AS VARIÁVEIS CLÍNICO-METABÓLICAS 111
5.9.1. Fatores preditivos de HOMA-IR e de sua variação 111
5.10. CORRELAÇÕES ENTRE O ÍNDICE DE SI DO *CLAMP* (M) E HOMA-IR 111
5.11. CORRELAÇÕES ENTRE AS ADIPOCINAS OU MARCADORES INFLAMATÓRIOS 113
5.11.1. Fatores preditivos de PCR e de sua variação 113
6. DISCUSSÃO 115
6.1. DIFERENTES ASPECTOS ENTRE O *CLAMP* E O HOMA-IR NA AVALIAÇÀO DA SI 116
6.2. EFEITOS ESPECÍFICOS DO *BYPASS* GÁSTRICO NA SI HEPÁTICA E NA SI PERIFÉRICA 117
***6.3. BYPASS* GÁSTRICO E DERIVAÇÃO BILIOPANCREÁTICA: EFEITOS DISTINTOS SOBRE A SI 118**
6.4. EFEITOS METABÓLICOS DA OMENTECTOMIA 120
6.5. LIMITAÇÕES 121
7. CONCLUSÃO 123
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 127

1. INTRODUÇÃO

1.1. OBESIDADE CENTRAL E RESISTÊNCIA À INSULINA

A associação entre a obesidade de distribuição corporal central (andróide, superior, abdominal) e o risco de doenças crônicas, como aterosclerose e diabetes melito tipo 2 (DM2), é observada desde meados do século XX (FRAYN, 2000). Acredita-se que o risco se deva principalmente à relação inversa entre sensibilidade à insulina (SI) e excesso de gordura corporal, principalmente abdominal (WAJCHENBERG, 2000). A associação com outros fatores de risco cardiovascular levou à descrição da síndrome de resistência insulínica (RI) ou síndrome metabólica (SMet) por Reaven na década de 80, na qual a gordura abdominal tem papel relevante.

Há diversas teorias para os efeitos fisiopatológicos da obesidade visceral, porém uma forte associação patológica não significa causalidade (FRAYN, 2000). A gordura abdominal (visceral ou subcutânea) poderia ser simplesmente uma dentre múltiplas expressões clínicas concomitantes causadas por outro(s) fator(es) em comum. A exérese de gordura visceral (lipectomia visceral), com preservação da massa corporal e da massa adiposa total, é considerada um modelo experimental excelente para investigar esta questão (FRAYN, 2000). Em seres humanos, a exérese do omento maior, ou omentectomia, é um procedimento relativamente fácil e seguro para esta finalidade.

Estes temas serão abordados em diversas seções ao longo do texto desta dissertação.

1.2. ANATOMIA FUNCIONAL DO TECIDO ADIPOSO

O tecido adiposo foi reconhecido nas últimas décadas como órgão endócrino. Anteriormente, pouco se compreendia sobre as suas inter-relações neuro-hormonais e eram-lhe atribuídas simplesmente as funções de armazenamento energético, termorregulação e acolchoamento.

O aumento do tecido adiposo é um dos fenótipos da obesidade, que esconde fenômenos que desequilibram o metabolismo - a redistribuição dos volumes do tecido adiposo, o depósito de lipídeos em tecidos não-adiposos, como fígado e músculo e a disfunção endócrina dos diversos compartimentos adiposos.

1.2.1. Classificação do tecido adiposo

O tecido adiposo é um tecido conjuntivo frouxo especializado, com funções bastante heterogêneas, conforme seu tipo e o compartimento corporal ao qual pertence. Isso se dá por variações na expressão gênica dos adipócitos e pela presença de células do sistema imune, principalmente macrófagos.

As classificações do tecido adiposo dependem da intenção do estudo (SHEN E COL., 2003):

- Disposição em relação a outros órgãos: subcutâneo; periórgão; intersticial.
- Função biológica: tecido adiposo branco (armazenamento de energia, conservação de calor); tecido adiposo marrom (termogênese); tecido adiposo mamário (promoção de crescimento do epitélio mamário e da produção de leite); tecido adiposo da medula óssea (promoção de hematopoiese e osteogênese).
- Função metabólica: tecido adiposo subcutâneo (TAS); tecido adiposo interno.

1.2.2. Classificação radiológica do tecido adiposo para estudos metabólicos

Shen e colaboradores (2003) fizeram uma revisão de estudos radiológicos baseados em ressonância nuclear magnética e tomografia computadorizada, propondo uma organização que se presta aos estudos metabólicos:

- Subcutâneo (TAS):
    - TAS superficial;
    - TAS profundo.
- Tecido adiposo interno:
    - Visceral (TAV);
    - Não-visceral.

Dentre os tecidos adiposos, o TAS superficial é o mais abundante e detém a maior capacidade de expansão nos seres humanos (variando de 1 a mais de 100 kg), mas é quase ausente em roedores, exceto na obesidade (FRAYN, 2000). O tecido subcutâneo profundo é encontrado sob a fáscia de Scarpa, no tronco inferior, glúteos, coxas, e predomina na metade posterior do abdome, enquanto o superficial distribui-se igualmente por toda a circunferência do abdome (FIG. 1.1). Além da fáscia, características morfológicas e funcionais o distinguem.

O tecido adiposo interno compreende a gordura corporal total menos o subcutâneo. O tecido adiposo interno não-visceral de maior interesse metabólico é a relacionado aos músculos: intramuscular (entre os fascículos); perimuscular (sob a fáscia) e intermuscular (entre as fáscias) (FIG. 1.2). Outro exemplo de tecido adiposo interno não-visceral são os paraósseos (interface entre músculos e ossos, por exemplo, o paravertebral).

Ainda pela radiologia, o tecido visceral (TAV) pode ser dividido de acordo com os compartimentos que ocupa (FIG. 1.3 e 1.4):

- TAV intratorácico;
- TAV intra-abdominal;
- TAV intrapélvico (parametrial, paravesical, pararretal, retrorretal).

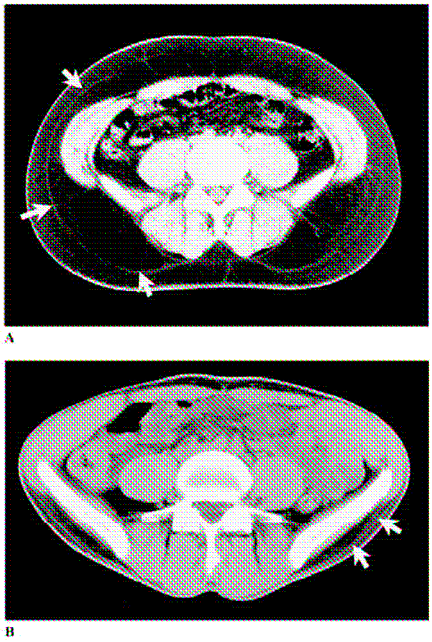


Figura 1.1 - Cortes axiais de TC abdominal de indivíduo obeso (A) e magro (B). As setas indicam a fáscia que separa os tecidos adiposos subcutâneos superficial e profundo.

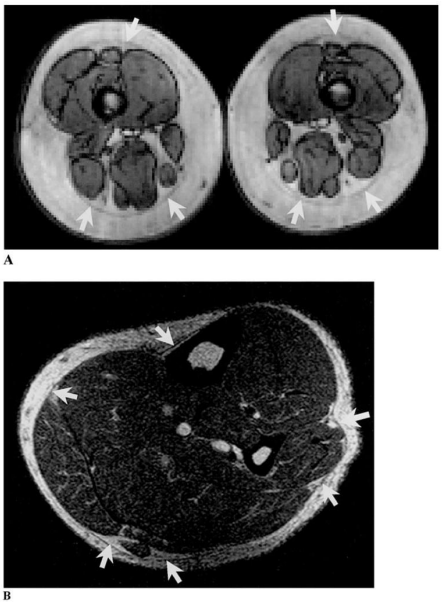


Figura 1.2 – Cortes axiais de RNM da coxa (A) e perna (B). As setas indicam os planos fasciais que separam os tecidos adiposos subcutâneo e perimuscular. A imagem da gordura intramuscular está mais destacada em (B).

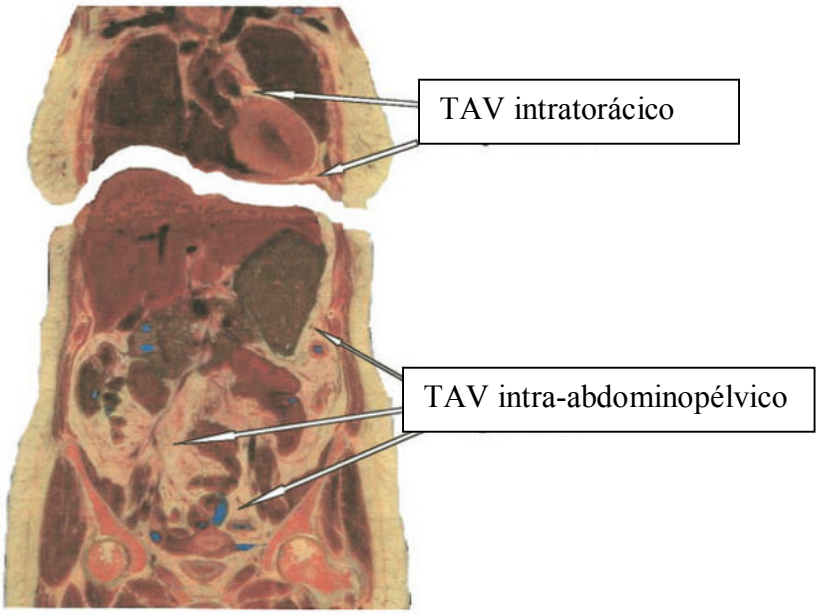


Figura 1.3 – Os dois grandes compartimentos de TAV em corte coronal (*Visible Man - National Library of Medicine*, EUA).

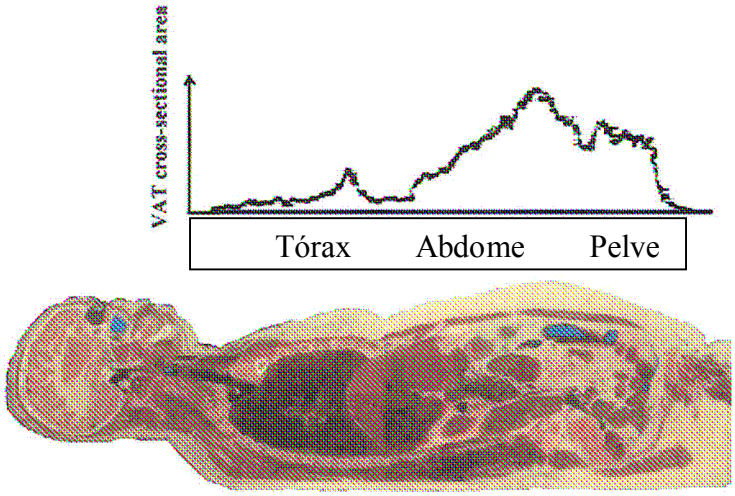


Figura 1.4 – Distribuição do TAV obtida pela área de gordura em cortes transversais distantes em 1 mm ao longo do tronco (*Visible Man - National Library of Medicine*, EUA).

O estudo do TAV intratorácico (pericárdico) é mais recente. Ele divide-se em pelo extrapericárdico e intrapericárdico (FIG. 1.5). Estudos em animais mostraram que o tecido adiposo pericárdico tem maior capacidade de liberação de ácidos graxos livres (AGL) que qualquer outro tecido gorduroso.

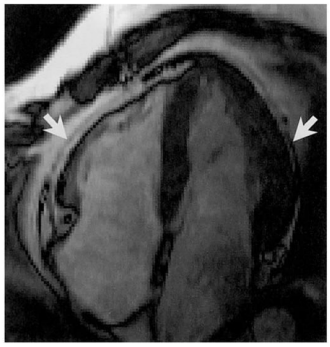


Figura 1.5 – As setas apontam o pericárdio separando aos tecidos adiposos intrapericárdico e extrapericárdico (TC cardíaca).

1.2.3. Divisões do tecido adiposo visceral intra-abdominal

O TAV (FIG. 1.6) pode ser dividido em:

- Intraperitoneal:
  - Mesentérico;
  - Omental.
- Extraperitoneal:
  - Pré-peritoneal (entre a fáscia interna dos músculos e o peritônio);
  - Retroperitoneal (perirrenal, periaórtico, peripancreático).

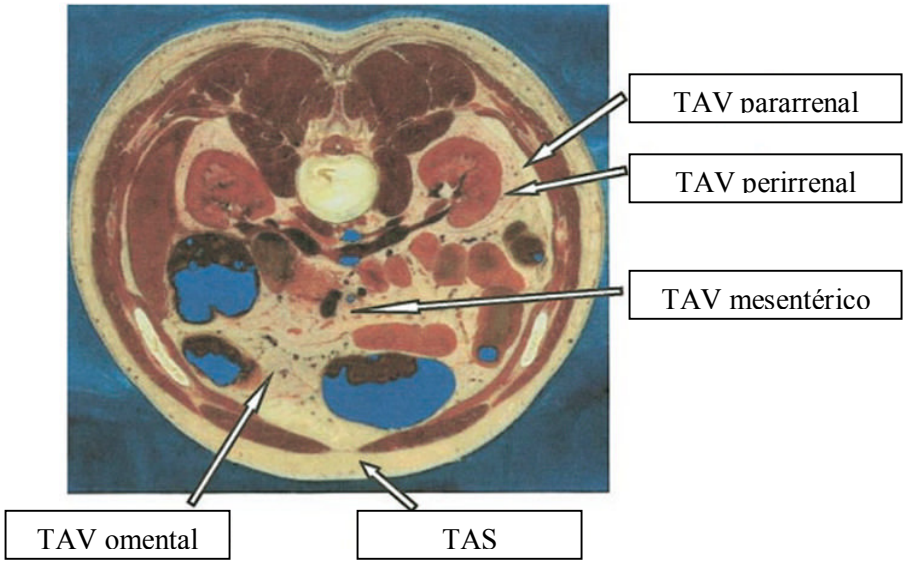


Figura 1.6 – Principais compartimentos adiposos abdominais (Visible Man - National Library of Medicine, EUA).

O TAV considerado nos estudos metabólicos geralmente limita-se à gordura intraperitoneal entre a borda superior do fígado e 5cm abaixo de L4-L5. Essa delimitação exclui o TAV intrapélvico, composto de gorduras intra- e extraperitoneais. A exclusão da área intrapélvica em exames de imagem pode subestimar o TAV intra-abdominal, pois a gordura intraperitoneal se estende para a pelve. A gordura intraperitoneal tem capacidade de expansão maior que a retroperitoneal. A maior variação ocorre no omento, de 100 g a mais 3 kg, enquanto a gordura mesentérica pode variar de 0,5 a 2 kg. Em geral, o TAV tem maior acúmulo em homens (até 20% da gordura corporal) do que em mulheres (5-8%). Segundo a teoria portal, a drenagem venosa para o sistema portal é responsável pelos distúrbios metabólicos encontrados na obesidade abdominal pois o fígado sofreria uma sobrecarga de AGL provenientes do TAV. A avaliação do TAV extraperitoneal geralmente restringe-se à região retroperitoneal, delimitada por linhas arbitrárias ou pelas fáscias. O tecido pré-peritoneal também pode ser identificado, mas tem pequeno volume e distribuição irregular. O TAV retroperitoneal não tem associação com a resistência à insulina (RI), o que se explica teoricamente por sua drenagem para a veia cava inferior e uma atividade biológica possivelmente diferente.

1.3. O GRANDE OMENTO

O omento maior (grande omento, grande epíplon) é uma prega mesentérica ricamente vascularizada, com grandes lóbulos de gordura e presença abundante de células inflamatórias (FIG. 1.7). Esse tecido é uma fonte de fatores imunológicos, angiogênicos e hemostáticos, com capacidade de atenuar o avanço séptico na peritonite e auxiliar a regeneração dos tecidos adjacentes (COLLINS E COL., 2009). Por sua funcionalidade, o omento é utilizado em diversos campos da medicina, como enxertos em cicatrizes e proteção de anastomoses gastrointestinais. Tem ainda potencial como fonte de células-tronco, criação de enxertos vasculares e na engenharia de tecidos. Por outro lado, graças à facilidade de sua ressecção cirúrgica, pode ser removido em situações específicas, como em casos de câncer gástrico e ovariano e diálise peritoneal.

1.3.1. Anatomia e embriologia do grande omento

O omento maior é formado pelo mesogástrio dorsal, entre a grande curvatura do estômago e o pâncreas, tendo o baço no intermédio (FIG. 1.8) (GARDNER, 1964). Contrapõe-se ao omento menor, formado pelo mesogástrio ventral, entre a curvatura gástrica menor e o fígado.

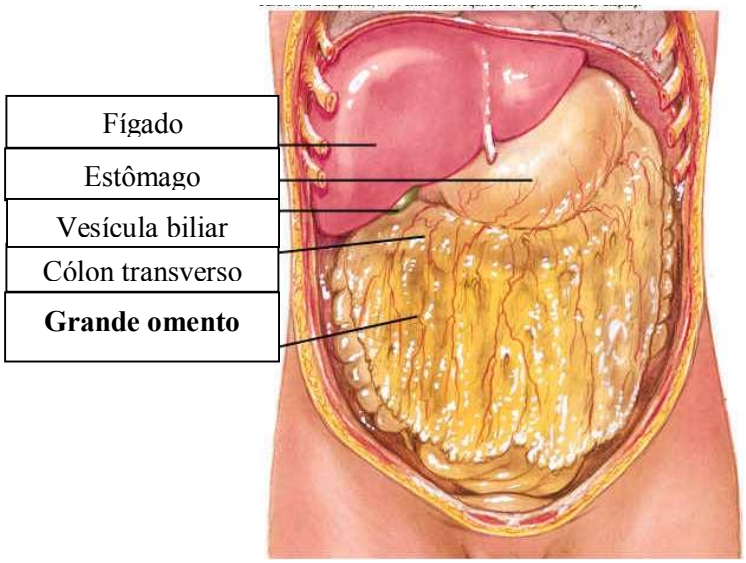


Figura 1.7 – Relações anatômicas do grande omento.

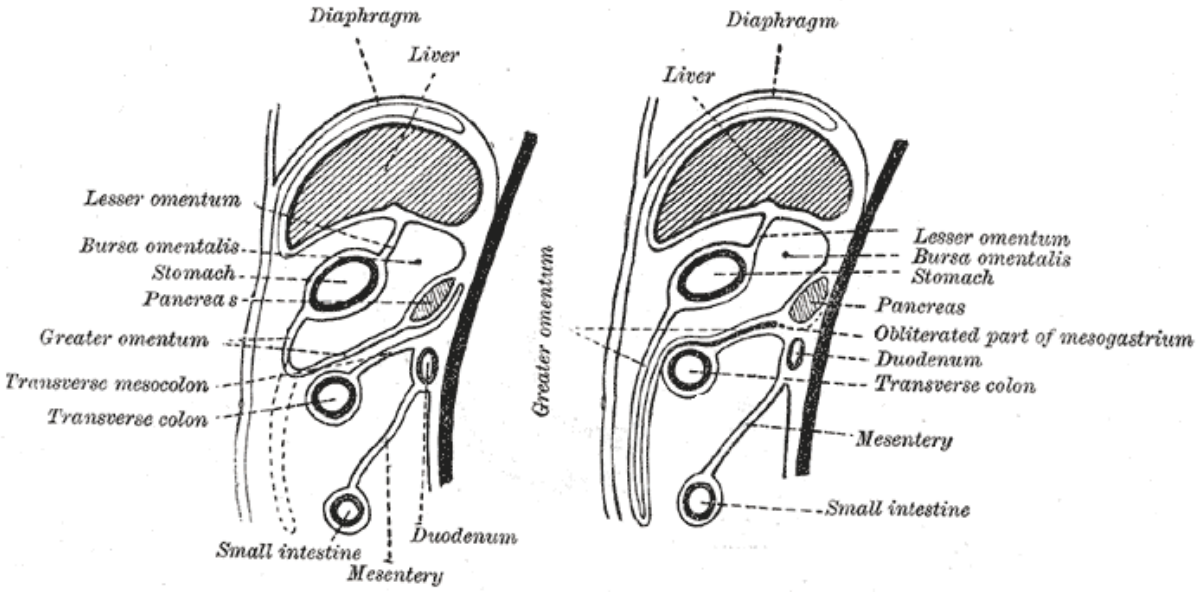


Figura 1.8 – Diagrama clássico (Gardner, 1964) do desenvolvimento embriológico dos folhetos peritoneais que dão origem ao mesentério e aos omentos.

O tamanho do grande omento humano é extremamente variável em ambos os sexos: em média, tem 25 cm de comprimento (14-36 cm) e 25cm de largura (23-46 cm) e pesa de 100-150 g em pessoas magras a até 3 kg na obesidade central (FIG. 1.9) (STRAUCH & YU, 2006; FRAYN, 2000).

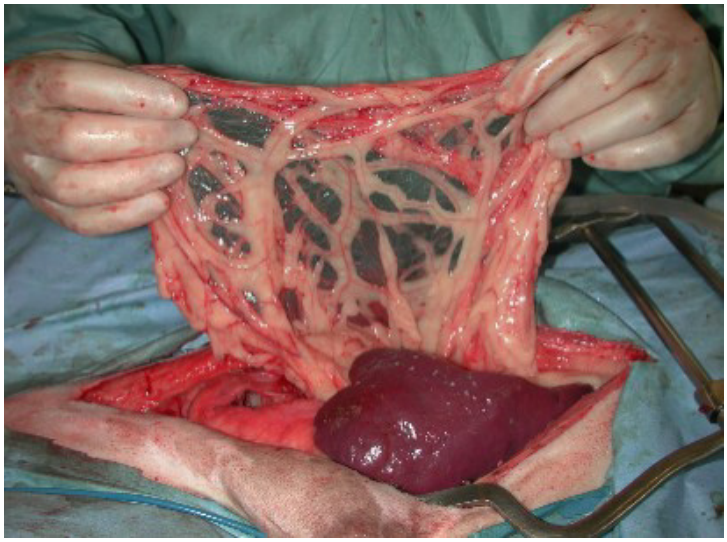


Figura 1.9 – Grande omento normal de indivíduo magro, exposto em laparotomia.

O omento é irrigado pelas artérias epiplóicas (ou omentais), que são ramos de um arco anastomótico formado pelas artérias gastroepiplóicas direita (dominante) e esquerda (mais curta) e localizado entre os folhetos omentais, junto à grande curvatura gástrica (FIG. 1.10-12). As artérias epiplóicas direita e média emergem da artéria gastroepiplóica direita e a artéria epiplóica esquerda, da artéria gastroepiplóica esquerda, e descem retilineamente, com uma mínima arborização que nutre a camada anterior do omento. Essa característica facilita o isolamento cirúrgico dos ramos para utilização em enxertos. Os ramos terminais das três artérias epiplóicas aprofundam-se, da camada anterior para a posterior, e formam a rede arterial do grande omento ou arco epiplóico magno de Barkow. Uma quarta artéria, chamada epiplóica acessória, emerge da porção proximal da artéria gastroepiplóica direita mas não se junta à rede arterial. O retorno venoso acompanha o trajeto das artérias, drenando para o sistema portal.

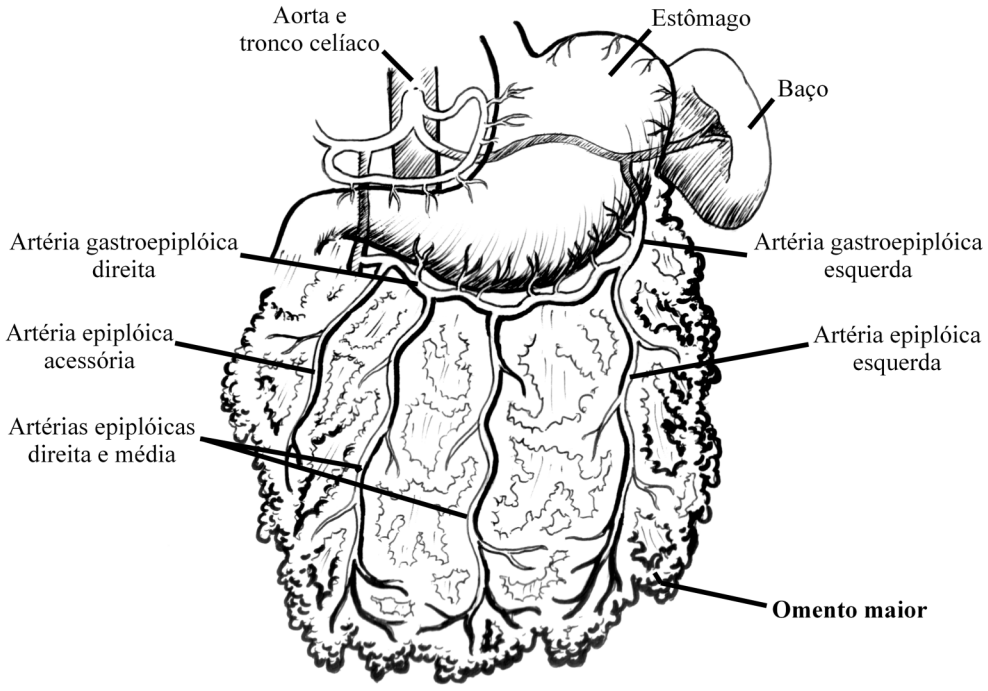


Figura 1.10 – Esquema representativo da rede arterial do omento maior (desenho do autor).

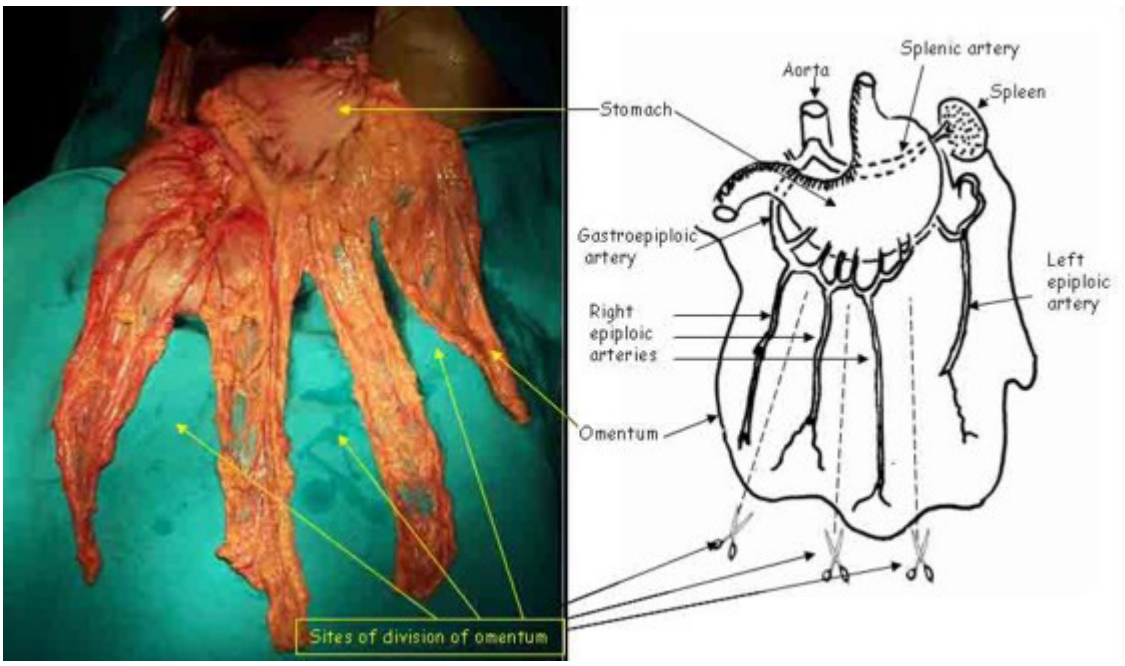


Figura 1.11 – Ramos omentais da artéria gastroepiplóica esquerda, separados cirurgicamente.

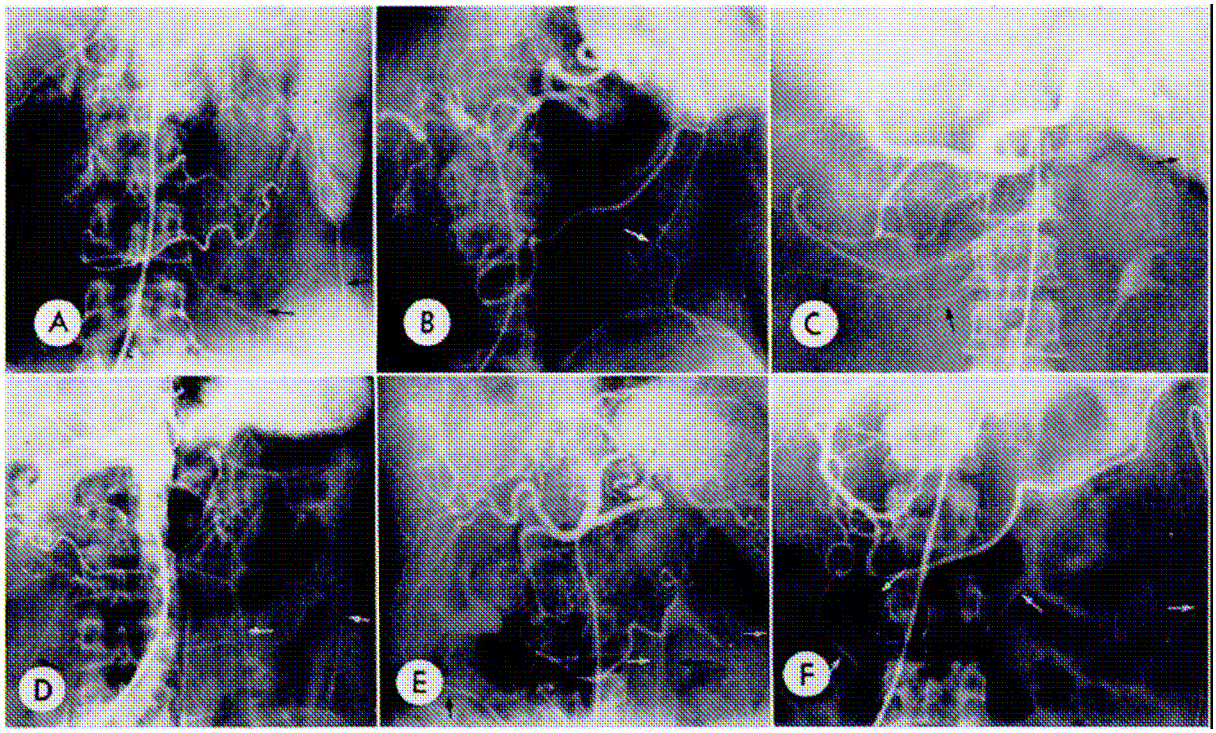


Figura 1.12 – Arteriografia das artérias omentais (Deutsch, 1971).

1.3.2. Histologia e ativação do grande omento

A estrutura microscópica do omento constitui-se de duas folhas mesoteliais entre as quais há adipócitos, tecido conjuntivo frouxo e células das linhagens fagocitária e linfocitária. Áreas finas (translúcidas) intercalam-se com aglomerados de tecido adiposo (WILKOSZ, 2005). As áreas translúcidas são pouco vascularizadas e fenestradas, provavelmente com funções de transporte de fluidos e solutos e adesão a áreas inflamadas. As regiões gordurosas são ricamente vascularizadas e contém múltiplos folículos linfóides esbranquiçados, conhecidos como *milky spots* ("manchas lácteas") devido a sua coloração branco-leitosa, onde há proliferação e maturação de macrófagos e linfócitos B (FIG. 1.13). Estes órgãos linfóides têm uma rica microvascularização de aspecto glomerular, poros (estomas) na camada conjuntiva e fenestras no revestimento mesotelial; tais particularidades facilitam as trocas humorais e a migração de células de defesa entre a cavidade peritoneal, o omento e a corrente sanguínea. Células mesoteliais, macrófagos (70%), células B (10%), células T (10%) e mastócitos intercalam-se em camadas. Os macrófagos desenvolvem-se nos próprios folículos e são encontrados em diversas fases de maturação desde o início de seu desenvolvimento fetal.

A ativação do omento maior é uma resposta à inflamação com o incremento do fluxo sanguíneo, a expansão estromal, a produção de substâncias hemostáticas, inflamatórias, quimiotáticas e angiogênicas, que inclui os fatores de crescimento endotelial (VEGF), fibroblástico básico (bFGF) e transformador β-1. A aderência ao local agredido ocorre por pontes de fibrina e permite a transposição de leucócitos e a proliferação de fibroblastos, seguida da deposição de colágeno.

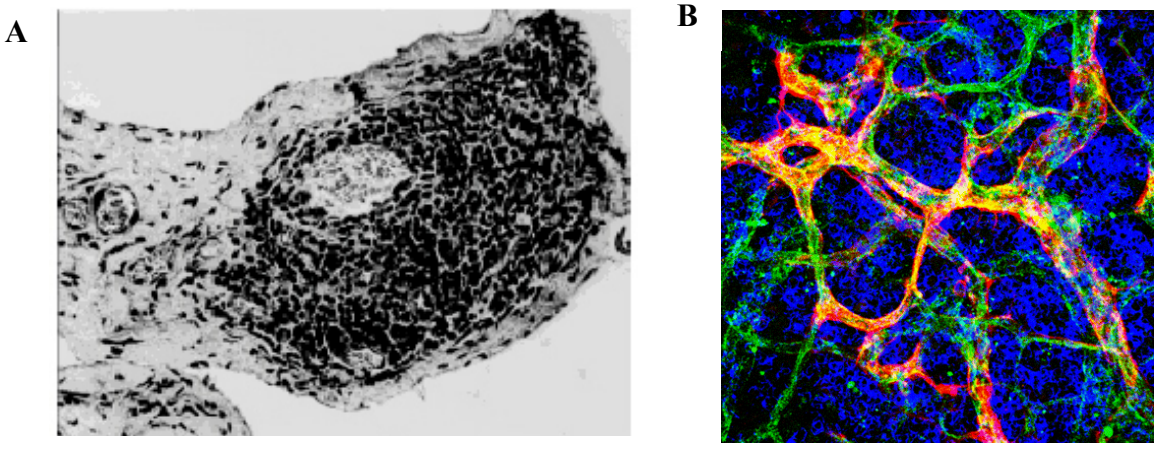


Figura 1.13 – Milky spot: (A) aspecto folicular; (B) rede microvascular.

1.4. O TECIDO ADIPOSO COMO ÓRGÃO ENDÓCRINO

O tecido adiposo tem função endócrina bastante ativa, secretando as chamadas adipocinas e diversas outras substâncias (QUADRO 1.1), com papéis cada vez mais definidos na composição corporal, apetite, termogênese, SI, inflamação e aterogênese, entre outros (MOHAMED-ALI E COL., 1998) (FIG. 1.14). Em cada região os adipócitos e outras células estromovasculares, principalmente macrófagos, expressam esses hormônios de diferentes formas e provavelmente cada compartimento exerce poder regulador sobre os outros.

QUADRO 1.1 – PRINCIPAIS EXEMPLOS DE FATORES PRODUZIDOS EM ADIPÓCITOS

Esteróides sexuais	Ácidos graxos livres (AGL)
Adipocinas Adiponectina Resistina Leptina Apelina Visfatina Omentina Fator de necrose tumoral α (TNF-α) Interleucina-6 (IL-6) e outras IL	Proteínas do metabolismo lipoprotéico Lipoproteína lipase (LPL) Colesterol éster transferase (CETP) Fosfolípide transferase (PLTP) Apolipoproteína E (Apo E)
Componentes do complemento Proteína estimuladora da acilação (ASP) Adipsina	Eicosanóides Prostaglandina E (PGE2) Prostaglandina I2 (PGI2)
Proteínas de ação cardiovascular Inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1) Angiotensinogênio	Fatores de crescimento Fator de transformação beta (TGF-β) Fator de crescimento *insulin-like* (IGF-1) Fator de crescimento endotelial Vascular (VEGF)

Adaptado de KIM e colaboradores, 2000.

A expressão gênica diferenciada de TAV e TAS foi demonstrada em humanos de ambos os sexos (EINSTEIN E COL., 2005; VOHL E COL., 2004; LINDER E COL., 2004) e ratos (ATZMON E COL., 2002), principalmente em relação a fatores envolvidos na SI (como as adipocinas) e na lipólise.

Os adipócitos intraperitoneais, comparados aos subcutâneos, têm menor capacidade de secreção de leptina e adiponectina, consideradas adipocinas de "proteção metabólica". Diversas adipocinas têm expressão maior no compartimento visceral, algumas com ações metabólicas "favoráveis", como a visfatina e a omentina, e outras com ações "desfavoráveis": fator-α de necrose tumoral (TNF-α), a interleucina 6 (IL-6) e o inibidor-1 do ativador do plasminogênio (PAI-1), entre as mais estudadas; e resistina, IL-1, IL-2, IL-18, proteína-1 quimiotática de macrófagos (MCP-1), proteína-4 ligante do retinol (RBP-4), amilóide sérico A e vaspina.

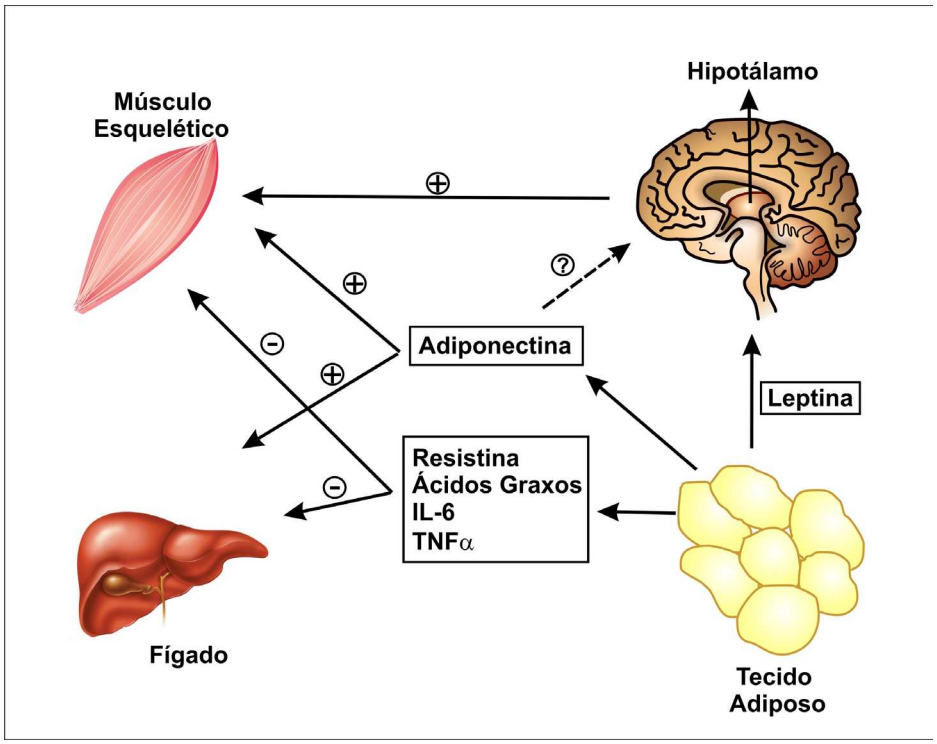


Figura 1.14 - Mecanismos de associação entre adipocinas e resistência a insulina [(+) = efeito sensibilizador / (-) = efeito promotor de resistência à insulina)].

1.4.1. Esteróides no tecido adiposo

Os estrógenos promovem acúmulo de gordura na região gluteofemoral (FREEDLAND, 2004). No climatério, a falta de estrógenos (ou talvez o aumento relativo de andrógenos) permite o aumento de TAV independente de ganho de peso corporal. Os adipócitos passam a ser a principal fonte de estrógeno e mulheres que mantém distribuição periférica de gordura tem maiores níveis estrogênicos e menor concentração de SHBG (globulina ligadora de hormônios sexuais), o que sugere diferentes atividades enzimáticas de conversão de esteróides

entre TAV e TASC. Os estrógenos são capazes de inibir a expressão de IL-6 mas os níveis pós-menopausa parecem insuficientes, pois aumenta a correlação direta entre índice de massa corporal e IL-6 nessa fase.

Receptores androgênicos também são bastante presentes nos adipócitos intraperitoneais (FREEDLAND, 2004). Sua ativação reduz a captação de AGL. O volume de TAV é inversamente proporcional aos níveis de testosterona total e livre e SHBG. A redução da testosterona circulante relacionada ao envelhecimento em homens coincide com um incremento no TAV. A relação em mulheres é inversa e estados hiperandrogênicos são associados à obesidade visceral.

Os adipócitos omentais têm maior atividade de 11-β-hidroxiesteróide desidrogenase (11β-HSD) que o TAS. Essa enzima interconverte cortisol (glicocorticóide ativo) e cortisona (inativo); no estroma omental, predomina a conversão para cortisol, que pode ser aumentada por estímulo do próprio cortisol e de insulina. O tecido adiposo intraperitoneal tem maior concentração de receptores glicocorticóides que os demais tecidos adiposos. Postulou-se que a obesidade central poderia gerar uma "síndrome de Cushing omental" (BUJALSKA, 1997).

1.4.2. Adipocinas e marcadores inflamatórios

a) Leptina

A leptina tem como principal função a regulação do peso corporal através de receptores no hipotálamo, que suprimem o consumo de comida e estimulam o gasto energético (FRIEDMAN & HALLAS, 1998). A leptina é produzida por adipócitos e, em menor proporção, no estômago, nos músculos esqueléticos, no fígado, na placenta e outros tecidos (BARATTA, 2002). A obesidade está associada a níveis elevados de leptina (GELONEZE E COL., 2001), porém há uma dessensibilização para seu sinal (resistência à leptina). A leptina também age diretamente nos macrófagos, aumentando a sua ação fagocítica e sua capacidade de produção de citocinas. Este pode ser um dos mecanismos para a inflamação crônica associada ao DM2 e à aterosclerose (PICKUP & CROOK, 1998).

b) Adiponectina

A adiponectina é secretada exclusivamente pela célula adiposa. Poucas substâncias produzidas no tecido adiposo tem propriedades sensibilizadoras da ação da insulina e a adiponectina é a principal delas (YAMAUCHI E COL., 2001). Os níveis de adiponectina estão reduzidos na obesidade e no DM2 (WEYER E COL., 2001) e podem aumentar com o tratamento do DM2 com glitazonas (YANG E COL., 2002a) e com a redução de peso (YANG E COL., 2001; GELONEZE E COL., 2002). A redução dos níveis de adiponectina tem relação direta com a intensidade da RI (YU E COL., 2002). A adiponectina é um potente agente anti-inflamatório e inibe processos envolvidos no desenvolvimento da aterosclerose (KRAKOFF E COL., 2003). O níveis baixos de adiponectina estão relacionados ao desenvolvimento futuro de DM2 (LINDSAY E COL., 2002), mas não de obesidade (VOZOROVA E COL., 2002). Os mecanismos pelos quais a adiponectina melhora a ação da insulina não estão totalmente elucidados. Alguns mecanismos são conhecidos: a) redução dos níveis circulantes de AGL pelo aumento de oxidação de gordura pelo músculo (FRUEBIS E COL., 2001), b) estímulo direto da captação de glicose em músculo e adipócitos pela ativação da AMPk (AMP-*activated protein kinase*) (YAMAUCHI E COL., 2002b).

c) Resistina

A resistina foi descoberta em pré-adipócitos durante o processo de diferenciação em adipócitos em ratos. Quando a resistina é injetada em animais surge um estado de RI. Ao contrário, a neutralização da resistina com o emprego dae anticorpos anti-resistina leva a uma redução na glicemia e um aumento na captação de glicose em cultura de células. A insulina inibe a expressão de resistina em adipócitos (BAYS E COL., 2004). Em humanos com DM2 existe uma concomitante elevação dos níveis de insulina (hiperinsulinemia) e dos níveis de resistina. Isto sugere que o efeito supressor da insulina sobre a produção de resistina está comprometido. Também em humanos obesos e diabéticos a resistina se correlaciona com a RI hepática (SMITH E COL., 2003). O significado clínico da resistina na obesidade e na RI permanece controverso. Os níveis de resistina são proporcionais ao IMC mas a resistina quando ajustada pelo IMC não é preditiva da RI. Estes dados demonstram que a resistina não é um preditor significativo do grau de RI em humanos (MCTERMAN E COL., 2002).

d) Visfatina

A visfatina corresponde a uma proteína previamente identificada como fator estimulador de colônias de célula pré-B (PBEF), uma citocina expressa em linfócitos (77). Os níveis circulantes de visfatina correlacionaram-se com VAT (FUKUHARA E COL., 2005). Em outro estudo (BERNDT E COL., 2005), os níveis séricos de visfatina foram proporcionais ao IMC mas não à massa de TAV, porém correlacionam-se com sua expressão gênica no TAV e não com a expressão no TAS; apesar disso, não houve diferença de expressão gênica entre TAV e TAS. A visfatina exerce uma ação hipoglicemiante semelhante à insulina tanto em culturas de células como em ratos e tem a capacidade de se ligar ao receptor de insulina e estimulá-lo (FUKUHARA E COL., 2005) mas estes resultados foram questionados em outros trabalhos e forçaram a retratação de Fukuhara e seus colaboradores (2007). O papel definitivo deste hormônio na fisiopatologia e no tratamento do diabetes ainda permanece alvo de especulações.

e) TNF-α

O fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) é um produto dos leucócitos e dos adipócitos com um papel relevante na RI secundária à sepse e às neoplasias. O TNF-α tem ação pró-inflamatória, inibe a sinalização intracelular da insulina e estimula a lipólise (MOHAMED-ALI E COL. 1998; RONTI, 2006). O aumento dos lipídeos intracelulares em tecidos não-adiposos (fígado, músculo, coração, endotélio) e a hipertrofia do tecido adiposo estimulam sua produção local, perpetuada por retroalimentação positiva. Sua expressão no TAV não é muito maior que no subcutâneo. Os níveis circulantes de TNF-α estão elevados na obesidade e no diabetes, mas a correlação destes níveis com a RI é fraca. A secreção do tecido adiposo não contribui para os níveis circulantes; sua ação parácrina e autócrina nos tecidos parece mais relevante (MOHAMED-ALI E COL. 1997).

f) IL-6

A interleucina 6 (IL-6) é uma citocina inflamatória, altamente expressa em adipócitos e desempenha um papel importante inibição da função da célula beta (MOHAMED-ALI E COL. 1998; RONTI, 2006). A IL-6 também inibe a sinalização intracelular da insulina e pode ser um

dos fatores que o ligam à inflamação sistêmica. No DM2, seus níveis se associam ao grau de da intolerância à glicose e da inflamação, sendo esta indicada pelos níveis de proteína C-reativa (PCR) (PRADHAN E COL., 2001). A correlação entre IL-6 e PCR é um reflexo de um efeito direto sobre a produção e secreção de PCR pelo fígado, sendo parte dos efeitos inflamatórios da IL-6 produzidos pela própria PCR. A concentração plasmática de IL-6 tem relação com a produção no tecido adiposo.

g) PCR

A proteína C-reativa (PCR) é uma proteína de fase aguda produzida essencialmente no fígado. Trata-se não só de um marcador da inflamação sistêmica mas um fator pró-inflamatório e pró-trombótico, através da ativação de linfócitos, macrófagos, células endoteliais, musculatura lisa vascular e da cascata do complemento (DEVARAJ E COL., 2009). Sua expressão é estimulada por citocinas, principalmente a IL-6 (PRADHAN E COL., 2001). A PCR está aumentada na obesidade abdominal, mesmo em indivíduos com IMC normal (LAPICE E COL., 2009), na SMet, no DM2 e na aterosclerose e é um forte preditor independente de eventos cardiovasculares isquêmicos (RIDKER E COL., 2009).

h) MCP-1

A proteína-1 quimiotática de macrófagos (MCP-1), também conhecida como ligante 2 da quimiocina (C-C motif) (CCL-2), é um dos quimiotáticos responsáveis pelo recrutamento de macrófagos para o tecido adiposo (RASOULI & KERN, 2008). Na obesidade seus níveis séricos estão aumentados e há superexpressão no tecido adiposo. Ratos que não produzem MCP-1 ou o seu receptor tem poucos macrófagos no tecido adiposo e tem melhor perfil metabólico. Outras proteínas tem importância no recrutamento de macrófagos,como a proteína-1 inflamatória de macrófagos e a osteopontina.

i) PAI-1

O inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1) é uma serina quinase que inibe a ativação do plasminogênio, responsável pela quebra do plasminogênio para plasmina, e, portanto, ativador da cascata fibrinolítica. Níveis elevados de PAI-1 favorecem a formação de

microtrombos e aceleram a aterosclerose (RASOULI & KERN, 2008). Os níveis de PAI-1 estão elevados na obesidade e no DM2 e correlacionam-se com o desenvolvimento de doença arterial coronariana e infarto do miocárdio. O PAI-1 é produzido principalmente no tecido adiposo e também no fígado. A hiperinsulinemia potencializa a produção de PAI-1 no adipócito (BIRGEL E COL., 2000).

1.5. OBESIDADE CENTRAL E RISCO CARDIOVASCULAR E METABÓLICO

A associação entre a obesidade de distribuição corporal central (andróide, superior, abdominal) e o risco de doenças crônicas, como aterosclerose e diabetes melito tipo 2 (DM2), é observada desde meados do século XX. Vague (1947) descreveu os padrões clássicos de distribuição de gordura corporal, andróide (central ou superior) e ginecóide (gluteofemoral ou inferior) e descreveu a associação da obesidade andróide com o risco de doenças crônicas, incluindo aterosclerose, DM2 e gota (VAGUE, 1956).

Estudos transversais confirmaram essa associação (CARR E COL., 2004; BOORSMA E COL., 2008; POU E COL., 2009). Estudos prospectivos mostraram maior mortalidade relacionada em ambos os sexos (FONTBONNE E COL., 1992; FOLSOM E COL., 1993; KALMIJN E COL. 1999). Ao contrário, a distribuição gluteofemoral (ginecóide, inferior) é menos prejudicial e pode conferir proteção metabólica (BJORNTORP, 1988; KISSEBAH & KRAKOWER, 1994) Em estudos de intervenção clínica com o objetivo de redução da adiposidade, a melhora dos marcadores cardiovasculares e metabólicos é proporcional à redução da gordura visceral (SMITH & ZACHWIEJA, 1999).

A partir da década de 80 os estudos por tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética permitiram associar a gordura superior com os depósitos de tecido adiposo intra-abdominal. A obesidade central caracteriza-se pela expansão do tecidos adiposos subcutâneo e intra-abdominal (visceral) e a proporção entre esses compartimentos é variável, associada a um espectro de fenótipos metabólicos entre dois opostos: indivíduos de peso normal metabolicamente obesos (com excesso de gordura visceral) e indivíduos obesos metabolicamente normais (com pouca gordura visceral) (FREEDLAND, 2004).

1.5.1. Obesidade central e síndrome metabólica

A RI é mais frequente na obesidade central, mesmo em populações com faixa de IMC normal. Reaven (1988) propôs que a RI é o fator central para uma série de alterações metabólicas associadas ao desenvolvimento de DM2 e aterosclerose, constituindo a Síndrome X de Reaven ou Síndrome da Resistência a Insulina, posteriormente consagrada como Síndrome Metabólica (SMet).

Diversas definições de SMet coexistem: OMS (WHO, 1999); EGIR (BECK-NIELSEN E COL., 1999); NCEP/ATPIII (*Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment*

of High Blood Cholesterol in Adults, 2001) AACE (BLOOMGARDEN, 2002); IDF (ALBERTI E COL., 2006) e coincidem nos seguintes critérios: sobrepeso/obesidade ou obesidade abdominal; distúrbios da metabolismo glicêmico; hipertrigliceridemia e/ou HDL-colesterol baixo; e hipertensão arterial sistêmica (HAS). A obesidade abdominal foi critério obrigatório na definição mais recente (2006), elaborada pela *International Diabetes Federation* (IDF) (QUADRO 1.2). Em 2009, a IDF estabeleceu consenso com diversas sociedades sobre os critérios de definição da SMet, no qual não há um critério obrigatório mas a medida da cintura abdominal continuaria como uma importante ferramenta de triagem (ALBERTI E COL., 2009).

QUADRO 1.2. Critérios de obesidade e fatores obrigatórios para a definição de síndrome metabólica segundo diversos consensos.

Definição	Fator obrigatório	Critério de obesidade
OMS, 1999	Resistência à insulina (*clamp*) ou disglicemia + 2 fatores	IMC $\geq$ 30 ou relação cintura/quadril >0,90 (♂) e >0,85 (♀)
EGIR (European Group for the Study of Insulin Resistance), 1999	Resistência à insulina (*clamp* ou hiperinsulinemia de jejum) + 2 fatores	Cintura $\geq$ 94 cm (♂) e $\geq$ 80 cm (♀)
ATP (*Adult Treatment Panel*) III NCEP, 2001	Qualquer combinação de 3 fatores	Cintura > 102 cm (♂) e > 88 cm (♀)
AACE (American Association of Clinical Endocrinologists), 2003	Julgamento clínico para escolher fatores de risco (sugere-se 1) e parâmetros (sugerem-se 2)	IMC $\geq$ 25 ou cintura > 102 cm (♂) e > 88 cm (♀)
IDF (International Diabetes Federation), 2006	Cintura abdominal aumentada + 2 fatores	Cintura $\geq$ 94 cm (♂) e $\geq$ 80 cm (♀) (origem européia); $\geq$ 90 cm (♂) e $\geq$ 80 cm (♀) (asiáticos)

Três achados anormais dentre cinco definem a síndrome em uma pessoa. Alguns parâmetros não-tradicionais são considerados parte da síndrome metabólica, apesar de não fazerem parte dos critérios diagnósticos: hiperuricemia, hiperfibrinogenemia, esteatose hepática e esteato-hepatite [e as alterações associadas nas enzimas hepáticas aspartato aminotransferase

(AST), alanina aminotransferase (ALT) e gama-glutamiltransferase (GGT)], contagem de leucócitos aumentada, aumento da fração de LDL-colesterol pequeno e denso, entre outros.

A RI é presumida a partir da identificação da síndrome mas sua mensuração direta ou indireta não é obrigatória em todas as definições. A RI pode ser medida pelo *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico, considerado o teste padrão-ouro (WHO, 1999); estimada pela hiperinsulinemia de jejum; presumida pela obesidade central ou presumida pela própria concorrência dos fatores que compõem a síndrome.

Em alguns estudos a SMet mostrou baixa sensibilidade em predizer RI (FREEDLAND, 2004). Por sua vez, a obesidade abdominal tem associação com fatores de risco metabólico e cardiovascular independente da RI (CARR E COL., 2004, BOORSMA E COL., 2008).

1.5.2. Obesidade visceral: causa *versus* epifenômeno

As evidências epidemiológicas ou clínicas não esclarecem se a gordura visceral é causa ou evento concorrente em relação aos outros fatores de risco cardiovasculares; ou se a sua redução traz benefícios independentes da redução da gordura total ou de outros efeitos sistêmicos, como a restrição calórica e a diminuição dos depósitos ectópicos de lipídeos.

A influência da gordura visceral sobre as variáveis metabólicas confunde-se com aquela exercida pela obesidade em si. Há grande correlação entre os volumes de TAV e subcutâneo (FRAYN, 2000). Em alguns estudos o tecido subcutâneo abdominal (principalmente o subcutâneo profundo) teve correlação mais forte com variáveis metabólicas do que teve o TAV (DESPRÉS, 1989). Demonstrou-se correlação independente entre RI e TAV ao parear os indivíduos pelo volume de tecido subcutâneo, porém o pareamento não foi ideal pois houve diferença de 11% no subcutâneo. Por outro lado, a comparação de diferentes graus de gordura subcutânea com pareamento pelo TAV não mostrou diferença na RI. Entre mulheres que tiveram ganho de peso corporal equivalente ao longo de sete anos, um maior aumento de TAV associou-se a maior deterioração da tolerância à glicose (LEMIEUX, 2007). Não houve diferença na comparação entre diferentes graus de ganho de peso total, controlada para o mesmo aumento de TAV. Entretanto, mesmo essas observações evolutivas não provam causalidade.

Os depósitos ectópicos de gordura também deveriam ser considerados, pois podem confundir a interpretação dos fenômenos metabólicos. Há uma forte associação entre esteatose hepática e obesidade visceral, especialmente em mulheres (JAKOBSEN, 2007).

O estudo RISC (*Relationship between Insulin Sensitivity and Cardiovascular Risk*) avaliou a cintura abdominal (como marcador de gordura visceral) e a SI na população européia. A análise dos indivíduos de peso normal (minimizando a influência da gordura total) identificou variadas combinações entre cintura e SI, mostrando que outros fatores são determinantes desta última (MILES & JENSEN, 2005).

Os métodos e critérios de mensuração do TAV podem não refletir exatamente o compartimento adiposo ativo, além de haver alguma variação entre os estudos (FRAYN, 2000). Talvez o volume do TAV não seja o melhor marcador de sua atividade lipolítica ou hormonal.

1.6. TEORIAS SOBRE O PAPEL DO TECIDO ADIPOSO VISCERAL NA FISIOPATOLOGIA DAS DISFUNÇÕES METABÓLICAS

1.6.1. Teoria mecânica

O aumento da pressão intra-abdominal de instalação aguda tem consequências sistêmicas em pacientes críticos, conhecida como síndrome compartimental abdominal. A obesidade pode promover aumento da pressão intra-abdominal de instalação crônica, o que permite níveis pressóricos maiores que no quadro agudo (SUGERMAN, 2001). Em pessoas normais, a pressão intra-abdominal é em torno de 7 mm Hg (EVANS, 2009). Em casos extremos de obesidade visceral, especialmente na obesidade grau III, o TAV pode superar 6 litros (a capacidade estimada da cavidade peritoneal normal não ultrapassa 9 litros) e elevar a pressão para 18 mm Hg ou mais (FRAYN, 2000, EVANS, 2009).

Algumas complicações da obesidade podem atribuir-se à pressão intra-abdominal elevada (SUGERMAN, 2001): restrição pulmonar (hipoventilação, apnéia do sono); aumento da pressão pleural e intratorácica e da pressão de enchimento cardíaco; restrição do retorno venoso inferior à cavidade torácica; hipertensão venosa femoral; aumento da pressão venosa renal e da pressão glomerular (e proteinúria); hipertensão venosa hepática; ativação do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona; aumento da resistência vascular periférica e hipertensão arterial sistêmica; e hipertensão intracraniana (pseudotumor cerebral).

O aumento dos adipócitos prejudica a perfusão tecidual no tecido adiposo e o estresse hipóxico aumenta sua secreção de citocinas pró-inflamatórias. A hipertensão intra-abdominal é capaz de reduzir o gradiente pressórico de perfusão arterial no TAV em torno de 20% e gerar mais hipóxia tecidual (EVANS, 2009). Mecanismos semelhantes aos descritos acima poderiam, hipoteticamente, afetar diretamente outros órgãos intra-abdominais, como o fígado, o tubo digestivo ou o pâncreas.

1.6.2. Teoria portal

Segundo a teoria portal, a obesidade visceral promove maior afluxo de AGL provenientes da gordura omental e mesentérica para o sistema porta-hepático, o que torna o fígado insulino-resistente e contribui para a hipertrigliceridemia (JENSEN, 2006). O efeito dos AGL na RI é comprovado, mas a importância relativa da gordura visceral é questionável.

Os adipócitos de maior volume, associados a uma atividade lipolítica maior, são encontrados principalmente na região superior do corpo, principalmente no compartimento visceral, e em indivíduos com complicações metabólicas ligadas à obesidade (JENSEN, 2006). Entretanto, os adipócitos viscerais têm menor atividade lipolítica se o tamanho celular é pequeno e têm a mesma atividade lipolítica, ajustada para o tamanho celular, que as células do tecido subcutâneo abdominal; este poderia ser tão ou mais importante comparado ao TAV (JENSEN, 2006).

A maior parte dos AGL que chegam ao fígado pela veia porta provém da gordura subcutânea, mesmo em indivíduos de peso normal com aumento de TAV. A lipólise visceral participa com 5 a 10% em indivíduos de peso normal e 20 a 25% na obesidade central (excepcionalmente até 50%); a participação é proporcional ao tamanho do TAV e maior nas mulheres (NIELSEN, 2004). Os AGL da circulação sistêmica sofrem captação esplâncnica, 20% da qual é extra-hepática (ou seja, pré-portal); portanto, calcula-se que a concentração portal de AGL seja menor que a arterial sistêmica em indivíduos de peso normal. Se a contribuição do TAV excepcionalmente alcançar 50%, a concentração portal de AGL é no máximo duas vezes maior que a arterial (JENSEN, 2006). Os poucos estudos em que os AGL foram dosados diretamente na veia porta mostram que sua concentração em geral é praticamente a mesma da concentração arterial.

Se a lipólise fosse o fenômeno predominante nos adipócitos do TAV, a tendência natural seria seu recrudescimento; ao contrário, o que se observa é uma tendência de conservação e expansão. Os adipócitos viscerais, sob estímulo insulínico, expressam mais GLUT-4 e captam mais glicose (JENSEN, 2006). Portanto, espera-se uma alta reciclagem (*turnover*), com períodos de rápido acúmulo (sob o estímulo insulínico pós-prandial) intercalados com lipólise. Estudos sobre captação de AGL in vivo mostram que 50% dos AGL destinam-se à oxidação e o restante é armazenado (JENSEN, 2005). O TAV tem duas vezes mais capacidade de captação que o subcutâneo abdominal, que por sua vez tem uma vez e meia a capacidade do subcutâneo dos membros inferiores (JENSEN, 2005)..

No estado pós-prandial, mulheres com obesidade central têm menor supressão da liberação de AGL (redução de 40%) que as mulheres magras e os AGL plasmáticos sistêmicos e portais são mais elevados; na obesidade gluteofemoral, a supressão assemelha-se a de mulheres magras (70%) (JENSEN, 2006). Em comparação ao período pós-absortivo, a liberação de AGL pelo TAV no sistema porta tem maior aumento relativo do que a liberação do tecido adiposo total na circulação sistêmica, mesmo em pessoas com peso normal. Apesar disso, o excesso de AGL

pós-prandiais sistêmicos e portais pode ser atribuído ao TAS e não ao tecido adiposo intraperitoneal (JENSEN, 2006).

A RI nos músculos esqueléticos é influenciada pelos AGL sistêmicos e não é contemplada pela teoria portal. O TAV contribui com 5 a 15% dos AGL sistêmicos no estado pós-absortivo mas a proporção pode superar 40% sob infusão de insulina, devido à menor supressão da lipólise neste tecido. O tecido subcutâneo abdominal é responsável por 70% dos AGL sistêmicos. Os membros inferiores contribuem com 15 a 20% em magros e 28% em obesos, pois têm menor atividade lipolítica e maior supressão pós-prandial ou sob infusão de insulina (JENSEN, 2006). A RI periférica seria influenciada pela adiposidade total ou por adipocinas do TAV ou outros estímulos provenientes do fígado insulino-resistente (por exemplo, a dislipidemia). Em humanos, não existe descrição de RI hepática na ausência da contra-parte periférica (MILES & JENSEN, 2005); a RI nesses compartimentos metabólicos em geral é proporcional, ainda que em graus variados.

A importância dos AGL provenientes do TAV atribuída pela teoria portal é incerta e pode ser apenas um dos aspectos de um complexo fisiopatológico, reservado ao estado pós-prandial e a alguns casos extremos de obesidade visceral. A maior capacidade de depósito de AGL poderia ter uma função protetora no estado pós-prandial, captando o AGL dos triglicérides de quilomícrons remanescentes, que de outra maneira sobrecarregariam o fígado. Além disso, o aumento da lipólise na RI não pode ser considerada simplesmente um fator causal, pois esta resistência reduz a supressão da lipólise nos adipócitos.

1.6.3. Teoria hormonal (adipocinas)

O tecido adiposo secreta substâncias pró-inflamatórias e pró-trombóticas, comuns ao sistema imunológico. Postula-se que a obesidade produz um estado inflamatório sistêmico de baixo grau, crônico, que se constitui um dos fatores para o desenvolvimento de RI, aterosclerose e trombose. O tecido omental possui mais macrófagos que qualquer outro tecido adiposo e secreta mais citocinas e fatores de crescimento. A concentração de macrófagos no tecido adiposo é proporcional ao crescimento do compartimento adiposo e ao tamanho das células adiposas.

Entre as substâncias produzidas em maior proporção no TAV, as que mais se associam com risco cardiovascular e metabólico são a IL-6, o TNF-α, o PAI-1 e a MCP-1. A concentração portal média de IL-6 é 50% maior que na circulação arterial sistêmica em superobesos (IMC > 50 kg/m^2) e correlaciona-se com a concentração sistêmica da proteína C-

reativa (PCR), enquanto a concentração portal de leptina é 20% menor que a sistêmica (FONTANA, 2006). Não se observou diferença na concentração portal da adiponectina, do TNF-α, da resistina e da MCP-1, comparada à sistêmica.

Os adipócitos intraperitoneais, comparados aos subcutâneos, têm menor capacidade de secreção de leptina e adiponectina (FREEDLAND, 2004). Estes hormônios adipocitários (adipocinas) são potencialmente protetores ao estimular a ação da insulina, controlar o fluxo e oxidação dos AGL no organismo, controlar o ganho de peso e evitar o depósito ectópico de gordura. A expansão desproporcional do TAV em relação ao total, portanto, teria uma auto-regulação deficiente e causaria um desequilíbrio na distribuição e utilização de AGL nos tecidos não-adiposos (FREEDLAND, 2004). As citocinas inflamatórias, como TNF-α e a IL-6 aumentam a lipólise e suprimem a expressão de adiponectina (e possivelmente de leptina) dentro do TAV e, à distância, no TAS, agravando os mecanismos citados anteriormente.

1.6.4. Teoria da síndrome da gordura ectópica

O propósito evolutivo dos adipócitos foi estender a sobrevivência dos animais às eras de fome, estocando energia em moléculas de triglicérides nos períodos de abundância. Outros tecidos tem capacidade de armazenamento insuficiente para este objetivo.

Mesmo uma pequena sobrecarga calórica é capaz de alterar a sua atividade fisiológica, manifestando-se como esteatose hepática, cardiomiopatia lipídica, RI e diabetes melito. Esta anormalidade é observada em ratos desprovidos de tecido gorduroso e em pessoas com lipoatrofia. A disfunção desencadeada pelos lipídeos é chamada de lipotoxicidade e seu extremo é a morte celular programada, ou lipoapoptose e o conjunto dessas manifestações chama-se síndrome da gordura ectópica. O acúmulo de gordura nos adipócitos teria a função de evitar o acúmulo de gordura em outros tecidos. Esse efeito é secundário a hormônios secretados pelo adipócito, como a leptina e, provavelmente, a adiponectina (FREEDLAND, 2004).

A leptina age no hipotálamo reduzindo a ingesta alimentar, mas os principais mecanismos são o aumento da oxidação de lipídeos e o bloqueio da lipogênese, diretamente nos tecidos magros (FREEDLAND, 2004). O triglicéride é provavelmente a forma menos tóxica de gordura. Além de evitar o acúmulo de lipídeos nas células não-adiposas, é necessário evitar a formação de derivados lipídicos, como as ceramidas, que ativam vias de sinalização apoptóticas. Acredita-se que a leptina tenha papel no equilíbrio entre as vias apoptóticas e antiapoptóticas. A obesidade visceral pode ser vista como um estado de hipoleptinemia relativa, pois o TAV

expressa e secreta menos leptina e não conserva tão bem os lipídeos no intracelular (elevada lipogênese e lipólise), em comparação ao TAS (FREEDLAND, 2004).

A obesidade subcutânea provoca a RI nos tecidos, mas a leptina conseguiria suplantar parte dos efeitos deletérios da gordura ectópica; ao contrário, na obesidade visceral, haveria maior incidência de disfunções, constituindo a SMet. A resistência à leptina é outro fenômeno associado à SMet, observada no envelhecimento, no agravamento da obesidade e por ação de glicocorticóides (FREEDLAND, 2004).

Observa-se um papel aparentemente protetor da adiposidade gluteofemoral. Indivíduos com menor TAS poderiam ter capacidade limitada de armazenar lipídeos na periferia, semelhante a uma lipoatrofia parcial, e o TAV poderia ser um fenômeno concomitante ao depósito ectópico de gordura (FREEDLAND, 2004).

O TAS possui maior capacidade de recrutamento de pré-adipócitos, em parte por maior regulação via receptores ativados por proliferadores do peroxissomo (PPAR). Os novos adipócitos são células pequenas e mais sensíveis à insulina, mais hábeis na captação de AGL, servindo como "tampões" de gordura ideais. O predomínio de adipócitos grandes do tecido adiposo, como no TAV, está associado a sua disfunção (FREEDLAND, 2004).

A contra-parte extrema da lipoatrofia é outra condição patológica conhecida como lipomatose simétrica múltipla. O excesso de TAS nesses indivíduos acompanha-se de SI aumentada, lipemia reduzida, tolerância a glicose normal, hiperadiponectinemia, baixo grau de acúmulo lipídico em fígado e músculos e TAV reduzido. A ativação farmacológica de PPAR por tiazolidinedionas é capaz de reproduzir moderadamente os efeitos da lipomatose (FREEDLAND, 2004). Pessoas a síndrome de Prader-Willi, apesar da grande massa adiposa, tem TAV comparável ao de magros, e não costumam apresentar RI ou deterioração metabólica (LEBOVITZ & BANERJ, 2005).

1.7. EFEITOS METABÓLICOS DA CIRURGIA BARIÁTRICA

As cirurgias digestivas chamadas bariátricas representam uma alternativa de tratamento da obesidade, indicadas em casos de obesidade mórbida (IMC $\geq$ 40kg/m^2) e na obesidade grau II (IMC $\geq$ 35kg/m^2) com comorbidades graves como DM2 (BUCHWALD E COL., 2004). Não só a obesidade, mas também as disfunções associadas, como a SMet e o DM2, tem sua história natural alterada após a cirurgia, sendo observada melhora da glicemia antes mesmo de uma perda de peso significativa. Os mecanismos responsáveis por esta grande melhora ainda não foram totalmente elucidados.

Existem diferentes técnicas cirúrgicas para o tratamento da obesidade. Em geral os procedimentos são classificados como: (1) puramente restritivos, por exemplo, a banda gástrica ajustável laparoscópica (LAGB) e a gastroplastia vertical laparoscópica (LSG); (2) restritivos e malabsortivos, como o *bypass* gástrico com reconstrução em Y de Roux e (3) malabsortivos, como a derivação biliopancreática (DBP). No primeiro grupo, um pequeno reservatório gástrico é criado, que comporta reduzida quantidade de alimento e que leva à saciedade precoce, com consequente perda de cerca de 45% do excesso de peso após a LAGB e 60% após a LSG. No segundo grupo, há associação de restrição gástrica com derivação (*bypass*) do duodeno e jejuno proximal, que provoca mudanças hormonais que contribuem para o controle glicêmico, e perda de cerca de 70% do excesso de peso. No terceiro grupo, ocorre uma maior disabsorção de nutrientes já que há exclusão do duodeno, do jejuno e da maior parte do íleo e os alimentos ingeridos entram em contato como o suco pancreático somente no íleo terminal; sendo assim, ocorre a maior perda do excesso de peso, igual ou superior a 70% (BUCHWALD E COL., 2004). Além disso, os diferentes tipos de cirurgia variam quanto à taxa de resolução do DM2, em grande parte independente dos resultados de emagrecimento (QUADRO 1.3).

O *bypass* gástrico é o tipo mais utilizado no mundo, inclusive no Brasil e nos EUA, graças ao melhor equilíbrio entre eficácia e efeitos colaterais. A derivação biliopancreática é mais prevalente na Europa e é raramente empregada nos EUA.

QUADRO 1.3 – Eficácia das diferentes técnicas cirúrgicas na resolução do DM2 (Adaptado da meta-análise de Buchwald e col., 2004).

Técnica cirúrgica	Perda de peso	Resolução DM2
Banda gástrica	47,5 %	47,9%
Gastroplastia Vertical	61,6 %	71,6%
Bypass gástrico em Y de Roux	68,2 %	83,7%
Derivação biliopancreática	70,1 %	98,9%

1.7.1. Efeitos metabólicos da perda de peso

A perda de peso desempenha um papel importante na reversão da SMet e do DM2 após as cirurgias bariátricas, especialmente em longo prazo (BUCHWALD E COL., 2004). O aumento dos níveis da adiponectina, a diminuição dos lipídeos intramiocelulares e intra-hepáticos, a redução da inflamação sistêmica, a melhora da sinalização dos receptores de insulina e a melhora da SI periférica e hepática são fatos descritos após as cirurgias e são esperados como consequência da perda de peso (FERRANNINI & MINGRONE, 2009). Algumas observações levaram a questionar a soberania da perda de peso como justificativa da melhora metabólica: (1) melhora precoce do DM2 antes mesmo da perda de peso; (2) melhora superior após procedimentos com derivação intestinal comparativamente aos puramente restritivos, apesar de similar perda de peso; (3) melhora após cirurgias experimentais mesmo sem qualquer emagrecimento; (4) desenvolvimento de hiperatividade tardia da célula β pancreática.

Os procedimentos cirúrgicos que levam à exclusão intestinal têm capacidade de restaurar a homeostase glicêmica independente da perda de peso. Ratos diabéticos Goto-Kakizaki submetidos à exclusão duodenal (cirurgia que preserva o estômago e exclui o intestino proximal) mostrou uma melhora da glicemia e da tolerância à glicose, com resolução do DM2 independente dos mecanismos relacionados à obesidade ou à ingestão alimentar, já que os ratos não eram obesos e inclusive ganharam peso após a cirurgia (RUBINO E COL., 2004). A transposição ileal também melhora a homeostase glicêmica sem relação com a perda ponderal em animais, com melhora da SI, melhora da secreção de insulina, aumento da resposta alimentar ao GLP-1, PYY (peptídeo YY) e enteroglucagon (STRADER E COL., 2009). O aumento desses hormônios

sacietógenos está relacionado à saciedade e ao emagrecimento, sem que haja disabsorção ou restrição gástrica.

Outro fato relacionado aos efeitos antidiabetes independentes da perda de peso é o relato de hipoglicemia hiperinsulinêmica no pós-operatório tardio do *bypass* gástrico (SPANAKIS & GRAGNOLI, 2009). Ela não parece resultar da melhora da SI já que esta ocorre no pós-operatório imediato. Este estímulo da célula β parece ser benéfico para a maioria dos pacientes diabéticos uma vez que reverte uma das bases da fisiopatologia do DM2 que é a falência da célula β , mesmo que algumas vezes seja exagerado.

1.7.2. Efeitos metabólicos da restrição calórica

A privação calórica intensa e períodos de jejum prolongado ao qual os pacientes são submetidos nos primeiros dias ou semanas pode melhorar a glicemia e a SI mas o fato não é suficiente para explicar a superioridade das técnicas com derivação intestinal em pacientes diabéticos. Após LAGB, apesar da mesma privação alimentar, as taxas de remissão do DM2 são menores e a melhora do DM2 ocorre em proporção à perda de peso, como visto anteriormente. A homeostase glicêmica no período pós-absortivo, representada pelo HOMA-IR, está relacionada à SI hepática e parece ser mais sujeita a mudanças por restrição calórica, especialmente em indivíduos com menor grau de disglicemia (BALLANTYNE E COL., 2006). Por outro lado, a SI periférica, principal componente do índice de SI obtido pela técnica de *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico, a grande melhora aguda (7-10 dias pós-cirurgia) após técnicas malabsortivas, como a DBP (GUIDONE E COL., 2006) só é atingida gradualmente com a perda de peso e não é observada 14 dias após *bypass* gástrico, quando a melhora foi limitada e comparável à restrição calórica (CAMPOS E COL., 2010), ou mesmo após 1 mês após *bypass* gástrico (conforme os resultados da pesquisa que é tema desta dissertação).

1.7.3. Modulação dos peptídeos gastrointestinais

a) PYY

O peptídeo YY (PYY) é secretado no período pós-prandial pelas células L localizadas no íleo distal e no cólon e tem a função de inibir o esvaziamento gástrico e a motilidade intestinal. Na sua forma PYY_{3-36}, induz saciedade tanto em indivíduos magros quanto em obesos

(BATTERHAM E COL., 2005). Indivíduos obesos apresentam níveis de PYY diminuídos tanto basais quanto pós-prandiais. Le Roux e colaboradores demonstraram acentuação da resposta do PYY durante um teste de refeição de 420 kcal 12 meses após *bypass* gástrico em relação a controles magros e a obesos em pré-operatório (LE ROUX E COL., 2006). Provavelmente, a chegada precoce e excessiva de alimentos à porção distal do intestino delgado é responsável pela maior secreção de PYY. Tal aumento da secreção de PYY não foi observado após a LAGB. O aumento do PYY pode contribuir para a perda de peso.

b) GLP-1 e GLP-2

O GLP-1 é um produto do gene do pré-pró-glucagon, expresso no sistema nervoso central e nas células L do intestino delgado e do cólon, secretado após alimentação proporcionalmente à ingestão calórica (DRUCKER, 2002). Tem efeito sacietógeno e influencia o peso corpóreo. O GLP-1 também aumenta a secreção de insulina (glicose-dependente), por estimular a expressão do gene da insulina e por potencializar todos os passos de sua biossíntese, além do seu efeito proliferativo e antiapoptótico sobre as células β. Há ainda inibição do esvaziamento gástrico, da secreção ácido-gástrica e da secreção de glucagon. Evidências sugerem que a resposta ao estímulo alimentar de GLP-1 está reduzida em obesos e que a perda de peso normaliza esses níveis (NEARY E BATTERHAM, 2009). Foi demonstrado que, após a cirurgia bariátrica, há um aumento da secreção de GLP-1, o que seria explicado pela chegada precoce de alimentos não-digeridos na porção distal do intestino delgado (hipótese do intestino distal), esse fato acontece tanto para *bypass* gástrico quanto para DBP, apesar de que após a DBP este fato ser mais óbvio (GUIDONE E COL., 2006). Em parte, a grande melhora do DM2 após a cirurgia se deve a este aumento do GLP-1, que leva à melhora da função da célula β com consequente restauração da primeira fase de secreção de insulina.

Assim como o que acontece com o PYY, a resposta pós-prandial do GLP-1 está aumentada após o *bypass* gástrico, mas não após a LAGB (KORNER E COL., 2009). Tanto os níveis de GLP-1 em jejum quanto os pós-prandiais permanecem elevados mesmo 20 anos após o *bypass* gástrico (NASLUND E COL., 1998).

Estudo com rato Gato-Kakizaki demonstrou aumento da secreção de GLP-1 e melhora da tolerância à glicose após *bypass* duodenojejunal (KINDEL E COL., 2009) e houve inibição desta melhora com a administração de antagonista do receptor de GLP-1. Isto confirma a importância do GLP-1 na melhora do controle glicêmico após as cirurgias bariátricas.

O GLP-2, assim como o GLP-1, é secretado pelas células L do intestino delgado a partir do pró-glucagon e tem meia-vida de minutos, pois também é degradado pela dipeptidil-peptidase IV (DPP-IV). Foi demonstrado que ele aumenta a absorção de alimentos, diminuiu a motilidade intestinal e a secreção gástrica, exerce a função de barreira citoprotetora, regula a biologia do epitélio intestinal por efeitos tróficos e aumenta o transporte de hexose e a expressão de enzimas digestivas (DRUCKER, 2002). As ações centrais do GLP-2 são menos claras – embora tenha havido inibição do apetite após sua administração intracerebroventricular de ratos, a sua importância como peptídeo anorexígeno é incerta.

Os níveis de GLP-2 aumentam após ressecção do intestino ou outros tipos de injúria intestinal como resposta adaptativa. Borg e colaboradores (2007) avaliaram ratos Wistar submetidos à DBP e demonstraram aumento significativo do GLP2, assim como do GLP-1 e do PYY quando comparados ao grupo controle. Os autores postularam que tais aumentos se correlacionam à adaptação e hipertrofia intestinal e seriam importantes na indução e manutenção do peso.

c) GIP

O polipeptídeo insulinotrópico dependente de glicose (GIP) é sintetizado e secretado no duodeno e jejuno proximal, principalmente em resposta à glicose e à gordura. Estimula a síntese e a secreção de insulina (IRWIN E FLATT, 2009). Sugere-se que o GIP aumente a captação de nutrientes e o acúmulo de triglicérides no tecido adiposo e que esse possa predispor ao desenvolvimento da obesidade. Foi demonstrado que obesos mórbidos diabéticos apresentam níveis de GIP acima do normal, e obesos não-diabéticos apresentam níveis normais de GIP. Especula-se que haja um estado de "resistência ao GIP" em pacientes diabéticos, devido à diminuição na expressão do receptor de GIP.

Ao contrário do GLP-1, alguns estudos demonstraram queda do nível do GIP em diabéticos após cirurgia bariátrica (RUBINO E COL., 2004; SALINARI E COL., 2009) enquanto em alguns pesquisadores relataram aumento do mesmo (LAFERRÈRE E COL., 2008); logo, ainda é incerta a participação desse hormônio na melhora da RI após cirurgia.

d) Grelina

Grelina é um peptídeo produzido no fundo gástrico e no duodeno, o único com ação orexígena. Sua administração central e periférica aumenta o gasto energético. O seu nível está aumentado no período pré-prandial sendo logo suprimido após a alimentação proporcionalmente à quantidade de calorias ingeridas. Durante perda de peso induzida por dieta seus níveis aumentam, já indivíduos obesos têm níveis basais menores e menores reduções após refeições (CUMMINGS, 2002).

Cummings e colaboradores (2002) demonstraram que a perda de peso induzida por dieta leva ao aumento do perfil circadiano da grelina, enquanto pacientes submetidos ao *bypass* gástrico apresentaram uma importante supressão dos seus níveis. A redução da grelina no seguimento de pacientes diabéticos após *bypass* gástrico foi demonstrada no Laboratório de Investigação em Metabolismo e Diabetes (LIMED), Gastrocentro, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) (GELONEZE E COL., 2003). Tal diminuição é importante na prevenção do reganho de peso, caracterizando o efeito sacietógeno da cirurgia. Entretanto, há uma heterogeneidade dos achados dos estudos com relação à grelina, com relatos de redução, não alteração ou mesmo aumento dos seus níveis após *bypass* gástrico (CUMMINGS E COL., 2008).

A razão para esta heterogeneidade é desconhecida. Uma possível explicação fica por conta das diferenças técnicas possivelmente envolvendo o acometimento do nervo vago (CUMMINGS E COL., 2008). Já foi demonstrado o papel do vago na ação da grelina sobre a fome. Diferenças nos aspectos técnicos podem afetar a função e a preservação do nervo vago. Disfunções reversíveis do vago podem levar a decréscimo dos níveis de grelina no pós-operatório imediato seguido por aumento no período subsequente.

e) CCK

Colecistocinina (CCK) é um peptídeo sacietógeno secretado pelas células I do intestino delgado em resposta à alimentação e tem efeitos aditivos ao GLP-1.

Poucos estudos avaliaram a CCK após cirurgia bariátrica – um aumento dos seus níveis foi demonstrado em obesos após LSG (FOSCHI E COL., 2004) mas não após *bypass* gástrico (RUBINO E COL., 2004). O aumento após DBP foi relatado em um estudo em ratos (EVRARD E COL., 1994).

1.7.4. Modulação das adipocinas

a) Leptina

Seus níveis diminuem em resposta à perda de peso. Em curto prazo, essa diminuição é precipitada pelo jejum e pela restrição calórica – talvez por alterações da glicemia e da insulinemia ou pela alteração da estrutura do estômago, já que é produzida também na sua mucosa (BARATTA, 2002). Em longo prazo, os níveis de leptina se alteram proporcionalmente à redução da massa gordurosa e à redução da insulinemia independente daquela (GULDSTRAND E COL., 1999; DOUCET E COL., 2000); uma correlação com a insulina é observada inclusive antes que ocorra significativa redução de peso após *bypass* gástrico ou DBP (RUBINO E COL., 2004a,b). É possível que a melhora da SI leve à redução dos níveis da leptina ou vice-versa. Rubino *et al* supõem que exista um hormônio intestinal ainda desconhecido relacionado à resistência à leptina que deixa de ser secretado em decorrência do *bypass* gástrico (RUBINO E COL., 2004a).

b) Adiponectina

Há aumento significativo dos níveis de adiponectina após *bypass* gástrico e DBP em longo prazo com aumento paralelo da SI (GELONEZE E COL., 2002), provavelmente relacionada à diminuição de fatores inflamatórios que inibem sua expressão na obesidade, como fator de TNF-α e a IL-6 no tecido adiposo (BALLANTYNE E COL., 2005).

c) Resistina

Estudos mostram conflitantes sobre a relação entre a resistina e o IMC (positiva, negativa ou mesmo ausente). O mesmo acontece com DM2 e RI. Após *bypass* gástrico, não houve alteração significativa dos seus níveis, mesmo com significativa perda de peso (BALLANTYNE E COL., 2005).

d) Visfatina

Em geral a visfatina está aumentada na obesidade grau III, principalmente na presença de disglicemia, comparada aos controles, mas os dados sobre a evolução após cirurgia bariátrica são conflitantes. Em alguns estudos a visfatina teve aumento após *bypass* gástrico,

principalmente em diabéticos (BOTELLA-CARRETERO E COL., 2008); após tanto *bypass* gástrico como DBP, independente da tolerância à glicose (GARCÍA-FUENTES E COL., 2007) ou após técnica restritiva (KRZYZANOWSKA E COL., 2006). Em outros, houve diminuição após *bypass* gástrico (SWARBRICK E COL., 2008); BPD (MANCO E COL., 2006) ou técnica restritiva (HAIDER E COL., 2006).

e) Citocinas pró-inflamatórias e proteína C-reativa

Em geral, a perda de peso após cirurgia bariátrica acompanha-se de progressiva redução de fatores pró-inflamatórios, especialmente IL-6 e PCR e TNF-α não costuma alterar-se (MANCO E COL., 2006). O MCP-1 foi dosado em poucos trabalhos, mostrando também redução (SCHRNTHANER E COL., 2006).

1.7.5. Aumento da sensibilidade à insulina

A obesidade mórbida é um estado típico de RI, relacionada à inflamação sistêmica induzida por citocinas do tecido adiposo e a lipotoxicidade da gordura ectópica, que reduzem a sinalização do receptor de insulina nos tecidos. A cirurgia bariátrica produz reversão da RI de forma persistente.

A rápida melhora da SI após a cirurgia bariátrica não pode ser explicada pela perda de peso, uma vez que ela a antecede, mas deve se relacionar à melhora da sinalização hepática e muscular da insulina. No pós-operatório imediato a restrição calórica é responsável pela melhora da lipotoxicidade e da glicotoxicidade e desta forma aumento da SI. Em uma fase mais tardia, a melhora do perfil das adipocitocinas e a se correlacionariam à ação da insulina, através do aumento da adiponectina e a diminuição de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF-α e a IL-6.

As diferentes técnicas cirúrgicas diferem quanto ao poder de melhora da SI. Uma comparação entre o *bypass* gástrico e DBP sobre a RI foi feita A SI avaliada pela técnica de *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico foi comparada em pacientes superobesos não diabéticos após *bypass* gástrico ou DBP em conjunto pela Unicamp, Universidade Católica de Roma e Universidade de Pisa (MUSCELLI E COL., 2005). No estudo pré-operatório, os pacientes superobesos eram hiperinsulinêmicos, com intensa RI, quando comparados aos controles magros. A perda de peso nos dois grupos de pacientes operados foi semelhante. No grupo do *bypass* gástrico, a SI melhorou em paralelo à perda de peso, e no grupo da DBP, a SI foi normalizada aos

6 meses, apesar dos pacientes ainda estarem obesos. As diferenças fisiológicas que ocorreram entre os dois tipos de cirurgia provavelmente devem-se à perda de gordura intramiocelular e à má absorção de lipídeos que parece ocorrer de forma mais intensa na DBP (FERRANINI & MINGRONE, 2009; ADAMI E COL., 2005; GRECO E COL., 2002).

Existem algumas teorias sobre os possíveis efeitos da mudança da anatomia intestinal sobre a SI. O *bypass* gástrico pode afetar a circulação entero-hepática dos ácidos biliares, aumentando sua reabsorção. Demonstrou-se um aumento da concentração sérica de ácidos biliares totais e de suas subfrações após *bypass*, comparado a controles não-operados (PATTI E COL., 2009). Houve uma correlação negativa entre os níveis de ácidos biliares e a glicemia pós-prandial e os níveis de triglicérides de jejum, e houve uma correlação positiva com a adiponectina e o GLP-1. Estes dados sugerem que a alteração dos níveis de ácidos biliares e da sua composição pode contribuir para o controle do metabolismo da glicemia e dos lipídeos em pacientes submetidos ao *bypass*, provavelmente pela ativação de receptores TGR5 e pelo aumento da atividade da deiodinase 2 do hormônio tireoidiano.

Estudos em roedores demonstram que o intestino, através do estímulo de diferentes substratos, pode sinalizar favoravelmente à SI. Em um experimento de infusão intraduodenal de lipídeos, as moléculas de acil coenzima A graxo de cadeia longa no intestino geraram sinais transmitidos ao cérebro e ao fígado via nervo vago, resultando em aumento da SI e redução da produção hepática de glicose (WANG E COL., 2008). Em outro experimento (TROY E COL., 2008), uma cirurgia que exclui o duodeno do trânsito alimentar provocou aumento da gliconeogênese nos enterócitos da alça exclusa; o maior aporte de glicose para a drenagem portal ativou o sensor de glicose hepatoportal, com consequente aumento da SI hepática (redução a produção hepática de glicose).

1.7.6. Aumento da secreção de insulina

Em geral, a insulinemia de jejum ou a taxa de secreção de insulina após testes de sobrecarga de glicose estão diminuídas após a cirurgia bariátrica, isto como consequência da redução de tecido adiposo e melhora da SI. Após os procedimentos restritivos, a célula β tem a sua função melhorada em paralelo à perda de peso, já após *bypass* gástrico e principalmente após BPD ela é completamente restaurada em um mês da cirurgia e parece relacionar-se à maior resposta de GLP-1 ao estímulo alimentar (FERRANNINI & MINGRONI, 2009). Sendo assim, a cirurgia para perda de peso geralmente restaura a função da célula β e o quanto esta função é

restaurada depende da duração do DM2, do grau de controle metabólico e da técnica operatória. O estímulo para a maior secreção de GLP-1 permanece em discussão, pode ser pela exclusão duodenal que diminuiria a secreção de hormônios anti-incretínicos ou pelo estímulo direto das células L do íleo distal a nutrientes não-digeridos. Outras incretinas como GIP, peptídeos hiperglicêmicos como glucagon ou peptídeos com ações anti-incretínicas ainda desconhecidos têm sido sugeridos (RUBINO E COL., 2004).

1.8. EFEITOS METABÓLICOS DA EXÉRESE DE TECIDO ADIPOSO

Há poucos estudos sobre o efeito da exérese de TAV sobre o metabolismo. Dados sobre benefícios potenciais da lipectomia visceral em animais (ratos e cães) são escassas e surgiram nos últimos dez anos. Estudos humanos com a omentectomia pura são eticamente aceitáveis, entretanto prefere-se a concomitância com procedimentos cirúrgicos eletivos, devido ao risco anestésico-cirúrgico e ao custo do tratamento. Tais procedimentos podem ter efeitos que confundem os resultados, como a morbidade pós-operatória e as restrições de alimentação e de atividade física. A cirurgia bariátrica combinada à omentectomia é o modelo mais utilizado, graças à tradição de estudos metabólicos na cirurgia de obesidade, ao perfil clínico-metabólico da população-alvo e à busca por alternativas mais eficientes e menos agressivas para o tratamento da obesidade, diabetes e suas comorbidades.

1.8.1. Exérese do tecido adiposo subcutâneo em modelos animais e humanos

A lipoaspiração subcutânea em humanos tem efeito metabólico controverso. Os estudos que mostraram vantagem metabólica tem limitações: amostragem pequena e heterogênea, ausência de exames de SI, variação de peso independente da lipoaspiração e intervenção em diferentes áreas corporais (GIUGLIANO E COL., 2004; GONZALES-ORTIZ E COL., 2002; GIESE E COL., 2001; CAZES E COL., 1996).

Klein e colaboradores (2004) conduziram um excelente estudo no qual mulheres obesas submeteram-se a lipossucção de cerca de 10 kg de gordura subcutânea abdominal. Não houve benefício nos parâmetros metabólicos basais – incluindo PCR, TNF-α, IL-6 e adiponectina – e na SI periférica, hepática e adiposa (avaliada por *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico). Em ratos, a remoção de TAS não apresentou benefício na SI (GABRIELY E COL., 2002), porém um estudo mostrou melhora do perfil lipídico (LISZKA E COL., 1998).

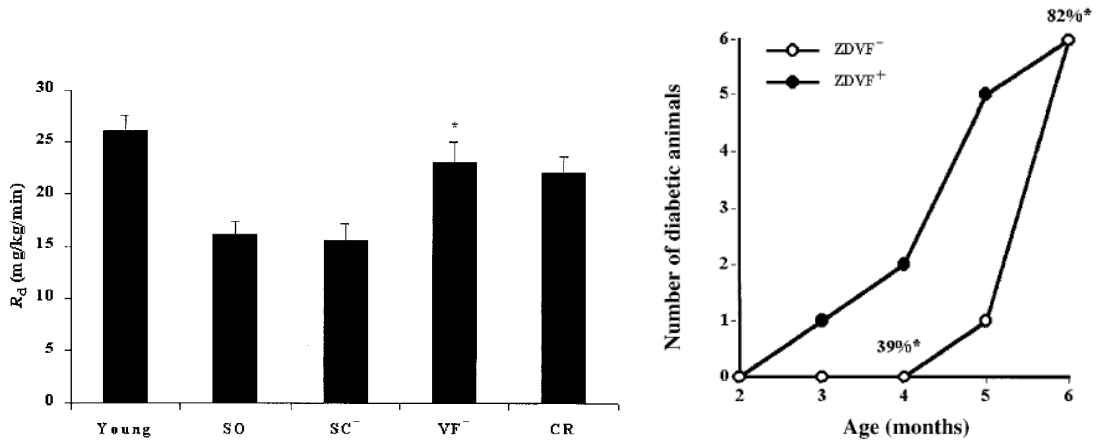
Existe a possibilidade de efeitos indesejáveis na redução da gordura subcutânea, uma vez que há evidência de um menor risco cardiovascular associado ao tecido adiposo gluteofemoral. Além disso, a lipodistrofia em pessoas e animais está associada a RI, diabetes e depósito ectópico de gordura. Em ratos com diabetes lipodistrófico, o implante de gordura subcutânea reverteu o diabetes, a esteatose hepática e a visceromegalia, de modo dose-dependente, necessitando de volumes de gordura quase fisiológicos (GAVRILOVA E COL., 2000).

1.8.2. Exérese do tecido adiposo visceral em ratos

Os estudos sobre a exérese de gordura visceral (lipectomia visceral) em ratos concentram-se nas gorduras epididimária (machos), parametrial (fêmeas) e perirrenal, que são os depósitos predominantes e de maior capacidade expansiva nesses animais. O TAS dos ratos expande-se somente na obesidade extrema, ao contrário dos humanos. O omento nos murinos é pouco representativo.

Ratos Sprague-Dawley são um modelo de RI e obesidade moderada. A SI aumenta nos machos após redução da gordura visceral por restrição calórica (BARZILAI E COL., 1998) ou administração de leptina (BARZILAI E COL., 1997), independentemente da redução da gordura corporal total. A exérese do TAV em animais jovens desta raça reduziu em 50% a insulinemia de jejum e a RI hepática (BARZILAI E COL., 1999).

A lipectomia visceral em ratos machos F344/Brown Norway (FBN) idosos elevou a SI corporal e hepática a um nível equivalente àquela dos jovens ou à obtida por restrição calórica (GABRIELY E COL., 2002). A exérese de igual peso de TAS não teve esse efeito. No mesmo trabalho, ratos machos *Zucker Diabetic Fatty* (ZDF), um modelo de diabetes e obesidade, submeteram-se a lipectomia visceral quando jovens e euglicêmicos. Esses animais desenvolveram RI mais tardiamente e proporcionalmente à regeneração do TAV, paralela ao ganho de peso (FIG. 1.15). Houve retardo na incidência de diabetes, até que o TAV regenerado ultrapassasse um peso equivalente a 80% da gordura visceral nos controles. Nos estudos citados acima, a expressão do mRNA de TNF-α e de leptina no TAS reduziu-se, comparada ao grupo-controle; este fato não se observou na gordura mesentérica, o que sugere mecanismos de regulação distintos entre os dois locais.



A B

Figura 1.15 – (A) Sensibilidade à insulina em *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico em ratos: jovens (*Young*), antes do desenvolvimento de resistência à insulina; ratos idosos com falsa cirurgia (*SO*); com remoção de tecido adiposo subcutâneo (*SC*-); com redução de tecido adiposo visceral (*VF*-); e com restrição calórica (*CR*). Fonte: GABRIELY E COL., 2002. (B) Retardo no desenvolvimento de diabetes em ratos Zucker com remoção de TAV (*ZDVF-)* em relação aos controles (*ZDVF+*). Fonte: GABRIELY E COL., 2002.

Houve diminuição de AGL após a lipectomia visceral em ratos machos Sprague-Dawley com obesidade induzida por Glutamato Monossódico (MSG-Ob), com melhora paralela de SI hepática e periférica (KIM E COL., 1999). O nível de AGL circulantes não sofreu alteração com a exérese de TAV ou subcutâneo nos estudos anteriores.

Nosso grupo de pesquisa da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) (PITOMBO E COL., 2006) estudou ratos machos DIO (*Diet induced Obesity*) Swiss/Uni jovens, que desenvolvem diabetes rapidamente, associada a obesidade visceral e RI. A lipectomia visceral melhorou parcialmente a hiperglicemia e a RI; melhorou a sinalização intracelular do receptor da insulina no músculo; aumentou os níveis plasmáticos de adiponectina e a reduziu as citocinas inflamatórias (TNF-α, IL-1β e IL-6).

O efeito da lipectomia de diferentes compartimentos adiposos foi estudado em ratos FVBN (magros) e C56BL/6J (mais suscetíveis a obesidade e diabetes) (SHI E COL., 2007). A lipectomia gonadal melhorou a tolerância à glicose em ratos magros FVBN de ambos os gêneros e somente nas fêmeas entre os animais C56BL/6J, magros ou obesos. Não se observou diferença na SI. As lipectomias subcutânea e retroperitoneal não afetaram o metabolismo glicêmico.

Como a cirurgia bariátrica oferece uma oportunidade para realizar a omentectomia em humanos, estudaram-se os efeitos aditivos da lipectomia epididimária associada a banda

gástrica em ratos machos Zucker obesos, ZUC- Leprfa/Leprfa, comparando-os com banda gástrica isolada, lipectomia isolada e controle (ENDO E COL., 2009). Ao contrário dos estudos anteriores, a lipectomia isolada não apresentou diferença em relação aos controles. Após banda isolada, os AGL plasmáticos reduziram-se e a expressão gênica de adiponectina aumentou; a adição de lipectomia potencializou esses efeitos. Alguns benefícios da banda não tiveram efeito adicional com a lipectomia: o incremento de adiponectinemia; a redução do reganho de peso e da ingesta; a redução da glicemia, dos triglicérides, do HOMA-IR, do TNF-α plasmático e de sua expressão gênica no TAS.

As observações sobre os AGL e o metabolismo da glicose variam bastante entre os estudos, mas o efeito sobre as adipocinas são constantes. As divergências podem ser atribuídas a diferentes modelos animais e graus de intolerância a glicose. Os efeitos independem da redução da gordura total ou da restrição calórica e ocorrem inclusive em animais magros. Os efeitos parecem duradouros, pelo menos enquanto não ocorra recuperação do TAV.

A transposição do conhecimento obtido do modelo murino para a medicina humana tem limitações relacionadas à distribuição de gordura, sua capacidade expansiva e à drenagem venosa. Os tecidos adiposos gonadal e perirrenal estudados nos ratos são diferentes do modelo humano e sua drenagem destina-se à veia cava inferior, ou seja, os estudos em murinos não se aplicam à teoria portal. Não há evidência de que o tecido perirrenal seja significativo para a RI no homem. Por outro lado, o modelo murino mantém a discussão sobre o papel dos AGL na circulação sistêmica e lança luz sobre as teorias baseadas nas adipocinas.

1.8.3. Exérese do tecido adiposo visceral em cães

Ao contrário dos ratos, os cães têm acúmulo significativo de gordura no omento maior e são geneticamente mais próximos dos seres humanos, o que torna esse modelo mais adequado para a translação do conhecimento.

Cães obesos, com omento ressecado pesando 540±134 g, tiveram incremento da SI periférica (40%) e hepática (30%), avaliada por *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico (HANSEN E COL., 2006).

A omentectomia em cães de peso normal, comparada à cirurgia simulada (laparotomia sem omentectomia), com sete animais em cada grupo (LOTTATI E COL., 2009), associou-se a um aumento da SI periférica de 68% (*clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico). O omento pesava em média 122 g e os cães tiveram insignificante redução de peso (2%). Através de

ressonância magnética, verificou-se que o omento ressecado diminuiu em média 7% do volume de gordura visceral total; o volume de gordura subcutânea não teve variação significativa (2,7±21%) mas o desvio-padrão evidencia uma evolução heterogênea.

Os resultados são animadores mas o número de casos estudados é pequeno e não há dados em longo prazo. Existe a hipótese de que uma recuperação de gordura nos depósitos viscerais remanescentes (mesentério) reverteria os benefícios do procedimento.

1.8.4. Exérese do tecido adiposo visceral em seres humanos

Dois estudos prospectivos controlados sobre os efeitos metabólicos da omentectomia em humanos foram publicados até 2009. Em ambos, o procedimento foi adjuvante à cirurgia bariátrica. Há outros relatos de omentectomia adjuvante a novas técnicas bariátricas na literatura, defendendo teoricamente a sua função pró-metabólica (HEAP & CUMMINGS, 2008; SANTORO E COL., 2008); entretanto, não se pode distinguir o efeito da remoção de TAV do efeito da cirurgia digestiva nestas séries de casos sem um grupo controle.

O primeiro estudo-piloto sobre omentectomia em humanos foi conduzido na Suécia (THÖRNE E COL., 2002). Os voluntários (n = 37, ambos os sexos) foram randomizados para a bandagem gástrica ajustável associada ou não a omentectomia, com seguimento de 24 meses. Os voluntários tinham IMC > 35 kg/m^2 (média de 44 kg/m^2) e média de idade de 38 anos. Dezoito tinham intolerância à glicose, incluindo sete com DM2, distribuídos entre os grupos. A SI foi estimada pelo teste rápido de tolerância à insulina (ITT). O omento ressecado pesava 600±300 g (0,8% da massa adiposa total). Obteve-se o emagrecimento esperado para a banda gástrica e no grupo omentectomizado houve maior redução absoluta de peso (diferença de 9 kg), com significância estatística limítrofe. Houve diferença significativa de IMC (4 kg/m^2) entre os voluntários que completaram o seguimento, mas não na análise por intenção-de-tratar (*intention-to-treat*). O perfil metabólico melhorou nos dois grupos, com vantagem para o grupo omentectomizado a partir de seis meses pós-cirurgia. Após 24 meses, este grupo teve o dobro de redução na insulinemia e glicemia de jejum e de aumento na SI. Após ajuste para IMC, manteve-se a diferença e a redução da glicemia de 2 h (teste oral de tolerância a glicose) mostrou-se três vezes maior (FIG. 1.16). Não houve vantagem no perfil lipídico, na leptina ou no PAI-1.

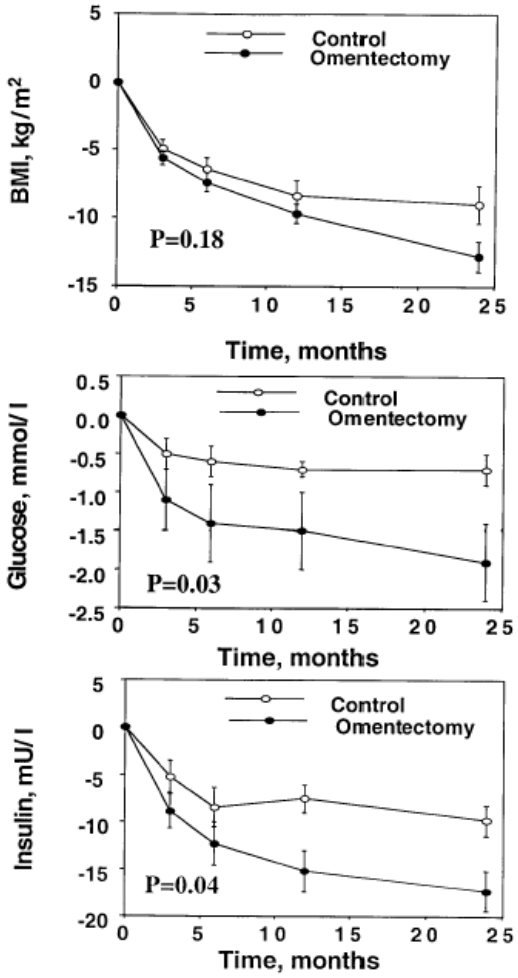


FIGURA 1.16 – Comparação da evolução pós-operatória de pacientes obesos submetidos a bandagem gástrica ajustável associada ou não a omentectomia (*Omentectomy vs Control*). A maior redução de glicemia (*glucose*) e insulina (*insulin*) no primeiro grupo foi significativa enquanto a de IMC (*BMI*), não. Fonte: THÖRNE E COL., 2002.

Candidatos a *bypass* gástrico em Y de Roux foram randomizados para omentectomia associada no Chile (CSENDES E COL., 2009). Participaram 70 voluntários (53 do sexo feminino) com média de idade de 37 anos (15 a 57 anos) e IMC > 35 kg/m^2. Dez pacientes tinham hiperglicemia de jejum indicativa de diabetes. O omento ressecado pesava em média 865 g (353 a 1500 g). Não houve diferença entre os grupos na redução de peso, IMC, glicemia, insulinemia, perfil lipídico e hipertensão arterial sistêmica na reavaliação após 24 meses.

Novos projetos de pesquisa de delineamento prospectivo randomizado registrados no Instituto Nacional de Saúde norte-americano – NIH (www: http://clinicaltrials.gov) – objetivam a omentectomia associada a cirurgias bariátricas (a maioria), cirurgias não-bariátricas e a "omentectomia pura". Resultados preliminares de um desses estudos, realizado no México, foram

divulgados *online* em 2009. Candidatos a *bypass* gástrico randomizados para omentectomia associada (onze pacientes em cada grupo, a maioria do sexo feminino) foram avaliados pré-cirurgia e 3, 6 e 12 meses após. Analisaram-se parâmetros semelhantes aos do estudo chileno, além da adiponectina, do IL-6, do TNF-α, da leptina e do PCR. Não houve diferença em qualquer desses fatores.

2. JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

2.1. JUSTIFICATIVA

A obesidade visceral está diretamente relacionada à RI. Acredita-se que o acúmulo de TAV seja um fator causal; no entanto, pode se tratar de uma manifestação concomitante a outras disfunções metabólicas. A ressecção cirúrgica desse tecido é um modelo de estudo para esclarecer essa relação. Estudos em modelos animais apontam para benefício da lipectomia visceral. Estudos de omentectomia em humanos apresentam resultados controversos. A presente pesquisa busca esclarecer as relações fisiopatológicas da adiposidade visceral e testar uma possível aplicação terapêutica da omentectomia na obesidade e na SMet.

2.1.1. Objetivos principais

Avaliar o efeito da omentectomia sobre a SI em obesos grau III submetidos a cirurgia bariátrica (*bypass* gástrico em Y de Roux com anel inelástico – técnica de Capella) no pós-operatório precoce.

Avaliar o efeito do *bypass* gástrico em Y de Roux sobre a SI através da técnica de *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico no pós-operatório precoce (primeiro mês), com mínima redução de peso corporal, independentemente da omentectomia.

2.1.2. Objetivos secundários

Avaliar os efeitos da omentectomia e da cirurgia bariátrica sobre marcadores bioquímicos da síndrome metabólica, marcadores inflamatórios e adipocinas.

Avaliar os efeitos da omentectomia e da cirurgia bariátrica sobre a evolução da pressão arterial e frequência cardíaca.

Avaliar uma possível diferença na evolução da perda de peso em omentectomizados em relação à distribuição corporal da gordura, através das medidas antropométricas.

Comparar os indivíduos omentectomizados e não-omentectomizados em relação à evolução dos compartimentos adiposos abdominais, subcutâneo e intra-abdominal, através de ultrassonografia abdominal.

2.2. HIPÓTESES

O *bypass* gástrico promove aumento da SI no primeiro mês pós-cirurgia, com uma mínima perda de peso corporal.

A omentectomia promove aumento da SI independente dos efeitos da cirurgia bariátrica. Esse efeito pode ser mais evidente no pós-operatório precoce, no qual se a influência do emagrecimento seria minimizada.

Este efeito é promovido pela redução abrupta (cirúrgica) do TAV, um tipo de tecido adiposo que libera adipocinas na circulação sanguínea capazes de reduzir a SI.

A retirada de gordura visceral pode afetar a distribuição corporal da gordura e/ou o acúmulo de gordura total, através de uma regulação endócrina ou nervosa autonômica.

A remoção do omento maior será verificada por método de imagem (ultrassonografia abdominal) no pós-operatório precoce. Em longo prazo a redução dessas medidas pode não ser significativamente maior nos omentectomizados devido à redução da gordura secundária à cirurgia bariátrica. É possível que haja diferença na evolução do subcutâneo por alteração da regulação endócrina nos omentectomizados. Estes apresentariam menor razão gordura visceral/subcutânea.

3. VOLUNTÁRIOS E MÉTODOS

3.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO

Este estudo foi longitudinal prospectivo, controlado, com intervenção clínico-cirúrgica. Os indivíduos foram selecionados no Ambulatório de Cirurgia de Obesidade do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), durante avaliação pré-operatória de cirurgia bariátrica, entre 2006 e 2007, conforme os critérios apresentados no Quadro 3.1. O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP e pelo Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). Os candidatos forneceram consentimento livre e esclarecido por escrito antes de participar de qualquer atividade da pesquisa.

QUADRO 3.1 – CRITÉRIOS DE SELEÇÀO DE VOLUNTÁRIAS PARA O ESTUDO

Critérios de inclusão:
Sexo feminino. Idade > 18 anos. Estar em menacme. Obesidade grau III (IMC $\geq$ 40 kg/m^2). Diagnóstico de síndrome metabólica [IDF, 2006 (ALBERTI E COL., 2006)]. Ser capaz de compreender os procedimentos do estudo.
Critérios de exclusão:
Variação de peso > 5% nos três meses antes da avaliação pré-operatória. Uso de corticosteróide sistêmico até 1 mês antes do início dos testes. Cirrose hepática, insuficiência renal ou outra condição clínica que afete significativamente a sensibilidade à insulina além da obesidade. Tabagismo, alcoolismo ou qualquer outro tipo de adição. Doença psiquiátrica que prejudique a adesão aos procedimentos do estudo.

Vinte pacientes foram submetidas ao *bypass* gástrico em Y de Roux e randomizadas em dois grupos: *bypass* gástrico isolado (grupo-controle, CT) e *bypass* gástrico combinado a omentectomia total (grupo-índice, OM). As avaliações foram realizadas antes da cirurgia (T0) e 1 mês pós-cirurgia (T1). Outras avaliações, 6-8 meses e 12-18 meses pós-cirurgia, integram outro projeto de pesquisa com o objetivo de avaliar os efeitos da omentectomia no longo prazo.

3.2. CLASSIFICAÇÃO DA TOLERÂNCIA À GLICOSE

Na triagem para o estudo, as pacientes foram classificadas por um teste oral de tolerância à glicose (TOTG) padrão (75g de dextrose), conforme os critérios da Organização Mundial de Saúde (ALBERTI & ZIMMET, 1998), em tolerância normal à glicose (NGT), glicemia de jejum alterada, intolerância à glicose (IGT) e DM2.

3.3. PROCEDIMENTO CIRÚRGICO

A técnica cirúrgica empregada foi o *bypass* gástrico em Y de Roux com anel inelástico, por laparotomia – técnica de Fobi-Capella (Fobi, 1989; Capella, 1991). A omentectomia total, quando indicada pela randomização, é realizada no mesmo tempo cirúrgico.

Sumariamente, o volume gástrico é reduzido através da criação de uma pequena bolsa (30 ml) junto à curvatura menor do estômago. O jejuno é seccionado a 150 cm do ângulo de Treitz e anastomosada à bolsa gástrica, para onde o alimento é redirecionado (alça alimentar ou eferente). Um anel inelástico de silicone na anastomose gastrojejunal limita o esvaziamento gástrico. A maior parte do estômago, o duodeno e o jejuno proximal ficam exclusos da passagem dos alimentos (alça biliar ou aferente, em torno de 100cm de intestino). A anastomose da alça exclusa é feita a 150 cm da união gastrojejunal, em Y de Roux). O trajeto de alça comum ao alimento e ao suco biliopancreático fica limitada a cerca de 450 cm.

3.4. EXAME FÍSICO E ANTROPOMÉTRICO; COMPOSIÇÃO CORPORAL

As medidas antropométricas foram realizadas de T0 e T1. Foram registrados peso corporal (balança digital), altura (somente medida pré-operatória), circunferência de cintura (acima das cristas ilíacas), circunferência de quadril (altura dos trocânteres maiores), circunferência de coxa (meia altura da coxa direita) e circunferência de pescoço (base do pescoço).

Foram calculados: índice de massa corporal (IMC = peso em kg dividido pelo quadrado da altura em metros, unidade kg/m^2), excesso de peso corporal (EP = peso atual menos o peso ideal; este último correspondente ao IMC 25 kg/m^2 de cada indivíduo), razões cintura/quadril, cintura/altura e pescoço/coxa. A cintura e a razão cintura/quadril são marcadores

clássicos de risco cardiovascular (WAIJCHEMBERG, 2000); a razão cintura/altura, a circunferência do pescoço (BEN-NOUN E COL., 2003), a razão pescoço/coxa e a razão cintura/coxa (MUELLER E COL., 1991) são marcadores substitutivos associados a fatores de risco cardiovascular, enquanto quadril e coxa estão inversamente relacionados a estes fatores quando controlados pelo IMC (SNIJDER E COL., 2003).

A composição corporal foi estimada por bioimpedância elétrica em cada tempo antes do *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico, com o aparelho Biodynamics Modelo 310 (Biodynamics Corp., Seattle, WA, EUA). Foram estimadas a masssa magra (MM), a massa gordurosa (MG) e a percentagem de gordura (% gordura).

A pressão arterial (PA) e frequência cardíaca (FC) foram medidas em T0 e T1. A aferição foi feita na posição sentada, após repouso por 10 min, obtendo-se a média de 3 medidas em membro superior direito, com intervalo de 1 a 2 min entre cada aferição.

3.5. SENSIBILIDADE À INSULINA (SI)

3.5.1. *Clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico

A SI foi medida pelo *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico de 180 min em T0 e T1. Após jejum mínimo de 12 h, foram instalados dois acessos venosos com catéter flexível, sendo o primeiro retrógrado em veia antecubital para coleta de sangue e a segunda no antebraço, próximo ao cotovelo, para infusões. A mão onde foi puncionada a veia antecubital permaneceu aquecida em torno de 50ºC em caixa aquecida ou manta térmica elétrica para "arterialização" do sangue venoso. Os catéteres foram mantidos pérvios através da infusão de 1 ml de solução salina após cada coleta. Amostras de sangue foram coletadas nos tempos –20, 0, 30, 60, 90, 120, 150 e 180 min, centrifugadas e os soros foram congelados imediatamente a -30ºC.

Os testes seguiram a técnica proposta por DeFronzo e colaboradores (1979). O exame consiste na infusão contínua de insulina (40 mU/m^2/min), após dose maior com decréscimo exponencial nos primeiros 10 min (*priming*), a fim de atingir hiperinsulinemia em torno de 100 mU/L (600 pmol/L) após a primeira hora. Mantém-se a glicemia em concentração próxima à medida em jejum (variação < 5-10%) através de infusão de glicose a 10% em taxa variável. As infusões são reguladas por bombas eletrônicas de infusão contínua. O sangue venoso é coletado a cada 5 min para determinar a glicemia em aparelho analisador de glicose YSI 2700 Biochemistry Analyzer (Yellow Springs Inc., Yellow Springs, OH, USA); em função dessas medidas o

observador ajusta a infusão de glicose. Cada exame tem duração prevista de 5h, sendo 1h de período basal, 1h para atingir o equilíbrio, 2h para avaliação do estado de equilíbrio (*steady state)* e 1h para observação do paciente após término da infusão insulínica. Após o período experimental, uma refeição é oferecida à participante do estudo.

O índice de SI é a utilização de glicose (*glucose disposal*) calculada a partir da taxa de infusão de glicose exógena (GIR, *glucose infusion rate*) durante o período do *clamp* e corrigida pelas modificações da glicemia (considerando-se o volume de distribuição corporal da glicose de 250ml/kg de peso corporal).

Os valores de utilização da glicose são ajustados para o peso corporal total (GIR, medida pela unidade umol/min/kg) ou, preferencialmente, pela massa magra (valor de M, medida por umol/min/kg_{MM}, onde kg_{MM} = quilograma de massa magra). Os períodos considerados devem ser de 30 a 60 min, após a primeira hora, nos quais se mantenha um estado de equilíbrio (variação de GIR menor que 5 a 10%). Os tempos mais utilizados são 80 a 120 min e 120 a 180 min. Em estados patológicos relacionados à RI normalmente há atraso no incremento de GIR; por isso, prefere-se o intervalo entre 120 e 180 min ($GIR_{120\text{-}180\ min}$, $M_{120\text{-}180\ min}$) ou 150 e 180 min ($GIR_{150\text{-}180\ min}$, $M_{150\text{-}180\ min}$).

O estado de equilíbrio utilizado neste estudo foi 120 a 180 min, no qual obteve-se o índice $M_{120\text{-}180\ min}$, doravante chamado simplesmente M ou valor de M. $GIR_{120\text{-}180\ min}$, doravante chamado simplesmente GIR, também foi apresentado. Foram calculados também índices derivados de M ajustados respectivamente para a glicemia ou para a insulinemia no estado de equilíbrio do teste: MCRg [*glucose metabolic clearance rate*, ou taxa de depuração metabólica da glicose, calculada por M/(glicemia média no estado de equilíbrio)] e M/I [M/(insulinemia média no estado de equilíbrio)].

3.5.2. *Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance index* (HOMA-IR)

A SI também foi estimada pelo marcador indireto HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance index*), calculado a partir da glicemia e insulinemia de jejum pelo programa HOMA Calculator v2.2.2 (Oxford Centre for Diabetes, www). Foram utilizadas as dosagens de glicemia e insulinemia de jejum do *clamp*.

3.6. PARÂMETROS BIOQUÍMICOS E HEMATOLÓGICOS

Em T0 e T1 foram feitos exames bioquímicos e hematológicos de rotina no seguimento de pacientes submetidos a cirurgia bariátrica e amostras de soro foram congeladas a -30ºC para posterior análise de outras variáveis.

Os exames de rotina para o ambulatório foram feitos por métodos padronizados pelo Laboratório Central do Hospital das Clínicas - UNICAMP: colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicérides, ácido úrico; AST, ALT, GGT; fibrinogênio; leucograma; hemoglobina A1c (HbA1c) [(cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) - valor referência normal < 6%]. A primeira dosagem pós-operatória de HbA1c foi feita três meses PO em vez de T1.

As demais dosagens foram feitas no Laboratório de Investigação em Metabolismo e Diabetes (LIMED/GASTROCENTRO/UNICAMP):

- Insulina: kit comercial ELISA (Bayer Corp., Tarrytown, NY, EUA);
- Peptídeo C: kit comercial de eletroquimioluminescência (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, EUA);
- PCR, adiponectina, leptina, resistina, TNF-α, IL-6, MCP-1: kit comercial ELISA (R&D Systems Inc., Minneapolis, MN, EUA).
- Visfatina: kit comercial ELISA (Phoenix Pharmaceuticals Inc. Belmont, CA, EUA).
- Ácidos graxos livres (AGL): método colorimétrico-enzimático (kit comercial da Wako Chemicals, Richmond, VA).

A razão leptina/massa gordurosa (Lep/MG) foi calculada (GREENBERG & BOOZER, 1999).

3.7. ULTRASSONOGRAFIA DA GORDURA ABDOMINAL

Foram realizadas medidas ultrassonográficas da espessura da gordura intra-abdominal (TAV) e subcutânea abdominal (TAS) em T0 e T1. As medidas foram feitas em triplicata, por um único observador (médico radiologista experiente na técnica), cego para o grupo ao qual pertencia cada paciente, no Serviço de Radiologia do HC – UNICAMP. Com a paciente em posição supina, ao final de uma expiração tranquila, um transdutor convexo de 3,5 MHz, foi

posicionado na linha xifoumbilical, logo acima da bifurcação da aorta (logo acima da cicatriz umbilical, que ajudou no posicionamento mas não foi utilizada como referência devido à grande variação de sua posição na obesidade grau III e às mudanças corporais após a cirurgia).

As medidas analisadas foram:

- TAV: estimado pela distância (mm) entre a parede posterior do músculo reto abdominal (linha alba) e a parede posterior da aorta.
- TAS: espessura (mm) entre a pele e a parede anterior do músculo reto abdominal.
- Razão TAV/TAS.

Estas medidas mostram boa correlação com tomografia computadorizada e com fatores de risco cardiovascular, enquanto a tomografia tem limitações de custo, de disponibilidade e de peso suportado pelo aparelho (ARMELLINI E COL., 1990; RIBEIRO-FILHO E COL., 2001).

3.8. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram compilados em planilhas eletrônicas e analisados estatisticamente através do programa SPSS v12 (SSPS Inc., Chicago, IL, USA).

As variáveis quantitativas foram comparadas por métodos não-paramétricos: testes Wilcoxon *signed-rank* para comparação dos dados dependentes entre si (pós-operatório *vs* pré-operatório); testes Mann-Whitney para comparações entre dois grupos independentes (CT *vs* OM); e testes Kruskal-Wallis para comparações entre mais de dois grupos independentes (NGT, IGT, DM2). Correlações bivariadas entre as variáveis quantitativas foram avaliadas pelo coeficiente de Pearson; correlações parciais foram obtidas ao controlar estas relações por outras variáveis (por exemplo, o IMC). A dependência entre as variáveis foi avaliada por regressões lineares simples e múltiplas. As correlações lineares e as regressões lineares foram realizadas com os dados de cada tempo de seguimento (T0 e T1).

Os dados foram apresentados como *média (desvio-padrão)*, salvo se indicado de outra forma. As variáveis que representam a variação pós-operatória de cada parâmetro do estudo foram identificadas pelo nome do parâmetro antecedido pela letra *delta* (Δ) (*Δ-nome do parâmetro*). A significância aceita foi $P<0,05$. Uma significância marginal (limítrofe) foi considerada se $0,05<P<0,07$.

4. ARTIGO ACEITO PARA PUBLICAÇÃO

Journal of Clinical Endrocinology and Metabolism

(Abril de 2010)

ACUTE EFFECT OF ROUX-EN-Y GASTRIC BYPASS ON WHOLE-BODY INSULIN SENSITIVITY: A STUDY WITH THE EUGLYCEMIC-HYPERINSULINEMIC CLAMP

Short running title: Effect of RYGBP on Insulin Sensitivity

Marcelo M. O. Lima, MD[1], José C. Pareja, MD, PhD[1,2], Sarah M. Alegre, MD, PhD[3], Sylka R. Geloneze, MD[1], Steven E. Kahn, MB, ChB[4], Brenno D. Astiarraga, BSc(Biol)[1,3], Élinton A. Chaim, MD, PhD[2], Bruno Geloneze, MD, PhD [1].

[1]Laboratory of Investigation on Metabolism and Diabetes (LIMED)/Gastrocentro and Departments of [2]Surgery and [3]Internal Medicine, State University of Campinas (UNICAMP), Campinas, São Paulo, Brazil; [4]Division of Metabolism, Endocrinology and Nutrition, Department of Medicine, VA Puget Sound Health Care System and University of Washington, Seattle, Washington, USA.

Correspondence and reprint requests: Marcelo M. O. Lima, MD, LIMED/Gastrocentro, R. Carlos Chagas, 420, Cidade Universitária, UNICAMP, Campinas (SP), Brazil. 13081-970. Telephone: +55-19-3251-8589. Fax: +55-19-3212-0793. Email: endo.marcelolima@hotmail.com.

The present study was funded by Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), São Paulo, Brazil (Protocol 05/58627-2) and supported in part by funding from the United States Department of Veterans Affairs.

Conflict of interest: the authors disclose no conflict of interest.

This study is registered at clinicaltrials.gov (NCT00545805).

Keywords: bariatric surgery; insulin resistance; gastric bypass; glucose clamp technique; obesity.

Word count: 1733. Number of tables: 2.

Precis: Insulin sensitivity by the euglycemic-hyperinsulinemic clamp did not change within a month after Roux-en-Y gastric bypass despite of an improvement in HOMA-IR.

ABSTRACT

CONTEXT. Insulin resistance ameliorates after bariatric surgery, yet there is still a need for data on the acute effect of Roux-en-Y gastric bypass (RYGBP) on insulin sensitivity. OBJECTIVE. Describe the acute effect of RYGBP on insulin sensitivity, measured by both the euglycemic-hyperinsulinemic clamp and HOMA-IR. DESIGN AND SETTING. Evaluations were conducted before and one month after RYGBP at State University of Campinas (UNICAMP), Brazil. PATIENTS. Nineteen premenopausal women with metabolic syndrome; age 35.3 (6.7) years, body mass index 45.50 (3.74) kg/m^2 [mean (SD)]. Six had mild type 2 diabetes, 7 impaired glucose tolerance and 6 normal glucose tolerance. INTERVENTIONS AND MAIN OUTCOME MEASURES. The volunteers underwent RYGBP either alone or combined with omentectomy. Euglycemic-hyperinsulinemic clamp, Homeostasis Model Assessment insulin resistance index (HOMA-IR), non-esterified fatty acids, leptin, ultra-sensitive C-reactive protein, adiponectin and interleukin-6 were assessed at baseline and 4.5 (0.9) weeks postoperatively. RESULTS. Fasting glucose decreased [99.2 (13.1) to 83.6 (8.1) mg/dL, $P<0.01$] along with a reduction in fasting insulin [30.4 (17.0) to 11.4 (6.3) mU/L, $P<0.01$]. M-value did not improve postoperatively [25.82 (6.30) to 22.02 (6.05) $\mu mol/kg_{FFM}/min$] despite of a decrease in body weight [114.8 (14.5) to 102.3 (14.5) kg, $P<0.001$]. This finding was discordant to the observation of an improvement in HOMA-IR [3.85 (2.10) to 1.42 (0.76), $P<0.01$]. Non-esterified fatty acids increased. Leptin and C-reactive protein decreased. Interleukin-6 and adiponectin remained unchanged. CONCLUSIONS. A month after RYGBP, fasting glucose metabolism improves independent of a change in peripheral insulin sensitivity.

Insulin resistance is related to the degree of obesity and decreases after weight loss (1, 2). Long-term, massive weight loss after bariatric surgery generally promotes a proportional increase in insulin sensitivity (IS) (1). Moreover, the short-term postoperative improvements in IS and metabolic syndrome components, especially glucose tolerance, are greater than expected for the body mass index (BMI) change and have been presumed to be due to caloric restriction and an enhanced incretin effect (1).

The Homeostasis Model Assessment insulin resistance index (HOMA-IR), a surrogate marker of IS, improves within the first month after different bariatric procedures (1, 3). In fact, 50-75% of the long-term improvement in IS observed after bariatric surgery occurs before clinically meaningful weight loss. Studies using the euglycemic-hyperinsulinemic clamp have demonstrated long-term (3 to >24 months) improvements in IS after Roux-en-Y gastric bypass (RYGBP) and bilio-pancreatic diversion (BPD) (4-6). However, few studies have assessed the shorter term effects using the clamp technique following either BPD (7-9) or RYGBP (10).

In a two-year follow-up, our group previously showed a greater enhancement of IS after BPD compared to RYGBP (3). There is also evidence for even more dramatic differences between these two operations in the short term. After BPD, most of the long-term improvement was achieved within 7-10 days, before significant weight loss, in subjects with glucose tolerance ranging from normal to type 2 diabetes (7, 8). In contrast, it has been shown in non-diabetic subjects that HOMA-IR reduction was not accompanied by a change in IS measured using the clamp technique fourteen days after RYGBP (10) or in subjects with glucose tolerance ranging from normal to diabetes using the frequently-sampled intravenous glucose tolerance test one month after RYGBP (11). The authors of these studies hypothesized that hepatic IS (represented by HOMA-IR) improves earlier than peripheral IS (the main aspect of whole-body IS measured by the intravenous glucose tolerance test and clamp) after RYGBP.

RYGBP is the most performed obesity surgery worldwide, yet there is a need for specific data on the short-term effects of this technique on whole-body IS. The present study assessed the acute effects of RYGBP on IS, measured by both the euglycemic-hyperinsulinemic clamp and HOMA-IR, one month postoperatively across a range of glucose tolerance including type 2 diabetes. This work is portion of a randomized trial on the long-term metabolic effects of total greater omentectomy, a potential ancillary procedure to obesity surgery.

SUBJECTS AND METHODS

Nineteen grade III obese [body mass index (BMI) $\geq$ 40 kg/m^2], premenopausal women, age 35.3 (6.7) years [mean (standard deviation)], with the metabolic syndrome based on International Diabetes Federation criteria (12), participated in a prospective trial that had been approved by the Institutional Ethics Review Board at State University of Campinas (UNICAMP). All participants provided written informed consent before participation. They underwent a RYGBP between March, 2006 and February, 2008 and were randomized to simultaneously receive a total greater omentectomy (n=10/19) in order to study its long-term metabolic effects (1 month, 6-8 months and 12-18 months post-surgery).

Subjects were classified by a standard oral glucose tolerance test as normal glucose tolerance (n=6), impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance (n=7) and type 2 diabetes (n=6), of whom three, four and three, respectively were randomized to omentectomy. Four diabetic subjects had been diagnosed within 1-3 years, were not taking any glucose-lowering agent and had a HbA1c <7%.

Evaluations were performed at baseline and 4.5 (0.9) weeks post-surgery for IS, biochemistry, anthropometric measures and body composition, the latter by electric bioimpedance (Biodynamics Corp., Seattle, WA).

To quantify IS, a 180-min euglycemic-hyperinsulinemic clamp (4) was performed. For this, a primed continuous intravenous insulin infusion (40 mU/m^2/min) was administered. Fasting glycemia was maintained (variation less than 5%) by a variable rate glucose infusion and blood glucose determination (glucose oxidase) every 5 min by YSI 2700 Biochemistry Analyzer (Yellow Springs Inc., Yellow Springs, OH). If fasting hyperglycemia was present, it was corrected to a target of 100 mg/dL by the initial intravenous insulin infusion. IS was calculated as the glucose infusion rate (GIR) in the last 60 minutes (steady state), corrected for the glucose distribution space and adjusted to fat-free mass (FFM), resulting in the M-value. Other indexes of IS were calculated from the M-value: glucose metabolic clearance rate (MCRg=M/steady-state glycemia) and M adjusted for steady-state insulin (M/I).

HOMA-IR was calculated using the HOMA Calculator v2.2.2 (13).

Serum samples were analyzed for basal and steady-state insulin (ELISA, Bayer Corp., Tarrytown, NY), as well as basal levels of non-esterified fatty acids (NEFA) (ELISA, Wako Chemicals, Richmond, VA), leptin, ultra-sensitive C-reactive protein (us-CRP), interleukin-6 (IL-6) and adiponectin (ELISA, R&D Systems Inc., Minneapolis, MN).

SPSS v12 (SPSS Inc., Chicago, IL) was used for statistical analysis. Wilcoxon signed-rank tests were used to compare baseline to post-surgery data; Mann-Whitney tests to compare omentectomy subgroups and Kruskal-Wallis tests to compare glucose tolerance subgroups. Pearson correlation coefficient was used to assess bivariate correlations. Data are presented as mean and standard deviation [mean (SD)]. Post-surgery change (Δ) in the variables was calculated as the percent difference from baseline values. Statistical significance was assumed if $P<0.05$.

RESULTS

The anthropometric and metabolic variables at baseline and a month following surgery are presented in Table 1. The subgroups based on omentectomy had similar changes (Δ) in the variables aside from omentectomy being associated with slightly greater weight loss [-12.6 (2.5)% *vs* -9.3 (2.5)%, $P<0.05$]. Thus, we analyzed the pooled data of the whole group of operated subjects.

Both fasting glucose and insulin decreased so that there was a significant reduction in HOMA-IR [-55.0 (30.6) %, $P=0.01$] in all subjects except two, in whom it remained unchanged (one had normal glucose tolerance and the other diabetes). In contrast, IS (M-value) did not improve postoperatively, despite a significant decrease in body weight (Table 1). Adjustments of the M-value for the steady-state insulin (M/I) or steady-state glycemia (MCRg) (Table 1) did not alter the findings, and even increased the spread of the results. There was no relationship between the postoperative change in steady-state insulin and change in M-value. Despite no change in the average M-value, it did improve in four subjects (+27 to +58%), decreased in nine (-19 to -68%) and was considered stable in six (-11 to +7%) based on the intra-subject variability of approximately 10% found in the literature (16).

Table 2 presents the data based on glucose tolerance subgroups. The changes (Δ) in the variables were not different among subgroups with the exception of fasting glucose ($P<0.05$). Type 2 diabetes remitted within the first month post-surgery in all cases based on the fasting glucose and three months post-surgery all had a HbA1c < 6%.

IS (M-value and HOMA-IR) did not correlate with body weight, BMI, fat-free mass, fat mass or percentage of body fat either before or after surgery. Also, the change in IS did not correlate with the change in these variables.

After surgery, NEFA increased, leptin and us-CRP decreased and there was no significant change in IL-6 and adiponectin (Table 1). Leptin was lower in the omentectomy

subgroup both at baseline and post-surgery but the change (Δ) was similar between the subgroups (Table 1). None of these variables correlated with each other or the M-value, HOMA-IR, fasting insulin and glucose, either before or after surgery. Their baseline and post-surgery values and change (Δ) did not correlate with the change in IS.

DISCUSSION

This study represents the first description of the acute effect of RYGBP on whole-body IS using the gold-standard method, the euglycemic-hyperinsulinemic clamp, across a range of glucose tolerance including type 2 diabetes. IS measured by the clamp did not increase within a month after surgery among premenopausal women. This finding was discordant to the observation of an improvement in HOMA-IR. As HOMA represents essentially hepatic IS, while M is more a measure of peripheral IS, this suggests differential effects in the short period following RYGBP and are in keeping with the known differential IS of the liver and peripheral tissues (14).

The reason(s) for our observation of no change in IS with the clamp study is unclear. One possible explanation relates to body composition. Both fat and fat-free mass loss contributed largely to the initial weight reduction and the percentage of body fat remaining was still high. Moreover, obesity indexes did not correlate with IS, indicating that other factors likely determine IS in individuals with such extreme fat mass and with limited post-surgery change.

HOMA-IR mainly reflects the interaction between hepatic glucose output and insulin secretion in the fasting state (15). During the clamp, in the insulin-stimulated state, peripheral tissues account for approximately 90% of glucose disposal, more than half occurring in skeletal muscle (16). Caloric restriction has been proposed as a major contributor to the acute decrease in HOMA-IR (1, 3). Under conditions of negative energy balance, glucose disposal (mostly insulin-independent) exceeds carbohydrate intake, thereby restricting the glucose pool and more specifically hepatic glycogen (17). Peripheral insulin-mediated glucose disposal might eventually decrease due to preferential fatty acid oxidation in skeletal muscles (17).

Selective improvement of hepatic IS regardless of peripheral change after a very-low calorie diet has been demonstrated in studies using the euglycemic-hyperinsulinemic clamp (18). Variability in intramyocellular lipid depletion, in contrast to a more uniform intra-hepatic lipid reduction (18, 19), could account for the divergences observed in the present study. Major lipid malabsorption and intramyocellular lipid depletion are distinct effects of BPD (1, 20), which might enhance IS in skeletal muscle earlier than occurs with RYGBP

The design of our study has some limitations, although none bear on our findings. First, we did not perform radioisotope-labeled glucose clamp studies that can differentiate changes in hepatic versus peripheral IS and studies that assess substrate utilization. Second, we did not include a BDP arm for a direct comparison with RYGBP. Third, we only studied premenopausal women so cannot be sure that our results apply to postmenopausal women and men, although there is no reason to believe that would be the case. Lastly, the small number of subjects within subgroups by glucose tolerance make across-group comparisons unreliable and will require further study.

In summary, our data suggest that RYGBP affects hepatic glucose metabolism earlier than peripheral insulin action, which differs from observations after BPD. These findings underscore that the outcomes of the various bariatric techniques differ and there are likely many that have not yet been identified, some of which could provide insights and new approaches to the treatment of obesity, diabetes and related disorders.

ACKOWLEDGEMENTS

This study was funded by Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Brazil, and supported in part by funding from the United States Department of Veterans Affairs. The authors declare that they have no conflict of interest.

REFERENCES

1. Ferrannini E, Mingrone G. Impact of different bariatric surgical procedures on insulin action and beta-cell function in type 2 diabetes. Diabetes Care 2009;32:514-20.
2. Geloneze B, Tambascia MA, Pareja JC, Repetto EM, Magna LA. The insulin tolerance test in morbidly obese patients undergoing bariatric surgery. Obes Res 2001;9:763-9.
3. Ballantyne GH, Farkas D, Laker S, Wasielewski A. Short-term changes in insulin resistance following weight loss surgery for morbid obesity: laparoscopic adjustable gastric banding versus laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. Obes Surg 2006;16:1189-97.
4. Muscelli E, Mingrone G, Camastra S, Manco M, Pereira JA, Pareja JC, Ferrannini E. Differential effect of weight loss on insulin resistance in surgically treated obese patients. Am J Med 2005;118:51-57.
5. Geloneze B, Pereira JA, Pareja JC, Lima MM, Lazarin MA, Souza IC, Tambascia MA, Chaim E, Muscelli E. Overcoming metabolic syndrome in severe obesity: adiponectin as a marker of insulin sensitivity and HDL-cholesterol improvements after gastric bypass. Arq Bras Endocrinol Metabol 2009;53:293-300.
6. Rosa G, Mingrone G, Manco M, Euthine V, Gniuli D, Calvani R, Calvani M, Favuzzi AM, Castagneto M, Vidal H. Molecular mechanisms of diabetes reversibility after bariatric surgery. Int J Obes (Lond) 2007;31:1429-36.
7. Guidone C, Manco M, Valera-Mora E., Iaconelli A, Gniuli D, Mari A, Nanni G, Castagneto M, Calvani M, Mingrone G. Mechanisms of recovery from type 2 diabetes after malabsorptive bariatric surgery. Diabetes 2006;55:2025-31.
8. Mari A, Manco M, Guidone C, Nanni G, Castagneto M, Mingrone G, Ferrannini E. Restoration of normal glucose tolerance in severely obese patients after bilio-pancreatic diversion: role of insulin sensitivity and beta cell function. Diabetologia 2006;49:2136-43.
9. Salinari S, Bertuzzi A, Asnaghi S, Guidone C, Manco M, Mingrone G. First-phase insulin secretion restoration and differential response to glucose load depending on the route of administration in type 2 diabetic subjects after bariatric surgery. Diabetes Care 2009;32:375-80.
10. Campos GM, Rabl C, Peeva S, Ciovica R, Rao M, Schwarz JM, Havel P, Schambelan M, Mulligan K. Improvement in peripheral glucose uptake after gastric bypass surgery is observed only after substantial weight loss has occurred and correlates with the magnitude of weight lostJ Gastrointest Surg 2010;14:15-23.
11. Lin E, Phillips LS, Ziegler TR, Schmotzer B, Wu K, Gu LH, Khaitan L, Lynch SA, Torres WE, Smith CD, Gletsu-Miller N. Increases in adiponectin predict improved liver, but not peripheral, insulin sensitivity in severely obese women during weight loss. Diabetes 2007;56:735-42.
12. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. Diabet Med 2006;23:469-80.
13. The Oxford Centre for Diabetes. Endocrinology & Metabolism. Diabetes Trial Unit. HOMA Calculator. Available at: http://www.dtu.ox.ac.uk. Acessed June, 2009.
14. Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE. Dose-response characteristics for effects of insulin on production and utilization of glucose in man. Am J Physiol Endocrinol Metab 1981;240:E630-E639.
15. Tripathy D, Almgren P, Tuomi T, Groop L. Contribution of insulin-stimulated glucose uptake and basal hepatic insulin sensitivity to surrogate measures of insulin sensitivity. Diabetes Care 2004;27:2204-10.16.
16. Groop LC, Widén E, Ferrannini E. Insulin resistance and insulin deficiency in the pathogenesis of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: errors of metabolism or of methods? Diabetologia 1993;36:1326-31.

17. Markovic TP, Jenkins AB, Campbell LV, Furler SM, Kraegen EW, Chisholm DJ. The determinants of glycemic responses to diet restriction and weight loss in obesity and NIDDM. Diabetes Care 1998;21:687-94.
18. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Lehrke M, Hendler RE, Shulman GI. Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes. Diabetes 2005;54:603-8.
19. Lara-Castro C, Newcomer BR, Rowell J, Wallace P, Shaughnessy SM, Munoz AJ, Shiflett AM, Rigsby DY, Lawrence JC, Bohning DE, Buchthal S, Garvey WT. Effects of short-term very low-calorie diet on intramyocellular lipid and insulin sensitivity in nondiabetic and type 2 diabetic subjects. Metabolism 2008;57:1-8.
20. Greco AV, Mingrone G, Giancaterini A, Manco M, Morroni M, Cinti S, Granzotto M, Vettor R, Camastra S, Ferrannini E. Insulin resistance in morbid obesity: reversal with intramyocellular fat depletion. Diabetes 2002;51:144-51.

Table 1. Anthropometric and metabolic variables at baseline and one month after Roux-en-Y gastric bypass in the whole group or based on omentectomy.

Variables	Whole group (n=19) [mean (SD)]		Omentectomy (n=10) [mean (SD)]		Control (n=9) [mean (SD)]	
	Baseline	Post-surgery	Baseline	Post-surgery	Baseline	Post-surgery
Body weight (kg)	114.8 (14.5)	102.3 (14.5)*	115.0 (14.0)	100.8 (14.5)*	114.6 (15.9)	104.0 (15.1)*
BMI (kg/m^2)	45.5 (3.7)	40.5 (4.2)*	45.0 (4.4)	39.4 (4.7)*	46.1 (3.0)	41.8 (3.2)*
Fat-free mass (kg)	64.1 (7.7)	58.9 (7.3)*	64.2 (7.1)	58.8 (7.4)*	64.1 (8.7)	59.0 (7.6)*
Fat mass (kg)	50.3 (7.8)	43.4 (7.9)*	50.4 (8.2)	42.0 (7.8)*	50.1 (7.7)	44.9 (8.2)†
Fat mass (%)	43.7 (2.2)	42.3 (2.7)†	43.7 (2.6)	41.5 (2.5)†	43.7 (1.8)	43.0 (2.8)
Fasting glucose (mg/dL)	99.2 (13.1)	83.6 (8.1)*	101.1 (18.0)	83.7 (11.2) ‡	100.3 (13.3)	84.9 (6.5)*
Fasting insulin (mU/L)	30.4 (17.0)	11.4 (6.3)*	26.9 (13.5)	11.6 (7.5)*	34.2 (20.3)	11.3 (5.0)†
HOMA-IR	3.85 (2.10)	1.42 (0.76)*	3.64 (1.93)	1.59 (0.82)*	4.09 (2.48)	1.44 (0.67)*
M (μmol/kg$_{FFM}$/min)	25.8 (6.3)	22.0 (6.1)	28.2 (6.5)	22.4 (8.3)	23.2 (5.3)	22.7 (3.5)
GIR (μmol/kg/min)	16.2 (4.5)	13.7 (5.0)	15.8 (3.7)	12.5 (4.9)	13.0 (3.0)	12.9 (2.2)
MCRg (ml/ kg$_{FFM}$/min)	4.9 (1.4)	4.7 (1.5)	5.5 (3.5)	4.8 (2.5)	4.3 (2.7)	4.7 (3.8)
M/I (μmol/kg$_{FFM}$/min/pmol/L)·10^{-3}	34.0 (15.1)	34.6 (14.0)	34.9 (15.3)	32.7 (13.8)	27.8 (11.1)	32.0 (10.3)
Steady-state glucose (mg/dL)	94.4 (8.8)	84.7 (8.2)†	92.7 (7.8)	82.7 (10.6)†	97.7 (10.1)	86.5 (3.7)†
Steady-state insulin (mU/L)	151.6 (48.7)	121.9 (33.0)†	148.7 (51.9)	119 (39.1)†	154.8 (47.8)	124.8 (27.7)
Adiponectin (ug/mL)	5.22 (3.33)	6.04 (3.64)	6.46 (3.67)	6.12 (3.34)	4.08 (2.68)	6.29 (4.22)
Leptin (ng/mL)§	73.39 (39.00)	40.52 (30.88)*	54.70 (25.9)	28.7 (24.23)†	97.7 (40.3)	54.02 (34.97)‡
Interleukin-6 (pg/mL)	3.10 (2.20)	4.25 (5.72)	2.50 (1.43)	4.63 (7.85)	4.00 (4.16)	4.16 (2.69)
us-CRP (mg/dL)	1.37 (0.67)	0.77 (0.63)*	1.16 (0.63)	0.76 (0.81)	1.64 (0.69)	0.83 (0.42)†
NEFA (mg/dL)	67.96 (25.66)	98.98 (43.43)*	2.54 (0.74)	3.79 (1.50)†	2.00 (0.92)	3.41 (1.61)

Control = Roux-en-Y gastric bypass without omentectomy; SD = standard deviation; M = clamp insulin sensitivity index (GIR adjusted to free-fat mass); GIR = glucose infusion rate per kg of total body weight; MCRg = glucose metabolic clearance rate; M/I = M/(steady-state insulin); us-CRP = ultra-sensitive C-reactive protein; NEFA = non-esterified fatty acids. Wilcoxon test (post-surgery vs baseline):*P<0.01;†P<0.05; ‡ P=0.05. § There was a difference in the leptin values between the subgroups (P<0.05, Mann-Whitney test) both at baseline and post-surgery but not in its change (Δ).

Table 2. Main anthropometric and metabolic variables at baseline and one month after Roux-en-Y gastric bypass based on glucose tolerance category.

Variables	Normal tolerance (n=6) [mean (SD)]		Impaired tolerance (n=7) [mean (SD)]		Type 2 diabetes (n=6) [mean (SD)]	
	Baseline	Post-surgery	Baseline	Post-surgery	Baseline	Post-surgery
Body weight (kg)	113.1 (9.7)	100.3 (11.4)*	119.8 (12.0)	107.3 (10.7)*	110.7 (20.8)	98.5 (20.7)*
Body Mass Index (kg/m^2)	43.6 (3.0)	38.7 (4.0)*	47.7 (4.0)	42.8 (4.1)*	44.9 (3.2)	39.8 (3.8)*
Fasting glucose (mg/dL)	86.2 (4.4)	85.0 (5.2)	100.9 (7.1)	86.8 (8.5)*	115.0 (16.9)	80.7 (12.4)*
Fasting insulin (mU/L)	23.8 (7.7)	12.5 (8.7)*	29.9 (15.2)	12.6 (6.2)*	37.5 (24.3)	8.9 (2.9)*
HOMA-IR	2.89 (1.05)	1.57 (0.99)*	4.25 (2.14)	1.79 (0.70)*	4.36 (2.9)	1.16 (0.34)*
GIR (μmol/kg/min)	16.5 (3.0)	12.7 (5.4)	12.4 (2.9)	11.7 (2.9)	14.8 (4.0)	14.2 (2.0)
M ($\mu mol/kg_{FFM}/min$)	28.9 (5.4)	21.5 (9.1)	22.6 (5.5)	20.8 (4.5)	26.5 (7.3)	25.7 (4.4)
MCRg ($ml/kg_{FFM}/min$)	6.0 (1.3)	4.5 (1.8)*	4.1 (0.8)	4.3 (1.1)	4.8 (1.4)	5.7 (1.3)
M/I ($\mu mol/kg_{FFM}/min/pmol/L)\cdot 10^{-3}$	36.4 (6.1)	28.2 (12.2)*	26.7 (9.3)	32.2 (12.3)	32.4 (21.5)	37.5 (11.0)
Steady-state glucose (mg/dL)	87.4 (6.7)	85.3 (3.3)	98.2 (10.7)	87.7 (7.4)	99.2 (3.5)	79.3 (11.0)*
Steady-state insulin (mU/L)	133.5 (24.7)	134.1 (34.8)	155.3 (57.9)	116.2 (34.6)*	165.3 (57.2)	115.2 (31.2)

SD = standard deviation; M = clamp insulin sensitivity index (GIR adjusted for free-fat mass); GIR = glucose infusion rate per kg of total body weight; MCRg = glucose metabolic clearance rate; M/I = M/(steady-state insulin). Wilcoxon test (post-surgery vs baseline): *P<0.05.

5. RESULTADOS

5.1. EVOLUÇÃO CLÍNICA DAS VOLUNTÁRIAS

O intervalo para a avaliação um mês pós-cirurgia (PO) foi de 4,5 (0,9) semanas.

As principais características das voluntárias no início do estudo estão na Tabela 1. As voluntárias foram classificadas em função do TOTG em tolerância normal à glicose [n=3 (OM); n=4 (CT)], intolerância à glicose (todas também com a glicemia de jejum alterada) [n=4 (OM); n=3 (CT)] e DM2 [n=3 (OM); n=3 (CT)]. Entre as pacientes com DM2, 4 tinham diagnóstico prévio (entre 1 e 3 anos) e 2 tiveram o diagnóstico pelo TOTG durante a triagem do estudo; a intensidade da doença era leve em todas – tinham HbA1c < 7% e não usavam qualquer tipo de medicação antidiabética. Houve remissão de DM2 em todos os casos, com base na normalização da glicemia dentro do primeiro mês PO e na normalização de HbA1c (<6%) a partir de três meses PO. A HAS era de leve intensidade em todas as pacientes com esse diagnóstico e a PA normalizou nestas, dentro do primeiro mês PO (Tabela 2). O uso de anti-hipertensivos foi suspenso logo após a cirurgia em todos os casos. Os outros componentes relacionados à SMet serão discutido nas seções seguintes.

Durante a cirurgia, foi realizada biópsia hepática de rotina, que determinou o diagnóstico anatomopatológico de esteatose hepática em todas as pacientes conforme a Tabela 1. Os casos de esteato-hepatite eram relacionados à obesidade e à SMet, por exclusão de etiologia viral ou alcoólica. Não se fez uma avaliação anatomopatológica pós-cirurgia.

Não houve complicações maiores relacionadas à cirurgia. As pacientes receberam dieta líquida nos primeiros 10 dias PO, pastosa nos 20 dias seguintes e em seguida reintroduziram-se os alimentos sólidos.

Tabela 1 – Características pré-operatórias das voluntárias submetidas a cirurgia e comparação entre os grupos com e sem omentectomia.

	CT (n = 10) Mediana (mínimo – máximo) ou n	OM (n = 10) Mediana (mínimo – máximo) ou n
Idade (anos)	35,8 (27,2 - 43,4)	35,9 (23,55 - 43,4)
Altura (cm)	157 (148 - 173)	160 (149 - 171)
Peso (kg)	111,5 (94 – 150)	116,2 (97,5 – 141,5)
IMC (kg/m2)	46,8 (41,7 – 50,1)	43,2 (40,66 – 53,2)
Excesso de peso (kg)	52,5 (37,8 – 75,2)	49,3 (39,7 – 71,4)
Massa adiposa (kg)	49.4 (40,5 – 66.0)	49.8 (41.3 – 67.4)
Omento (g)	-	500 (340 – 710)
Omento (% peso total)	-	0,44 (0,28 – 0,54)
Omento (% gordura total)	-	0,98 (0,68 – 1,25)
Glicemia de jejum (mg/dL)	99,63 (81,50 – 122,00)	96,33 (83,50 – 141,33)
Glicemia de 2h (TOTG) (mg/dL)	158,00 (73,00 – 256,00)	166,50 (81,00 – 250,00)
NGT/IGT/DM2 (n)	4/3/3	3/4/3
Hipertrigliceridemia (n)	4/10	3/10
Baixo HDL-colesterol (n)	8/10	6/10
Hipertensão arterial (n)	8/10	10/10
Número de critérios de SMet = 3 (n)	5/10	4/10
Número de critérios de SMet = 4 (n)	2/10	6/10
Número de critérios de SMet = 5 (n)	3/10	0
Esteatose hepática (n)	10/10	10/10
Esteato-hepatite (n)	6/10	6/10
Uso de anti-hipertensivos (n)	7/10	7/10
Beta-bloqueador (n)	3/10	2/10
IECA/BRA (n)	3/10	7/10
Diurético tiazídico (n)	5/10	2/10
Bloqueador de canal de cálcio (n)	0	1/10
História familiar (1° grau) de DM2	4/10*	7/10

CT = grupo-controle. OM = grupo omentectomizado. TOGT = teste oral de tolerância à glicose. NGT = Tolerância normal à glicose / IGT = intolerância à glicose (associada a glicemia de jejum alterada) / DM2 = diabetes melito tipo 2. SMet = síndrome metabólica. IECA = inibidor da enzima conversora de angiotensinogênio. BRA = bloqueador do receptor de angiotensina. *História indisponível em um dos casos.

Tabela 2 – Evolução da pressão arterial sistêmica e frequência cardíaca nas voluntárias submetidas a cirurgia e comparação entre os grupos com ou sem omentectomia.

	T0 (pré-cirurgia) - média (DP)			T1 (1 mês PO) - média (DP)		
	CT (n = 10)	OM (n = 10)	Conjunto (n = 20)	CT (n = 10)	OM (n = 10)	Conjunto (n = 20)
PAS (mm Hg)	131,9 (15,3)	146,3 (19,4)	139,1 (18,6)	123,5 (15,3)	127,3 (15,2)	125,4 (15,0)§
PAD (mm Hg)	87,8 (11,6)	100,1 (13,0) [a]	94,0 (13,6)	85,3 (12,3)	86,7 (13,0)	86,0 (12,3)
PAM (mm Hg)	102,5 (11,5)	115,5 (14,6)†	109,0 (14,4)	98,0 (13,0)	100,2 (13,2)	99,1 (12,8) ‖
FC (bpm)	77,0 (8,0)	78,9 (8,8)	78,0 (8,2)	73,2 (12,3)	80,0 (14,0)	76,6 (13,3)

PO = pós-operatório. DP = desvio-padrão. CT = grupo-controle. OM = grupo omentectomizado. PAS = pressão arterial sistólica. PAD = pressão arterial diastólica. PAM = pressão arterial média. FC = frequência cardíaca. Teste Mann-Whitney (OM vs CT): † P<0,05. Teste Wilcoxon (vs pré-operatório): § P<0,01; ‖ P<0,05; a P=0,05.

5.2. MEDIDAS DA ADIPOSIDADE E DE SUA DISTRIBUIÇÃO CORPORAL

As Tabelas 3 e 4 apresentam, respectivametne, as medidas da adiposidade e as medidas ultrassonográficas da espessura da gordura abdominal, subcutânea (TAS) e intra-abdominal (TAV).

O grupo OM teve maior redução de peso, de excesso de peso corporal (EP) e de IMC em T1 (1 mês PO), porém não houve diferença significativa nos valores absolutos em T1. A diferença na evolução da massa corporal entre os grupos é atribuída à maior redução de MG total no grupo OM (P<0,01); não houve diferença na evolução da MM entre os grupos. Não houve diferenças significativas na evolução das circunferências corporais entre os grupos.

O grupo OM tinha menor espessura de TAS em T0. Não houve diferença relacionada à omentectomia no seguimento pós-operatório. Em T1, houve redução de TAV em ambos os grupos e TAS ficou estável, de maneira que a razão TAV/TAS se reduziu em T1.

Tabela 3 – Evolução das medidas de adiposidade e de sua distribuição nas voluntárias submetidas a cirurgia e comparação entre os grupos com ou sem omentectomia.

	T0 (pré-cirurgia) - média (DP)			T1 (1 mês PO) - média (DP)		
	CT (n = 10)	OM (n = 10)	Conjunto (n = 20)	CT (n = 10)	OM (n = 10)	Conjunto (n = 20)
Peso (kg)	114,9 (15,0)	115,0 (14,0)	114,9 (14,1)	104,0 (15,1)	100,8 (14,5)	102,3 (14,5) §
Δ- Peso (%)	-	-	-	-9,3 (2,5)	-12,6 (2,5) †	-11,0 (2,9)
IMC (kg/m2)	46,3 (2,9)	45,0 (4,4)	45,7 (3,7)	41,8 (3,2)	39,4 (4,7)	40,5 (4,2) §
Δ-IMC (kg/m2)	-	-	-	-4,3 (1,1)	-5,6 (0,8) †	-5,0 (1,1)
EP (kg)	53,0 (10,2)	51,0 (11,3)	52,0 (10,5)	41,9 (10,4)	36,8 (12,0)	39,2 (11,3) §
Δ-EP (%)	-	-	-	-20,7 (6,1)	-29,3 (8,4) †	-25,3 (8,4)
MG (kg)	50,6 (7,5)	50,4 (8,2)	50,5 (7,6)	44,9 (8,2)	42,0 (7,8)	43,4 (7,9) §
Δ-MG (%)	-	-		-10,6 (5,0)	-16,8 (4,0) †	-13,9 (5,4)
MM (kg)	64,0 (8,2)	64,2 (7,1)	64,1 (7,5)	59,0 (7,6)	58,8 (7,4)	58,9 (7,3) §
Δ-MM (%)				-7,8 (3,0)	-8,5 (3,7)	-8,2 (3,3)
% gordura	43,9 (1,9)	43,7 (2,6)	43,8 (2,2)	43,0 (2,8)	41,5 (2,5)	42,3 (2,7) ||
Cintura (cm)	123,5 (8,9)	119,0 (8,2)	121,3 (8,6)	115,2 (10,2)	108,8 (8,5)	112,0 (9,7) §
Cintura/altura	0,79 (0,04)	0,75 (0,07)	0,77 (0,06)	0,73 (0,05)	0,68 (0,07)	0,71 (0,07) §
Quadril (cm)	130,7 (9,8)	130,7 (11,1)	130,7 (10,2)	124,7 (10,4)	124,1 (11,8)	124,4 (10,8) §
Pescoço (cm)	42,0 (2,5)	40,7 (1,9)	41,3 (2,2)	39,9 (2,7)	38,3 (1,8)	39,1 (2,4) §
Coxa (cm)	71,7 (5,8)	70,8 (7,3)	71,2 (6,4)	67,4 (5,9)	66,3 (7,8)	66,8 (6,8) §
Cintura/quadril	0,95 (0,07)	0,92 (0,10)	0,93 (0,09)	0,93 (0,07)	0,88 (0,09)	0,91 (0,08) ||
Cintura/coxa	1,73 (0,14)	1,70 (0,22)	1,72 (0,18)	1,72 (0,18)	1,66 (0,23)	1,69 (0,21)
Pescoço/coxa	0,59 (0,04)	0,58 (0,07)	0,58 (0,06)	0,59 (0,05)	0,58 (0,07)	0,59 (0,06)

PO = pós-operatório. DP = desvio-padrão. CT = grupo-controle. OM = grupo omentectomizado. Teste Mann-Whitney (OM vs CT): † P<0,05. Teste Wilcoxon (vs pré-cirurgia): § P<0,01; || P<0,05.

Tabela 4 – Evolução das medidas ultrassonográficas da espessura da gordura abdominal nas voluntárias submetidas a cirurgia e comparação entre os grupos com ou sem omentectomia.

	T0 (pré-cirurgia) - média (DP)			T1 (1 mês PO) - média (DP)		
	CT (n = 10)	OM (n = 10)	Conjunto (n = 20)	CT (n = 10)**	OM (n = 10)	Conjunto (n = 20)
TAS (mm)	43,6 (11,7)	44,0 (9,8)	43,8 (10,5)	41,5 (8,7)	44,5 (11,0)	42,9(9,7)
TAV (mm)	99,6 (18,7)	84,9 (24,8) †	92,2 (22,7)	78,5 (16,7)	70,0 (22,6)	74,5 (19,5) §
TAV/TAS	2,4 (0,8)	2,1 (1,0)	2,3 (0,9)	2,0 (0,9)	1,7 (0,7)	1,9 (0,8) §

PO = pós-operatório. DP = desvio-padrão. CT = grupo-controle. OM = grupo omentectomizado. TAS = tecido adiposo subcutâneo. TAV = tecido adiposo visceral. Teste Mann-Whitney (OM *vs* CT): † $P<0,05$. Teste Wilcoxon (*vs* pré-cirurgia): § $P<0,01$.

5.3. SI (*CLAMP* E HOMA-IR) E OUTRAS VARIÁVEIS RELACIONADAS À GLICOSE

Os resultados sobre a SI medida pelo *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico e pelo HOMA-IR e outras variáveis relacionadas à glicose estão na Tabelas 5.

Houve redução nos valores de jejum de glicemia, da insulina e do peptídeo C em T1 e uma redução da HbA1c no terceiro mês PO (primeira análise pós-cirurgia). Não houve diferença relacionada à omentectomia. A mudança nas variáveis também não foi diferente entre os subgrupos segundo a tolerância à glicose, exceto pela mudança na glicemia ($P<0,05$).

5.3.1. *Clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico

Uma das voluntárias do grupo CT atrasou a realização do *clamp* em T1 e os dados deste teste não foram incluídos na análise deste tempo.

Em T1, não houve alteração na média dos índices de SI do *clamp*, independente da omentectomia. Os ajustes para a insulinemia ou para a glicemia no estado de equilíbrio do teste resultaram na mesma observação e ainda uma maior dispersão dos dados. Não houve correlação entre a mudança no valor de M e a mudança da insulinemia no estado de equilíbrio. Os indivíduos tiveram evoluções muito diferentes entre si: houve melhora (+27 a +58%) em 4 indivíduos (3 = CT e 1 = CT) e piora (-19 a -68%) em 9 (6 = CT e 3 = CT) (FIG. 5.1). Não houve diferença na evolução da SI em relação à classificação de tolerância à glicose.

5.3.2. HOMA-IR

Houve melhora (redução de 55%) do HOMA-IR em T1. A redução foi observada em todas as voluntárias, exceto duas (uma com NGT e outra com DM2), nas quais o HOMA-IR não se alterou significativamente.

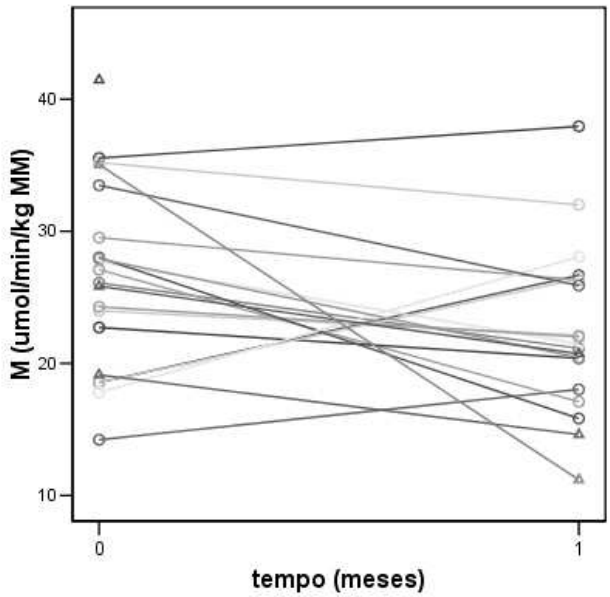


Figura 5.1 – Evolução individual o índice de SI do *clamp* (valor de M): pré-cirurgia (0) e um mês pós-cirurgia. Uma voluntária não realizou o teste após a cirurgia.

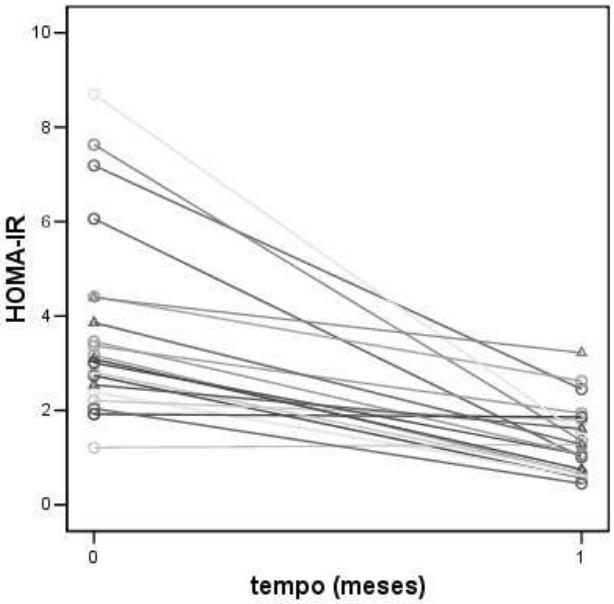


Figura 5.2 – Evolução individual do HOMA-IR: pré-cirurgia (0) e um mês pós-cirurgia. Uma voluntária não realizou o teste após a cirurgia.

Tabela 5 – Evolução da sensibilidade à insulina (medida pelo *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico ou por HOMA-IR) e de outras variáveis relacionadas à glicose, nas voluntárias submetidas a cirurgia e comparação entre os grupos com ou sem omentectomia.

	T0 (pré-cirurgia) - média (DP)			T1 (1 mês PO) - média (DP)		
	CT (n = 10)	OM (n = 10)	Conjunto (n = 20)	CT (n = 9*)	OM (n = 10)	Conjunto (n = 19*)
M (umol/min/kg_{MM})	25,0 (7,6)	28,2 (6,5)	26,6 (7,1)	22,7 (3,5)	22,4 (8,3)	22,6 (6,3)
Δ- M (%)	-	-	-	3,2 (31,2)	-18,1 (29,8)	-8,0 (31,6)
GIR (umol/min/kg)	13,9 (4,0)	15,8 (3,7)	14,8 (3,9)	12,9 (2,2)	12,5 (4,9)	12,7(3,7)
Δ- GIR (%)	-	-	-	5,0 (32,2)	-16,0 (32,4)	-5,5 (33,1)
M/I (μmol/min/kg_{MM}/ pmol/L)x10^{-3}	32,3 (17,5)	34,9 (15,3)	33,6 (16,1)	32,0 (10,3)	33,7 (13,8)	32,3 (11,8)
Δ- M/I (%)	-	-	-	48,1 (100,0)	10,3 (50,9)	29,2 (79,3)
MCRg	4,7 (1,5)	5,5 (1,4)	5,1 (1,5)	4,7 (0,8)	4,8 (2,0)	4,7 (1,5)
Δ- MCRg (%)	-	-	-	18,2 (43,4)	-8,8 (39,8)	4,7 (42,7)
Glicemia no estado de equilíbrio (mg/dL)**	97,1 (9,7)	92,7 (7,8)	94,9 (8,9)	86,5 (3,7)	82,7 (10,6)	84,6 (8,0)‖
Insulinemia no estado de equilíbrio (mU/L)**	148,9 (48,8)	148,7 (51,9)	148,8 (49,0)	124,8 (27,7)	119 (39,1)	121,9 (33,0) ‖
Insulinemia incremental (mU/L)	110,4 (28,7)	118,1 (43,8)	114,3	111,7 (26,0)	105,3 (33,0)	108,5 (29,0)
Glicemia de jejum (mg/dL)	99,6 (12,7)	101,1 (18,0)	100,3 (15,2)	84,9 (6,5)	83,7 (11,2)	84,3 (9,0)§
Insulinemia de jejum (mU/L)	33,3 (19,4)	26,9 (13,5)	30,1 (16,6)	11,3 (5,0)	11,6 (7,5)	11,4 (6,3) §
HOMA-IR	4,2 (2,3)	3,4 (1,8)	3,8 (2,0)	1,3 (0,6)	1,4 (0,9)	1,4 (0,8) §
Δ- HOMA-IR	-	-	-	-60,7 (27,6)	-52,7 (30,7)	-56,7 (28,7)
Peptídeo C (ng/dL)	4,2 (2,5)	3,4 (2,2)	3,8 (2,3)	2,3 (1,0)	2,2 (1,2)	2,2 (1,1) §
HbA1c (%)***	6,1 (0,6)	6,1 (1,0)	6,1 (0,8)	5,6 (0,4)	5,3 (0,3)	5,4 (0,4) §

PO = pós-operatório. DP = desvio-padrão. CT = grupo-controle. OM = grupo omentectomizado. Insulinemia incremental = insulinemia no estado de equilíbrio do *clamp*, subtraída do nível de jejum). *Uma voluntária no grupo CT não tem dados de T1. **Estado de equilíbrio = período do *clamp* entre 120 e 180 min. ***A HbA1c pós-cirurgia foi dosada nas 20 voluntárias três meses PO em vez de T1. Teste Wilcoxon (*vs* pré-operatório): § P<0,01; ‖ P<0,05.

5.4. PERFIL LIPÍDICO

A Tabela 6 apresenta a evolução do perfil lipídico. Não houve diferença na evolução em relação à omentectomia. No conjunto dos grupos, o valor dos AGL aumentou em T1. Os valores de colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol e triglicérides tiveram redução em T1.

Tabela 6 – Evolução do perfil lipídico nas voluntárias submetidas a cirurgia e comparação entre os grupos com ou sem omentectomia.

	T0 (pré-cirurgia) - média (DP)			T1 (1 mês PO) - média (DP)		
	CT (n = 10)	OM (n = 10)	Conjunto (n = 20)	CT (n = 10)	OM (n = 10)	Conjunto (n = 20)
Colesterol total (mg/dL)	176,0 (14,5)	188,6 (36,8)	182,3 (28,0)	137,7 (15,4)	141,8 (24,0)	139,8 (19,8)§
HDL-colesterol (mg/dL)	48,0 (21,4)	41,9 (6,2)	45,0(15,6)	34,2 (7,1)	33,8 (4,7)	34,0 (5,8)§
LDL-colesterol (mg/dL)	103,3 (17,3)	132,2 (56,9)	118,5 (44,4)	80,4 (19,0)	83,3 (25,0)	81,8 (21,7)§
Triglicérides (mg/dL)	132,4 (51,6)	127,8 (30,9)	130,0 (40,8)	99,4 (31,1)	123,3 (31,4)	112,0 (32,7)
AGL (mmol/L)	2,27 (1,1)	2,5 (0,7)	2,4 (0,9)	3,2 (1,6)	3,8 (1,5)	3,5 (1,5)§

PO = pós-operatório. DP = desvio-padrão. CT = grupo-controle. OM = grupo omentectomizado. Teste Wilcoxon (*vs* pré-operatório): § $P<0,01$.

5.5. COMPONENTES NÃO-TRADICIONAIS DA SÍNDROME METABÓLICA

A evolução do ácido úrico, do fibrinogênio e das enzimas hepáticas (AST, ALT e GGT) encontra-se na Tabela 7. A omentectomia não influenciou os resultados. O valor do ácido úrico aumentou em T1. O fibrinogênio e GGT não tiveram alteração. AST e ALT aumentaram em T1.

Tabela 7 – Evolução de alguns componentes não-tradicionais da síndrome metabólica nas voluntárias submetidas a cirurgia e comparação entre os grupos com ou sem omentectomia.

	T0 (pré-cirurgia) - média (DP)			T1 (1 mês PO) - média (DP)		
	CT (n = 10)	OM (n = 10)	Conjunto (n = 20)	CT (n = 10)**	OM (n = 10)	Conjunto (n = 20)
Ácido úrico (mg/dL)	6,1 (1,0)	5,3 (0,7) †	5,7 (0,9)	6,5 (1,5)	6,7 (1,4)	6,6 (1,5) §
Fibrinogênio (mg/dL)	332,3 (25,4)	337,7 (46,0)	341,3 (40,7)	362,4 (72,2)	311,7 (49,4)	343,4 (66,1)
AST (UI/ml)	30,8 (26,0)	16,6 (3,0) †	23,7 (19,4)	33,7 (22,6)	28,6 (11,0)	31,2 (17,5) §
ALT (UI/ml)	24,8 (10,1)	18,9 (5,2)	21,9 (8,4)	35,8 (23,6)	30,5 (15,3)	33,3 (19,5) §
GGT (UI/ml)	45,4 (18,1)	30,3 (17,9) †	37,9 (19,2)	39,8 (19,6)	29,7 (16,4)	34,8 (18,4)

PO = pós-operatório. DP = desvio-padrão. CT = grupo-controle. OM = grupo omentectomizado. AST = aspartato aminotransferase. ALT = alanina aminotransferase. GGT = gama-glutamiltransferase. Teste Mann-Whitney (OM *vs* CT): † $P<0,05$. Teste Wilcoxon (*vs* pré-operatório): § $P<0,01$.

5.6. ADIPOCINAS E MARCADORES INFLAMATÓRIOS

A evolução das adipocinas e dos marcadores inflamatórios está na Tabela 8. A evolução não teve influência da omentectomia.

A contagem de leucócitos e a PCR reduziram-se em T1. A IL-6, a MCP-1, a adiponectina e a visfatina não se alteraram em T1. TNF-α e resistina aumentaram em T1. A leptina e Lep/MG reduziram-se em T1. A leptina pré-cirurgia foi significativamente menor no grupo OM e manteve-se menor em T1 neste grupo, sem diferença em Δ-leptina. A diferença de Lep/MG entre os grupos não teve significância estatística.

Tabela 10 – Evolução dos marcadores inflamatórios e adipocinas nas voluntárias submetidas a cirurgia e comparação entre os grupos com ou sem omentectomia.

	T0 (pré-cirurgia) - média (DP)			T1 (1 mês PO) - média (DP)		
	CT (n = 10)	OM (n = 10)	Conjunto (n = 20)	CT (n = 10)	OM (n = 10)	Conjunto (n = 20)
PCR (mg/dL)	1,57 (0,69)	1,16 (0,63)	1,37 (0,67)	0,78 (0,43)	0,76 (0,81)	0,77 (0,63)§
Leptina (ng/mL)	92,08 (41,99)	54,69 (25,90) †	73,39 (39,00)	52,33 (33,40)	28,70 (24,23) †	40,52 (30,88) §
Δ- Leptina (%)	-	-	-	-34,8 (37,5)	-42,9 (44,8)	-38,8 (40,4)
Lep/MG (ng/ml/kg)	1,8 (0,8)	1,1 (0,6)	1,5 (0,8)	1,2 (0,7)	0,7 (0,5)	0,9 (0,7) §
Adiponectina (ug/ml)	3,98 (2,55)	6,46 (3,67)	5,22 (3,33)	5,98 (4,11)	6,12 (3,34)	6,05 (3,64)
Visfatina (ng/ml)	20,55 (10,35)	19,71 (9,25)	20,11 (1,47)	20,39 (6,27)	22,45 (4,63)	21,4 (5,45)
Resistina (ng/ml)	0,17 (0,05)	0,16 (0,04)	0,16 (0,04)	0,19 (0,07)	0,22 (0,05)	0,20 (0,06)§
IL-6 (pg/ml)	4,18 (2,70)	2,88 (1,30)	3,53 (2,17)	3,88 (2,69)	4,63 (7,85)	4,26 (5,72)
TNF-α (pg/ml)	3,90 (2,11)	2,76 (1,27)	3,39 (1,83)	7,11 (5,27)	4,35 (2,45)	5,81 (4,31)§
MCP-1 (pg/ml)	312,41 (224,70)	304,40 (179,13)	308,41 (197,82)	242,63 (209,16)	234,14 (95,96)	238,39 (158,44)
Leucócitos (x10^3/ml)	8,48 (2,22)	8,34 (1,60)	8,41 (1,88)	6,03 (1,65)	6,32 (2,39)	6,18 (2,00)§

PO = pós-operatório. DP = desvio-padrão. CT = grupo-controle. OM = grupo omentectomizado. PCR = proteína C-reativa ultrassensível. IL-6 = interleucina-6. TNF-α = fator-α de necrose tumoral. MCP-1 = proteína-1 quimiotática de monócitos. Teste Mann-Whitney (OM *vs* CT): † $P<0,05$. Teste Wilcoxon (*vs* pré-operatório): § $P<0,01$.

5.7.CORRELAÇÕES DA ADIPOSIDADE COM AS VARIÁVEIS CLÍNICO-METABÓLICAS

Nesta subseção estão apresentadas as correlações lineares da adiposidade com as variáveis metabólicas (exceto PCR) e as correlações lineares que podem explicar a evolução da adiposidade. As correlações da adiposidade com M, HOMA-IR e PCR estão nas subseções seguintes.

IMC não se correlacionou com as adipocinas e marcadores inflamatórios em T0 e T1. Δ-peso correlacionou-se com Δ-resistina em T1 (R=-0,47, $P<0,05$). Δ-leptina não se correlacionou com Δ-peso em T1, mas sim com Δ-EP (R=0,47, $P<0,05$).

Δ-peso correlacionou-se com o IMC pré-cirurgia em T1 (R=0,52, $P<0,05$).

5.7.1. Fatores preditivos da adiposidade

Numa análise de regressão linear múltipla para a variável independente IMC em T1 com as variáveis dependentes IMC pré-cirurgia e omentectomia, o modelo com IMC pré-cirurgia teve poder preditivo de 89% (β=0,95, $P<0,01$) e o modelo com IMC pré-cirurgia e omentectomia teve poder preditivo de 92% (respectivamente: β=0,92, $P<0,01$; β=-0,18, P=0,01; R=0,95).

Para determinar os fatores preditivos de Δ-peso em T1, foram testados IMC pré-cirurgia e omentectomia por regressão linear múltipla. A omentectomia teve poder preditivo de 28% sobre Δ-peso (β=-0,57, P=0,01) e o modelo com omentectomia e IMC pré-cirurgia, 45% (respectivamente, β=0,50, P=0,01; β=-0,45, P=0,02; R=0,72, $P<0,01$).

A omentectomia não teve poder preditivo sobre as circunferências corporais (e índices derivados) ou sobre TAS, TAV e TAV/TAS. De maneira semelhante ao observado para IMC, as variáveis preditivas foram seus respectivos valores pré-cirurgia.

5.8. CORRELAÇÕES DO ÍNDICE DE SI DO *CLAMP* (M) COM AS VARIÁVEIS CLÍNICO-METABÓLICAS

M não se correlacionou com quaisquer variáveis clínico-metabólicas em T0 ou T1. Δ-M não se correlacionou com a variação de qualquer variável clínico-metabólica em T1. Δ-M correlacionou-se com o M pré-cirurgia (R=-0,68, $P<0,01$). A omentectomia foi descartada.

5.8.1. Fatores preditivos de M e de sua variação

Na análise dos fatores preditivos do M por regressão linear, não se identificaram fatores em T0 e T1. Por regressão linear, o M pré-cirurgia teve poder preditivo sobre Δ-M de 37% em T1 (β=-0,64, $P<0,01$). Ao testar as outras variáveis independentes sem entrar o M pré-cirurgia, não se encontrou fator preditivo.

5.9.CORRELAÇÕES DO HOMA-IR COM AS VARIÁVEIS CLÍNICO-METABÓLICAS

HOMA-IR foi transformado logaritmicamente para a análise de relações lineares. HOMA-IR não se correlacionou com quaisquer variáveis clínico-metabólicas em T0 ou T1. Δ-HOMA-IR não se correlacionou com quaisquer variáveis clínico-metabólicas em T1. Δ-HOMA-IR correlacionou-se com o HOMA-IR pré-cirurgia (R=-0,48, *P*=0,04).

5.9.1. Fatores preditivos de HOMA-IR e de sua variação

Na análise dos fatores preditivos do HOMA-IR por regressão linear, não se identificaram fatores em T0 e T1. HOMA-IR pré-cirurgia teve influência de 26% em T1 (β=-0,55, *P*=0,02); ao retirar HOMA-IR pré-cirurgia da análise, não se encontrou fator preditivo em T1. A omentectomia foi descartada.

5.10. CORRELAÇÕES ENTRE O ÍNDICE DE SI DO *CLAMP* (M) E HOMA-IR

M correlacionou-se com HOMA-IR em T0 (R=-0,49, *P*=0,03) e T1 (R=-0,60, *P*<0,01) (FIG. 5.3). Estas correlações se mantiveram ao controlar por IMC em cada tempo.

Δ-M a princípio não se correlacionou com Δ-HOMA-IR. Foi encontrada uma correlação (R=-0,50, *P*<0,05) ao excluir as duas voluntárias nas quais tanto o valor de M como o HOMA-IR não se alteraram significativamente após a cirurgia. Elas estavam em pontos fora do intervalo de confiança de 95% no gráfico que representa a relação entre aquelas variáveis (FIG. 5.4).

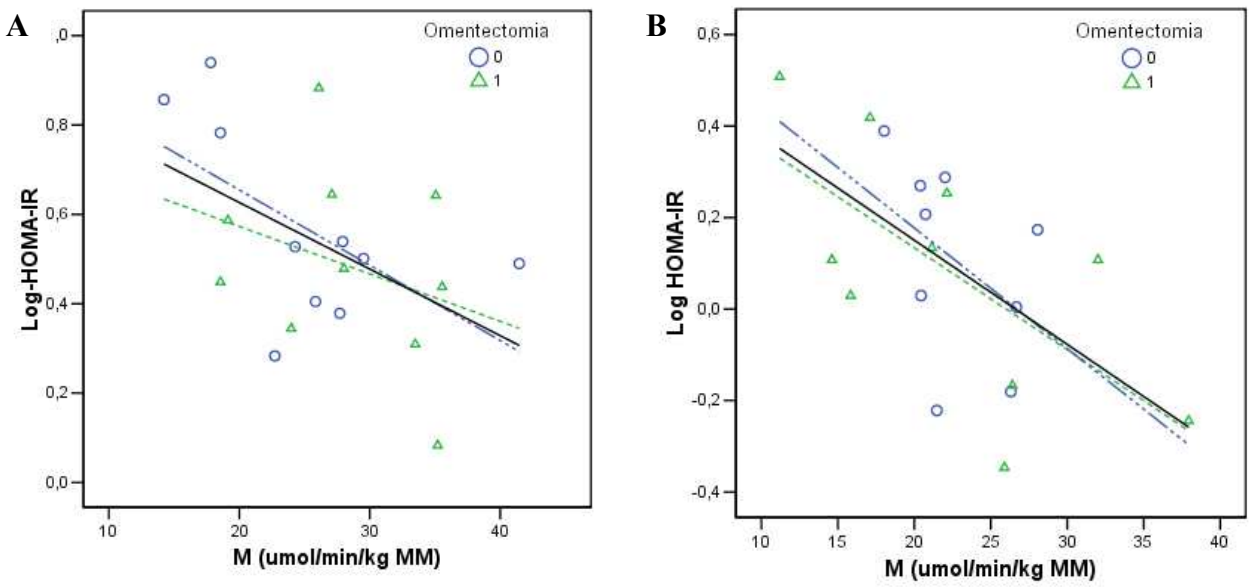


Figura 5.3 – Correlação entre HOMA-IR e o índice de SI do *clamp* (valor de M) antes (A) e um mês pós-cirurgia (B). (---) = OM. (– --- –) = CT. (——) = conjunto dos grupos.

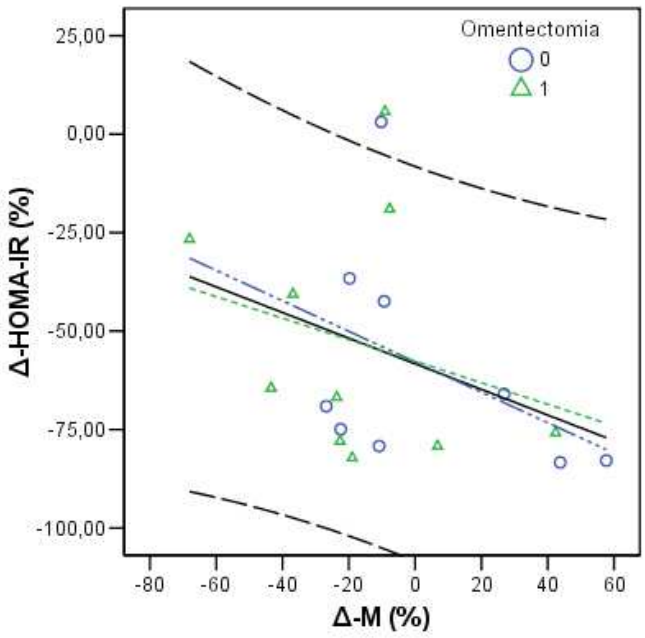


Figura 5.4 – Correlação entre as variações (Δ) do HOMA-IR e do índice de SI do *clamp* (valor de M) um mês pós-cirurgia. (---) = OM. (– --- –) = CT. (——) = conjunto dos grupos. Os tracejados externos simétricos representam o intervalo de confiança de 95%. Notem-se as duas pacientes acima do intervalo, com variações insignificantes tanto do HOMA-IR como do M (veja o texto para discussão).

5.11. CORRELAÇÕES ENTRE AS ADIPOCINAS OU MARCADORES INFLAMATÓRIOS

Com exceção da PCR, as adipocinas ou os marcadores inflamatórios não se correlacionaram entre si.

PCR foi transformado logaritmicamente para a análise de relações lineares. Houve correlação entre PCR e IMC em T1 (R=0,45, P=0,05) mas não em T0. Δ-PCR não se correlacionou com Δ-peso em T1. PCR correlacionou-se com IL-6 em T0 (R=0,51, $P<0,05$) e T1 (R=0,74, $P<0,01$) e leptina em T0 (R=0,48, $P<0,05$). Δ-PCR correlacionou-se com Δ-IL-6 em T1 (R=0,64, $P<0,01$). Não houve correlações com outras variáveis em T0 ou T1.

5.11.1. Fatores preditivos de PCR e de sua variação

Na regressão linear, IL-6 teve influência de 19% sobre a PCR em T0 (β=0,48, P=0,03) e 35% em T1 (β=0,64, P<0,01). Ao incluir PCR pré-cirurgia na análise de T1 o resultado não se alterou. Na análise dos fatores preditivos de Δ-PCR, Δ-IL-6 teve influência de 17% em T1 (β=-0,47, P=0,05).

6. DISCUSSÃO

A SI, medida pelo *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico, não melhorou dentro de um mês após *bypass* gástrico em Y de Roux em mulheres na menacme com obesidade grau III e SMet. A omentectomia não influenciou este resultado apesar de estar associada a maior redução de peso.

Em contraste, o HOMA-IR teve melhora após a cirurgia, em função da redução da glicemia e da insulinemia de jejum. Como o HOMA-IR representa principalmente a SI hepática e o índice do *clamp* (valor de M) mede principalmente a SI periférica, isto sugere que o *bypass* gástrico tem efeitos diferentes sobre cada um destes aspectos da SI. A análise desta nossa observação foi detalhada em um artigo aceito para publicação no *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, em abril de 2010 (Seção 6 desta dissertação).

A razão para esta observação de não-melhora do índice de SI do *clamp* é incerta. Uma possível explicação relaciona-se à composição corporal. Tanto a perda de massa gordurosa como a perda de massa magra contribuíram para a redução de peso e a percentagem de gordura continuou alta. Além disso, os índices de adiposidade não se correlacionaram com a SI, indicando que outros fatores podem determinar a variabilidade da SI em indivíduos com grau extremo de adiposidade, especialmente com uma limitada variação após a cirurgia. Além disso, não houve mudança significativa no perfil das adipocinas, particularmente a adiponectina e a IL-6, cujos níveis circulantes são associados à SI.

Houve melhora dos parâmetros metabólicos ao longo do tempo, inclusive de M a partir de 6 meses PO, em concordância com a literatura (CAMPOS E COL., 2010; MUSCELLI E COL., 2005). Os dados de longo prazo estão além do objetivo desta dissertação e sua análise constitui outro estudo científico.

6.1. DIFERENTES ASPECTOS ENTRE O *CLAMP* E O HOMA-IR NA AVALIAÇÀO DA SI

O HOMA-IR reflete principalmente a interação entre a liberação hepática de glicose e a secreção insulínica no jejum (TRYPATHY E COL., 2004). Durante o estímulo insulínico do *clamp*, os tecidos periféricos respondem por 90% do consumo da glicose, mais da metade do qual ocorre no músculo esquelético (GROOP E COL., 1993).

Em geral, assume-se que a SI hepática e a SI periférica são proporcionais (GROOP E COL., 1993), embora o fígado seja mais sensível que a periferia: a supressão da liberação de glicose ocorre com níveis de insulina que não são máximos para a estimulação da captação de

glicose na periferia (RIZZA E COL., 1981). HOMA-IR e M correlacionam-se em diversos estudos transversais (TRYPATHY E COL., 2004) e correlacionaram-se antes e após a cirurgia bariátrica em nosso estudo. Embora as variações do HOMA-IR e do M tenham se correlacionado, a variação do M teve um largo espectro entre valores positivos e negativos enquanto a variação do HOMA-IR distribuiu-se numa faixa negativa.

O valor de M é considerado a medida de SI "padrão-ouro" pois mensura a quantidade de glicose metabolizada pelos tecidos periféricos durante a estimulação com uma concentração pré-determinada de insulina exógena administrada no indivíduo, com variação intra-individual em torno de 10% (VASQUES E COL., 2008; GROOP E COL., 1993). A qualidade do HOMA-IR como índice de SI é limitada, sujeito a grande variação intra-individual (10-30%) e mais apropriado para estudos populacionais como substitutivo do índice do *clamp*; sua aplicação no estudo da cirurgia bariátrica é justificável pelo efeito pronunciado que esta tem sobre este índice.

6.2. EFEITOS ESPECÍFICOS DO *BYPASS* GÁSTRICO NA SI HEPÁTICA E NA SI PERIFÉRICA

O HOMA-IR melhora agudamente após cirurgias bariátricas (uma redução de mais de 50%, correspondente à quase totalidade do efeito no longo prazo), independente do grau de perda de peso ou da técnica cirúrgica, desde aquelas essencialmente restritivas àquelas principalmente malabsortivas (FERRANNINI & MINGRONE, 2009; BALLANTYNE E COL., 2006). A restrição calórica parece ser o principal fator para a redução do HOMA-IR.

Sob condições de balanço energético negativo, o consumo de glicose (independente da insulina em maior proporção) excede o consumo de carboidratos, o que restringe a reserva de glicose e mais especificamente o glicogênio hepático. (MARKOVIC E COL., 1998). O consumo periférico estimulado pela insulina, por outro lado, pode eventualmente reduzir-se devido à oxidação preferencial de AGL no músculo esquelético (MARKOVIC E COL., 1998). No estado catabólico do pós-operatório precoce da cirurgia bariátrica há uma elevação aguda dos AGL circulantes, como se observou neste estudo, favorecendo a captação deste substrato energético pelo músculo esquelético.

Uma melhora seletiva da SI hepática, sem mudança na SI periférica, foi demonstrada em estudos com *clamp* após dietas muito hipocalóricas em seres humanos (PETERSEN E COL., 2005). Uma redução da gordura intra-hepática ocorre de modo bastante constante, enquanto a depleção da gordura intramiocelular é bastante variável entre os indivíduos (PETERSEN E COL.,

2005; LARA-CASTRO E COL., 2008). Esta pode ser uma explicação para as divergências entre os resultados do HOMA-IR e do *clamp* em nosso estudo.

Um dos efeitos metabólicos mais marcantes das cirurgias bariátricas é a modulação dos hormônios gastrointestinais, especialmente o aumento da secreção do GLP-1. Não há evidência de que estes hormônios atuem significativamente sobre a SI, porém o GLP-1 poderia diminuir a liberação hepática de glicose, um componente essencial do HOMA-IR. O GLP-1 atua diretamente em receptores nos hepatócitos e é capaz reduz seu conteúdo lipídico intracelular através de vias intracelulares comuns à sinalização da insulina (GUPTA E COL., 2010). A liberação hepática de glicose é suprimida e considerada nula durante o estado hiperinsulinêmico do *clamp*, então não seria possível notar qualquer efeito do GLP-1 sobre o fígado neste teste. A hipótese de um papel do GLP-1 na redução do HOMA-IR pós-cirurgia merece duas ressalvas. Primeiro, esta redução é observada após dietas hipocalóricas e cirurgias bariátricas puramente restritivas, em que não há secreção aumentada do GLP-1. Segundo, o HOMA-IR baseia-se na homeostase do jejum enquanto espera-se que o efeito do GLP-1 predomine por sua secreção pós-prandial.

Uma explicação alternativa relaciona-se ao potencial incremento da gliconeogênese intestinal na alça exclusa após o *bypass* gástrico. Este fenômeno foi demonstrado em ratos submetidos a uma exclusão do intestino proximal. Como consequência, esta porção do intestino aumenta o aporte de glicose na veia porta, o que estimula seletivamente o aumento da SI hepática por vias neurais autonômicas (TROY E COL., 2008).

6.3. *BYPASS* GÁSTRICO E DERIVAÇÃO BILIOPANCREÁTICA: EFEITOS DISTINTOS SOBRE A SI

Nosso grupo mostrou previamente um aumento maior e mais precoce da SI (valor de M, do *clamp*) após derivação biliopancreática (DBP) em comparação ao *bypass* gástrico a partir de 3 meses pós-cirurgia, em um seguimento de 2 anos (MUSCELLI E COL., 2005). O valor de M chega a ser igual ou superior ao dos controles de IMC normal, mesmo antes de deixarem de ser considerados obesos (FERRANINI & MINGRONE, 2009; ROSA E COL., 2007; MUSCELLI E COL., 2005). Diferentemente, após o *bypass* gástrico a SI é proporcional à perda de peso (CAMPOS E COL., 2010; FERRANINI & MINGRONE, 2009; MUSCELLI E COL., 2005).

Uma diferença ainda mais dramática é observada no curto prazo. Após DBP, a maior parte da melhora da SI de longo prazo (próximo de 100% de aumento) é atingida dentro de 7-10 dias após a cirurgia, antes que haja perda significativa de peso, em pacientes com tolerância glicose variando de normal ao DM2 (GUIDONE E COL., 2006; MARI E COL., 2006). Há dois estudos publicados sobre o efeito agudo do *bypass* gástrico sobre a SI cujos resultados contrastam com os da DBP. A redução do HOMA-IR não se acompanhou de uma mudança de SI medida pelo *clamp* duas semanas após o *bypass* gástrico em pacientes não-diabéticos e o resultado foi semelhante ao obtido por dieta hipocalórica em um grupo-controle não-operado e com perda de peso equivalente (CAMPOS E COL., 2010). No outro estudo, um mês após a cirurgia, também houve melhora do HOMA-IR mas não da SI estimada pelo modelo mínimo do teste de tolerância à glicose intravenosa (IVGTT) em pacientes com tolerância glicose variando de normal ao DM2. Os autores destes dois trabalhos sugeriram a hipótese de que a SI hepática (representada pelo HOMA-IR) melhora mais precocemente do que a SI periférica (o principal aspecto da SI corporal total medida pelo IVGTT e pelo *clamp*).

A grande malabsorção de lipídeos e a depleção da gordura intramiocelular são efeitos característicos da DBP (FERRANINI & MINGRONE, 2009; GRECO E COL., 2002), aos quais se poderia atribuir hipoteticamente a melhora da SI periférica mais precoce se comparada ao *bypass* gástrico. O conteúdo intramiocelular de lipídeos é uma reserva de energia muito dinâmica (LARA-CASTRO E COL., 2008) e é suscetível a depleção após uma restrição calórica intensa – ou potencializada por uma malabsorção. Há evidência de redução deste conteúdo tão cedo quanto um mês após DBP (ADAMI E COL., 2005).

Como discutido anteriormente, observou-se uma elevação aguda dos AGL circulantes após o *bypass* gástrico em nosso estudo, e isso contribuiria para um consumo periférico (muscular) preferencial de AGL, em detrimento da captação de glicose – portanto, prevenindo um aumento da SI medida pelo *clamp*. Poderia-se formular a hipótese de que este fenômeno não ocorreria ou seria atenuado após DBP, devido à menor absorção intestinal de lipídeos, e assim permitiria o aumento do consumo periférico de glicose no *clamp*, observado após este tipo de cirurgia. No entanto, a elevação de AGL circulantes ocorre após qualquer cirurgia bariátrica devido ao catabolismo da gordura corporal e independe de alterações na absorção intestinal.

A exclusão intestinal própria da cirurgia bariátrica afeta a circulação entero-hepática dos ácidos biliares, aumentando sua reabsorção. O aumento da concentração sérica de ácidos biliares totais e de suas subfrações foi demonstrado após *bypass* gástrico (PATTI E COL., 2009), com possíveis efeitos positivos para o controle do metabolismo da glicemia e dos lipídeos. A

maior área intestinal exclusa na DBP poderia permitir uma reabsorção ainda maior desses ácidos, com um efeito ainda mais favorável, mas não há estudos com esta técnica bariátrica para confirmar esta teoria.

A exclusão do intestino proximal foi proposta como uma explicação para a remissão do DM2 após as cirurgias bariátricas com derivação digestiva (FERRANINI & MINGRONE, 2009; GELONEZE E COL., 2009). Segundo esta teoria, a exclusão diminuiria a expressão de alguma(s) substância(s) desconhecida(s) naquela região intestinal, que tem efeito inibidor sobre a célula β pancreática. Uma extrapolação da teoria é a proposição de que algo equivalente seria responsável pela reversão precoce da resistência à insulina após a DBP (GUIDONE E COL., 2006). Dentro desta proposição, esperaria-se uma melhora da SI semelhante após o *bypass* gástrico, o que não ocorre. Se a exclusão mais extensa do intestino proximal, encontrada na DBP, representaria uma vantagem é uma questão que requer mais investigações. Uma hipótese ligando a SI ao *intestino distal* é plausível: o maior aporte de nutrientes não-digeridos para o íleo modularia a sua sinalização hormonal ou neural resultando na intensificação da SI, através de vias além do conhecido eixo enteroinsular. Se isso for possível, a DBP teria vantagem sobre o *bypass* gástrico, pois na primeira o bolo alimentar vai diretamente para um segmento mais distal do intestino (o íleo, em vez do jejuno) e depois para um canal alimentar comum mais curto.

6.4. EFEITOS METABÓLICOS DA OMENTECTOMIA

A cirurgia bariátrica por si produz uma melhora da SI proporcional ao emagrecimento em médio e longo prazo (FERRANNI & MINGRONE, 2009). Um potencial efeito da omentectomia poderia ser mais perceptível no curto prazo, com mínima perda de peso. De fato, o *bypass* gástrico não produziu melhora do valor de M após um mês da cirurgia, apesar de uma redução de peso significativa; mesmo assim, não se observou qualquer efeito da omentectomia. É possível que tal efeito ocorra em longo prazo. No estudo de Thorne (2005), a melhora da SI e da homeostase da glicose foi potencializada no grupo omentectomizado a partir de 6 meses (primeira avaliação pós-cirurgia daquele estudo). Entretanto, os resultados foram confundidos por uma maior perda de peso naquele grupo – que culminou, ao fim de 2 anos, em uma diferença clinicamente significativa de 9 kg – mesmo que não estatisticamente significativa.

Os níveis maiores de leptina encontrados no grupo controle (CT) antes da cirurgia poderiam indicar a presença de resistência à leptina mais intensa em alguns de seus integrantes, o

que influenciaria negativamente a redução de peso. Entretanto, a diferença não foi significativa entre os grupos quando a leptina foi ajustada para a massa gordurosa (Lep/MG). Além disso, a redução da leptina foi semelhante nos dois grupos e não se relacionou à variação da adiposidade ou da SI.

Apesar da diferença na redução da massa gordurosa, as medidas ultrassonográficas da gordura abdominal foram semelhantes entre os grupos. Uma depleção de gordura visceral ocorre rapidamente após o *bypass* gástrico por si e a ultrassonografia não foi sensível o suficiente para discernir uma redução súbita de gordura intra-abdominal após a omentectomia.

6.5. LIMITAÇÕES

Em relação à omentectomia, o modelo experimental associado à cirurgia bariátrica tem limitações. A gordura visceral dos indivíduos estudados raramente ultrapassa 1% da massa de gordura corporal e a repercussão metabólica da adiposidade periférica pode prevalecer. A restrição calórica, as alterações da atividade endócrina e autonômica do sistema digestivo e o emagrecimento podem se sobrepor aos possíveis efeito da omentectomia. Além disso, a omentectomia poderia ter efeitos diversos para diferentes populações, em função do gênero, da idade, da tolerância à glicose, do grau de obesidade e da proporção de gordura visceral em relação à massa gordurosa total.

Em relação aos efeitos precoces do *bypass* gástrico sobre a SI, o delineamento do estudo tem algumas limitações, embora nenhuma delas interfira em nossas observações. Primeiro, a técnica de *clamp* utilizada não teve glicose marcada com radioisótopos, que servem para diferenciar a SI hepática da SI periférica, e não fizemos estudos do consumo de substratos (por exemplo, a calorimetria indireta). Segundo, não houve um braço do estudo com a técnica de DBP para comparação com o *bypass* gástrico. Terceiro, o estudo envolveu somente mulheres em menacme e os resultados podem não se aplicar a homens ou mulheres pós-menopausa, embora não haja motivo para acreditar que este seja o caso. Por último, a comparação entre os subgrupos de tolerância à glicose pode não ser precisa devido ao número pequeno de voluntárias em cada um deles e requererá mais estudos.

7. CONCLUSÃO

A omentectomia, combinada ao *bypass* gástrico em Y de Roux, não provou efeito sobre a SI no curto prazo (um mês após a cirurgia), apesar de estar associada a maior redução da adiposidade neste estudo. A evolução no longo prazo, apesar da maior interferência do efeito da cirurgia bariátrica em si, pode trazer outras respostas sobre o papel do tecido adiposo visceral na SI e as disfunções metabólicas associadas.

Nossos dados sugerem que o *bypass* gástrico atua favoravelmente no metabolismo hepático da glicose mais precocemente do que na ação periférica da insulina, o que difere das observações relatadas para a DBP. Isto ressalta o fato de que as várias técnicas de cirurgia bariátrica produzem desfechos diferentes, muitos dos quais não estão esclarecidos, que podem conduzir a novas visões e abordagens no tratamento da obesidade, do diabetes e das doenças relacionadas.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adami GF, Parodi RC, Papadia F, Marinari G, Camerini G, Corvisieri R, Scopinaro N. Magnetic resonance spectroscopy facilitates assessment of intramyocellular lipid changes: a preliminary short-term study following biliopancreatic diversion. Obes Surg 2005;15:1233-7.
2. Agca B, Paksoy M, Polat E. Influence of omentectomy on peritoneal defense mechanisms in an experimental model of intra-abdominal infection. Eur Surg Res 2003;35:35-40.
3. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabet Med 1998;15:539-53.
4. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. Diabet Med 2006;23:469-80.
5. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation 2009;120:1640-5.
6. Atzmon G, Yang XM, Muzumdar R et al. Differential gene expression between visceral and subcutaneous fat depots. Horm Metab Res 2002;34:622-8.
7. Ballantyne GH, Gumbs A, Modlin IM. Changes in insulin resistance following bariatric surgery and the adipoinsular axis: role of the adipocytokines, leptin, adiponectin and resistin. Obes Surg 2005;15:692-9.
8. Ballantyne GH, Farkas D, Laker S, Wasielewski A. Short-term changes in insulin resistance following weight loss surgery for morbid obesity: laparoscopic adjustable gastric banding versus laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. Obes Surg 2006;16:1189-97.
9. Baratta M. Leptin – from a signal of adiposity to a hormone mediator in peripheral tissues. Med Sci Monit 2002;8:RA282-92.
10. Barzilai N, Banerjee S, Hawkins M, Chen W, Rossetti L. Caloric restriction reverses hepatic insulin resistance in aging rats by decreasing visceral fat. J Clin Invest 1998;101:1353–1361.
11. Barzilai N, Hawkins M, Massilon D, Vuguin P, Rossetti L: Leptin selectively decreases visceral adiposity and enhances peripheral and hepatic insulin action. J Clin Invest 1997; 100:3105–3110.
12. Barzilai N, She L, Liu BQ et al. Surgical removal of visceral fat reverses hepatic insulin resistance. Diabetes 1999;48:94-8.
13. Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM et al. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. N Engl J Med 2003;349:941-8.
14. Bays H, Mandarino L, DeFronzo RA. Role of adipocyte, free fatty acids, and ectopic fat in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: peroxisomal proliferator-activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:463-78.
15. Beck-Nielsen H. General characteristics of the insulin resistance syndrome: prevalence and heritability. European Group for the study of Insulin Resistance (EGIR). Drugs 1999;58 Suppl 1:7-10; discussion 75-82.
16. Ben-Noun L, Laor A. RelationshiP of neck circumference to cardiovascular risk factors. Obes Res 2003;11:226-31.
17. Berndt J, Klöting N, Kralisch S et al. Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans. Diabetes 2005;54:2911-6.

18. Birgel M, Gottschiling-Zeller H, Rohrig K, Hauner H. Role of cytokines in the regulation of plasminogen activator inhibitor-1 expression and secretion in newly differentiated subcutaneous human adipocytes. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;20:1682-7.
19. Björntorp P. Abdominal obesity and the development of noninsulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes Metab Rev 1988;4:615-22.
20. Bloomgarden ZT. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) consensus conference on the insulin resistance syndrome: 25-26 August 2002, Washington, DC. Diabetes Care 2003;26:1297-303.
21. Bonora E, Mogheti P, Zancanaro C et al. Estimates of in vivo insulin action in man: comparison of insulin tolerance tests with euglycemic and hyperglycemic glucose clamp studies. J Clin Endocrinol Metab 1989;68:374-8.
22. Boorsma W, Snijder MB, Nijpels G et al. Body composition, insulin sensitivity, and cardiovascular disease profile in healthy Europeans. Obesity (Silver Spring) 2008;16:2696-701.
23. Borg CM, le Roux CW, Ghatei MA, Bloom SR, Patel AG. Biliopancreatic diversion in rats is associated with intestinal hypertrophy and with increased GLP-1, GLP-2 and PYY levels. Obes Surg 2007;17:1193-8.
24. Botella-Carretero JI, Luque-Ramírez M, Alvarez-Blasco F, Peromingo R, San Millán JL, Escobar-Morreale HF. The increase in serum visfatin after bariatric surgery in morbidly obese women is modulated by weight loss, waist circumference,and presence or absence of diabetes before surgery. Obes Surg 2008;18:1000-6.
25. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, et al. Bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. JAMA 2004;292:1724-37.
26. Bujalska IJ, Kumar S, Stewart PM. Does central obesity reflect "Cushing's disease of the omentum"? Lancet 1997;349:1210-3.
27. Campos GM, Rabl C, Peeva S, Ciovica R, Rao M, Schwarz JM, Havel P, Schambelan M, Mulligan K. Improvement in peripheral glucose uptake after gastric bypass surgery is observed only after substantial weight loss has occurred and correlates with the magnitude of weight lost. J Gastrointest Surg 2010;14:15-23.
28. Capella RF, Capella JF, Mafdec H, Nath P. Ver4ical bandeD gastroplasty-gastric bypass: preliminary report. Obes Surg 1999;11:389-95.
29. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL et al. Intra-abdominAl fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. DiabeTes 2004;53:2087-94.
30. Cazes L, Deitel M, Levine RH. EffeCt of Abdominal Lipectomy on Lipid Profile, Glucose Handling and Blood Pressure in Patients with Truncal Obesity. Obes Surg 1996;6:159-166.
31. Clements RH, Gonzalez□QH, Long CI et al. Hormonal changes after Roux-en Y Gastric bypass for morbid obesity and the control of type-II diabetes mellitus. Am Surg 2004;70:1-4; discussion 4-5.
32. Csendes A, MaluEnda F, Burgos AM. A prospective randomized study comparing patients with morbid obesity submitted to laparotomic gastric bypass with or without omentectomy. Obes Surg 2009;19:490.
33. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. N Engl J Med. 2002;346:1623-30.
34. Cummings DE, Foster-Schubert KE, Carlson MJ, Shannon MH, Overduin J. Possible hormonal mechanisms mediating the effects of bariatric surgery, In: Pitombo C, Jones KB, Higa KD, Pareja JC (eds.). Obesity Surgery: Principles and Practice. New York: McGraw-Hill; 2008. pp. 137-147.

35. Després JP, Nadeau A, TUemblay A et al. Role of dEep abdominal fat in the association between „egional adipose tissue distribution afd glu□ose tolerance in obese women. Diabetes 1989; 38:304–309
36. Deutsch V, Adar R, Mozes M& Angiography of the greater omentum. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 1971□113:174)80.
37. Devaraj S, Singh U, Jialal I. The evolving role of C-reactive protein in atherothrombosis. Clin Chem 2009;55:229-38.
38. Doucet E, St-Pierre S, Alméras N, Mauriège P, Després JP, Richard D, Bouchard C, Tremblay A; Quebec Family Study. Fasting insulin levels influence plasma leptin levels independently from the contribution of adiposity: evidence from both a cross-sectional and an intervention study. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85:4231-7.
39. Drucker DJ. Biological actions and therapeutic potential of the glucagon-like peptides. Gastroenterology 2002;122:531-44.
40. Elahi D, Nagulesparan M, Hershcopf RJ, Muller DC, Tobin JD, Blix PM, et al. Feedback inhibition of insulin secretion by insulin: relation to the hyperinsulinemia of obesity. N Engl J Med 1982, 306:1196-202.
41. Einstein FH, Atzmon G, Yang XM et al. Differential responses of visceral and subcutaneous fat depots to nutrients. Diabetes 2005;54:672-8.
42. Endo Y, Ohta M, Hirashita T, Eguchi H, Kai S, Kitano S. Additional effect of visceral fat resection in an obese rat model of gastric banding. Obes Surg 2009;19:777-82.
43. Evans JM. Omentectomy, visceral fat, and insulin resistance. Obesity (Silver Spring) 2009;17:1979.
44. Evrard S, Hoeltzel A, Aprahamian M et al. Implication of cholecystokinin in pancreatic adaptation after biliopancreatic bypass in the rat. Digestion 1994;55:208-13.
45. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285:2486-2497.
46. Ferrannini E, Mingrone G. Impact of different bariatric surgical procedures on insulin action and beta-cell function in type 2 diabetes. Diabetes Care 2009;32:514-20.
47. Fobi MAL, Lee H, Flemming AW. The surgical technique of the banded gastric bypass. J Obes Weight Regul 1989;8:99-102.
48. Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, Scherer PE, Klein S. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. Diabetes 2007;56:1010-3.
49. Foschi D, Corsi F, Pisoni L et AL. Plasma cholecystokinin levels after vertical banded gastroplasty: effects of an acidified meal. Obes Surg 2004;14:644-7.
50. Frayn KN. Visceral fat and insulin resistance – causative or correlative? Br J Nutr. 2000;83 Suppl 1:S71-7.
51. Freedland ES. Role of a critical visceral adipose tissue threshold (CVATT) in metabolic syndrome: implications for controlling dietary carbohydrates: a review. Nutr Metab (Lond) 2004;1:12.
52. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. Nature 1998;22:763-70.
53. Fujioka S, Matsuzawa Y, Tokunaga K et al. Improvement of glucose and lipid metabolism associated with selective reduction of intra-abdominal visceral fat in premenopausal women with visceral fat obesity. Int J Obes 1991;15:853-9.
54. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. Science 2005;21;307:426-30.
55. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M et al. Retraction. Science 2007;26;318:565.

56. Gabriely I, Ma XH, Yang XM et al. Removal of visceral fat prevents insulin resistance and glucose intolerance of aging: an adipokine-mediated process? Diabetes 2002;51:2951-8.
57. García-Fuentes E, García-Almeida JM, García-Arnés J et al. Plasma visfatin concentrations in severely obese subjects are increased after intestinal bypass. Obesity (Silver Spring)2007;15:2391-5.
58. Gardner ED, Gardner E, Gray et al. Anatomy: A Regional Study of Human Structure. Saunders, 1963.
59. Gavrilova O, Marcus-Samuels B, Graham D et al. Surgical implantation of adipose tissue reverses diabetes in lipoatrophic mice. J Clin Invest 2000;105:271-8.
60. Geloneze B, Tambascia MA, Pareja JC, Repetto EM, Magna LA, Pereira SG. Serum leptin levels after bariatric surgery across a range of glucose tolerance from normal to diabetes. Obes Surg 2001;11:693-8.
61. Geloneze B, Pereira J, Pareja JC, Souza A, Tambascia MA, Muscelli E. Circulating concentrations of adiponectin increase in parallel with enhancement of insulin sensitivity during weight loss in humans. Diabetes 2002;52:(Suppl 1):A393.
62. Geloneze B, Tambascia MA, Pilla VF, Geloneze SR, Repetto EM, Pareja JC. Ghrelin: a gut-brain hormone: effect of gastric bypass surgery. Obes Surg 2003;13:17-22.
63. Geloneze B, Geloneze SR, Fiori C et al. Surgery for nonobese type 2 diabetic patients: an interventional study with duodenal-jejunal exclusion. Obes Surg 2009;19:1077-83.
64. Giese SY, Bulan EJ, Commons GW et al. Improvements in cardiovascular risk profile with large-volume liposuction: a pilot study. Plast Reconstr Surg 2001;108:510-9; discussion 520-1.
65. Giugliano G, Nicoletti G, Grella et al. Effect of liposuction on insulin resistance and vascular inflammatory markers in obese women. Br J Plast Surg 2004;57:190-4.
66. Gletsu-Miller N, Hansen JM, Jones DP et al. Loss of total and visceral adipose tissue mass predicts decreases in oxidative stress after weight-loss surgery. Obesity 2008;17, 439–446.
67. Gonzalez-Ortiz M, Robles-Cervantes JA, Cardenas-Camarena L et al. The effects of surgically removing subcutaneous fat on the metabolic profile and insulin sensitivity in obese women after large-volume liposuction treatment. Horm Metab Res 2002;34:446-9.
68. Greco AV, Mingrone G, Giancaterini A et al. Insulin resistance in morbid obesity: reversal with intramyocellular fat depletion. Diabetes 2002;51:144-51.
69. Greenberg JA, Boozer CN. The leptin-fat ratio is constant, and leptin may be part of two feedback mechanisms for maintaining the body fat set point in non-obese male Fischer 344 rats. Horm Metab Res 1999;31:525-32.
70. Groop LC, Widén E, Ferrannini E. Insulin resistance and insulin deficiency in the pathogenesis of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: errors of metabolism or of methods? Diabetologia 1993;36:1326-31.
71. Guidone C, Manco M, Valera-Mora E et al. Mechanisms of recovery from type 2 diabetes after malabsorptive bariatric surgery. Diabetes 2006;55:2025-31.
72. Guldstrand M, Backman L, Adamson U, Lins PE, Ahrén B. Lowering of circulating insulin and leptin is closely associated following weight reduction after vertical banded gastroplasty in obese women. Diabetes Obes Metab 1999;1:53-5.
73. Gupta NA, Mells J, Dunham RM et al. Glucagon-like peptide-1 receptor is present on human hepatocytes and has a direct role in decreasing hepatic steatosis in vitro by modulating elements of the insulin signaling pathway. Hepatology 2010;51:1584-92.
74. Haider DG, Schindler K, Schaller G, Prager G, Wolzt M, Ludvik B. Increased plasma visfatin concentrations in morbidly obese subjects are reduced after gastric banding. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:1578-81.

75. Hansen E, Hajri T, Abumrad NN.Is all fat the same? The role of fat in the pathogenesis of the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. Surgery 2006;139:711-6.
76. Heap AJ, Cummings DE. A novel weight-reducing operation: lateral subtotal gastrectomy with silastic ring plus small bowel reduction with omentectomy. Obes Surg 2008;18:819-28.
77. Heding LG, Rasmussen SM. Human C-peptide in normal and diabetic subjects. Diabetologia 1975;11:201-6.
78. Irwin N, Flatt PR. Evidence for beneficial effects of compromised gastric inhibitory polypeptide action in obesity-related diabetes and possible therapeutic implications. Diabetologia 2009;52:1724-31.
79. Jakobsen MU, Berentzen T, Sørensen TI, Overvad K. Abdominal obesity and fatty liver. Epidemiol Rev 2007;29:77-87.
80. Jensen MD. Is visceral fat involved in the pathogenesis of the metabolic syndrome? Human model. Obesity (Silver Spring) 2006;14 Suppl 1:20S-24S.
81. Karason K, Wikstrand J, Sjostrom L, Wendelhag I. Weight loss and progression of early atherosclerosis in the carotid artery: a four-year controlled study of obese subjects. Int J Obes Relat Metab Disord 1999;23:948-56.
82. Katz A, Nambi SS, Mather K et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:2402-10.
83. Kim S, Moustaid-Moussa N. Secretory, endocrine and autocrine/paracrine function of the adipocyte. J Nutr 2000;130:3110S-3115S.
84. Kim YW, Kim JY & Lee SK. Surgical removal of visceral fat decreases plasma free fatty acid and increases insulin sensitivity on liver and peripheral tissue in monosodium glutamate (MSG)-obese rats. J Korean Med Sci 1999;14:539–545.
85. Kissebah AH & Krakower GR. Regional adiposity and morbidity. Physiol Rev 1994;74:761–811.
86. Klein S, Fontana L, Young VL et al. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. N Engl J Med. 2004;350(25):2549-57.
87. Korner J, Inabnet W, Febres G et al. Prospective study of gut hormone and metabolic changes after adjustable gastric banding and Roux-en-Y gastric bypass. Int J Obes (Lond)
88. 2009;33:786-95.
89. Krakoff J, Funahashi T, Stehouwer CDA et al. Inflammatory markers, adiponectin, and risk of type 2 diabetes in the Pima Indian. Diabetes Care 2003;26:1745-51.
90. Krzyzanowska K, Mittermayer F, Krugluger W, Kopp HP, Schernthaner G. Increase in visfatin after weight loss induced by gastroplastic surgery. Obesity (Silver Spring) 2006;14:1886-9.
91. Laferrère B, Teixeira J, McGinty J et al. Effect of Weight Loss by Gastric Bypass Surgery Versus Hypocaloric Diet on Glucose and Incretin Levels in Patients with Type 2 Diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 2479-85.
92. Lapice E, Maione S, Patti L et al. Abdominal adiposity is associated with elevated C-reactive protein independent of BMI in healthy nonobese people. Diabetes Care 2009;32:1734-6.
93. Lara-Castro C, Newcomer BR, Rowell J et al. Effects of short-term very low-calorie diet on intramyocellular lipid and insulin sensitivity in nondiabetic and type 2 diabetic subjects. Metabolism 2008;57:1-8.
94. Lawrance RJ, Loizidou M, Cooper AJ et al. Importance of the omentum in the development of intra-abdominal metastases. Br J Surg 1991;78:117-9.

95. Liebermann-Meffert D. The greater omentum. Anatomy, embryology, and surgical applications. Surg Clin North Am 2000;80:275-93, xii.
96. le Roux CW, Aylwin SJ, Batterham RL et al. Gut hormone profiles following bariatric surgery favor an anorectic state, facilitate weight loss, and improve metabolic parameters. Ann Surg 2006;243:108-14.
97. Leblanc E, Querleu D, Narducci F et al. Surgical staging of early invasive epithelial ovarian tumors. Semin Surg Oncol 2000;19:36-41.
98. Lebovitz HE, Banerji MA. Point: visceral adiposity is causally related to insulin resistance. Diabetes Care 2005;28:2322-5.
99. Lemieux S, Tremblay A, Prud-Homme D et al. Seven-year changes in body fat and visceral adipose tissue in women: associations with indexes of plasma glucose-insulin homeostasis. Diabetes Care 1996;19: 983–991.
100. Lewis M, Webb N, Smith T, Roberts D. Routine omentectomy is not required in children undergoing chronic peritoneal dialysis. Adv Perit Dial 1995;11:293-5.
101. Lima MMO, Pareja JC, Tambascia MA, Repetto EM, Thé C, Geloneze B. Insulin Sensitivity after Gastric Bypass. A 6-Year Prospective Study. In: American Diabetes Association - 65th Scientific Session, 2005, San Diego. Diabetes, 2005. p. A203.
102. Lin E, Phillips LS, Ziegler TR et al. Increases in adiponectin predict improved liver, but not peripheral, insulin sensitivity in severely obese women during weight loss. Diabetes 2007;56:735-42.
103. Linder K, Arner P, Flores-Morales A et al. Differentially expressed genes in visceral or subcutaneous adipose tissue of obese men and women. J Lipid Res 2004;45:148-54.
104. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. Lancet 2002;360:57-8.
105. Liszka TG, Dellon AL, Im M et al. Effect of lipectomy on growth and development of hyperinsulinemia and hyperlipidemia in the Zucker rat. Plast Reconstr Surg 1998;102:1122-7.
106. Lottati M, Kolka CM, Stefanovski D, Kirkman EL, Bergman RN. Greater omentectomy improves insulin sensitivity in nonobese dogs. Obesity (Silver Spring) 2009;17:674-80.
107. Manco M, Fernandez-Real JM, Equitani F et al. Effect of massive weight loss on inflammatory adipocytokines and the innate immune system in morbidly obese women. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:483-90.
108. Mari A, Manco M, Guidone C et al. Restoration of normal glucose tolerance in severely obese patients after bilio-pancreatic diversion: role of insulin sensitivity and beta cell function. Diabetologia 2006;49:2136-43.
109. Markovic TP, Jenkins AB, Campbell LV, Furler SM, Kraegen EW, Chisholm DJ. The determinants of glycemic responses to diet restriction and weight loss in obesity and NIDDM. Diabetes Care 1998;21:687-94.
110. Mavri A, Stegnar M, Sentocnik JT, Videcnik V. Impact of weight reduction on early carotid atherosclerosis in obese premenopausal women. Obes Res 2001;9:511-6.
111. McCulloch DK, Bingley PJ, Colman PG et al. Comparison of bolus and infusion protocols for determining acute insulin response to intravenous glucose in normal humans. The ICARUS Group. Islet Cell Antibody Register User's Study. Diabetes Care 1993;16:911-5.
112. McTerman PG, Fischer FM, Harte AL, Levick PL, Barnett AH, Kumar S. Resistin, central obesity, and type 2 diabetes. Lancet 2002;359:46-7.
113. Michael D. Jensen,1 Michael G. Sarr,2 Daniel A. Dumesic,3 Peter A. Southorn,4 and James A. Levine1 Regional uptake of meal fatty acids in humans. Am J Physiol Endocrinol Metab 203;285: E1282–E1288.

114. Miles JM, Jensen MD. Counterpoint: visceral adiposity is not causally related to insulin resistance. Diabetes Care 2005;28:2326-8.
115. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A et al. Subcutaneous adipose tissue secretes interleukin-6 but not tumor necrosis factor-a in vivo. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:4196–4200.
116. Mohamed-Ali V, Pinkney JH, Coppack SW. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. Int J Obes Relat Metab Disord 1998;22:1145-58.
117. Mueller WH, Wear ML, Hanis CL et al. Which measure of body fat distribution is best for epidemiologic research? Am J Epidemiol 1991;133:858-69.
118. Muscelli E, Mingrone G, Camastra S, Manco M, Pereira JA, Pareja JC, Ferrannini E. Differential effect of weight loss on insulin resistance in surgically treated obese patients. Am J Med 2005;118:51-57.
119. Näslund E, Backman L, Holst JJ, Theodorsson E, Hellström PM. Importance of small bowel peptides for the improved glucose metabolism 20 years after jejunoileal bypass for obesity. Obes Surg 1998;8:253-60.
120. Neary MT, Batterham RL. Gut hormones: implications for the treatment of obesity. Pharmacol Ther 2009;124:44-56.
121. Nicholson ML, Burton PR, Donnelly PK et al. The role of omentectomy in continuous ambulatory peritoneal dialysis. Perit Dial Int 1991;11:330-2.
122. Nielsen S, Guo Z, Johnson CM, Hensrud DD, Jensen MD. Splanchnic lipolysis in human obesity. J Clin Invest 2004;113:1582-8.
123. Paksoy M, Hamzaoglu I, Cubukcu A. The influence of omentectomy on the inflammatory phase of anastomotic healing. Hepatogastroenterology 2001;48:1359-63.
124. Patti ME, Houten SM, Bianco AC et al. Serum bile acids are higher in humans with prior gastric bypass: potential contribution to improved glucose and lipid metabolism. Obesity (Silver Spring) 2009;17:1671-7.
125. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Lehrke M, Hendler RE, Shulman GI. Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes. Diabetes 2005;54:603-8.
126. Pickup JC, Crook MA. Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? Diabetologia 1998;41:1241-8.
127. Pitombo C, Araújo EP, Souza CT, Pareja JC, Geloneze B, Velloso LA. Amelioration of diet-induced diabetes mellitus by removal of visceral fat. J Endocrinol 2006; 191: 699-706.
128. Pou KM, Massaro JM, Hoffmann U et al. Patterns of abdominal fat distribution: the Framingham Heart Study. Diabetes Care 2009;32:481-5.
129. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-Reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes. JAMA 2001;286:327-34.
130. Rasouli N and Kern PA. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. J Clin Endocrinol Metab 2008;93: S64–S73.
131. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988;37:1595-607.
132. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. Lancet 2009;373:1175-82.
133. Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE. Dose-response characteristics for effects of insulin on production and utilization of glucose in man. Am J Physiol Endocrinol Metab 1981;240:E630-E639.
134. Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. Clin Endocrinol (Oxf) 2006;64:355-65.

135. Rosa G, Mingrone G, Manco M et al. Molecular mechanisms of diabetes reversibility after bariatric surgery. Int J Obes (Lond) 2007;31:1429-36.
136. Rubino F, Marescaux J. Effect of duodenal-jejunal exclusion in a non-obese animal model of type 2 diabetes: a new perspective for an old disease. Ann Surg. 2004 Jan; 239 (1):1-11
137. Rubino F, Gagner M, Gentileschi P et al. The early effect of the Roux-en-Y gastric bypass on hormones involved in body weight regulation and glucose metabolism. Ann Surg 2004;240:236-42.
138. Salinari S, Bertuzzi A, Asnaghi S, Guidone C, Manco M, Mingrone G. First-phase insulin secretion restoration and differential response to glucose load depending on the route of administration in type 2 diabetic subjects after bariatric surgery. Diabetes Care 2009;32:375-80.
139. Santoro S, Milleo FQ, Malzoni CE et al. Enterohormonal changes after digestive adaptation: five-year results of a surgical proposal to treat obesity and associated diseases. Obes Surg 2008;18:17-26.
140. Schernthaner GH, Kopp HP, Kriwanek S et al. Effect of massive weight loss induced by bariatric surgery on serum levels of interleukin-18 and monocyte-chemoattractant-protein-1 in morbid obesity. Obes Surg 2006;16:709-15.
141. Shen W, Wang Z, Punyanita M et al. Adipose tissue quantification by imaging methods: a proposed classification. Obes Res 2003;11:5-16.
142. Shi H, Strader AD, Woods SC, Seeley RJ. The effect of fat removal on glucose tolerance is depot specific in male and female mice. Am J Physiol Endocrinol Metab 2007; 293:E1012-20.
143. Smith SR, Zachwieja JJ. Visceral adipose tissue: a critical review of intervention strategies. Int J Obes Relat Metab Disord 1999;23:329-35.
144. Smith SR, Bai F, Charbonneau C, Janderova L, Argyropoulos G. A promoter genotype and oxidative stress potentially link resistin to human insulin resistance. Diabetes 2003;52:1611-8.
145. Snijder MB, Dekker JM, Visser M et al. Larger thigh and hiP circumferences are associated with better glucose tolerance: the Hoorn study. Obes Res 2003;11:104-11.
146. Spanakis E, Gragnoli C. Successful medical management of status post-Roux-en-Y-gastric-bypass hyperinsulinemic hypoglycemia. Obes Surg. 2009;19:1333-4
147. Strader AD, Clausen TR, Goodin SZ, Wendt D. Ileal interposition improves glucose tolerance in low dose streptozotocin-treated diabetic and euglycemic rats. Obes Surg 2009;19:96-104.
148. Strauch B, Yu H. Atlas of microvascular surgery: anatomy and operative techniques. Thieme, 2006.
149. Sugerman HJ. Effects of increased intra-abdominal pressure in severe obesity. Surg Clin North Am 2001;81:1063-75.
150. Swarbrick MM, Stanhope KL, Austrheim-Smith IT et al. Longitudinal changes in pancreatic and adipocyte hormones following Roux-en-Y gastric bypass surgery. Diabetologia 2008;51:1901-11.
151. Thaler, J. P., Cummings, D. E. Hormonal and Metabolic Mechanisms of Diabetes Remission after Gastrointestinal Surgery. Endocrinology 2009;150: 2518-25.
152. The Oxford Centre for Diabetes. Endocrinology & Metabolism. Diabetes Trial Unit. HOMA Calculator [acessado em Junho 2009]. Disponível em: http://www.dtu.ox.ac.uk/
153. Trayhurn P, Bing C. Appetite and energy balance signals from adipocytes. Phil Trans R Soc B 2006;361:1237-1249.

154. Thorne A, Lonnqvist F, Apelman J et al. A pilot study of long-term effects of a novel obesity treatment: omentectomy in connection with adjustable gastric banding. Int J Obes Relat Metab Disord 2002;26:193-9.
155. Tripathy D, Almgren P, Tuomi T, Groop L. Contribution of insulin-stimulated glucose uptake and basal hepatic insulin sensitivity to surrogate measures of insulin sensitivity. Diabetes Care 2004;27:2204-10.
156. Troy S, Soty M, Ribeiro L et al. Intestinal gluconeogenesis is a key factor for early metabolic changes after gastric bypass but not after gastric lap-band in mice. Cell Metab 2008;8:201-11.
157. Vague J. La diffe´renciation sexuelle, facteur de´terminant des formes de l'obe´site´. La Presse Med 1947;30:339–340.
158. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes,atherosclerosis, gout and uric calculous disease. Am J Clin Nut 1956;4:20–34.
159. Vasques AC, Rosado LE, Cássia GAlfenas R, Geloneze B. [Critical analysis on the use of the homeostasis model assessment (HOMA) indexes in the evaluation of the insulin resistance and the pancreatic beta cells functional capacity]. Arq Bras Endocrinol Metabol 2008;52:32-9.
160. Vohl MC, Sladek R, Robitaille J et al. A survey of genes differentially expressed in subcutaneous and visceral adipose tissue in men. Obes Res 2004;12:1217-22.
161. Vozorova B, Stepan N, Lindsay RS et al. Low plasma adiponectin concentrations do not predict weight gain in humans. Diabetes 2002;51:2964-7.
162. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. Endocr Rev 2000;21:697-738.
163. Wang PY, Caspi L, Lam CK et al. Upper intestinal lipids trigger a gut-brain-liver axis to regulate glucose production. Nature 2008;452:1012-6.
164. Kindel TL, Yoder SM, Seeley RJ, D'Alessio DA, Tso P. Duodenal-jejunal exclusion improves glucose tolerance in the diabetic, Goto-Kakizaki rat by a GLP-1 receptor-mediated mechanism. J Gastrointest Surg 2009;13:1762-72.
165. Weese JL, Ottery FD, Emoto SE. Does omentectomy prevent malignant small bowel obstruction? Clin ExP Metastasis 1988;6:319-24.
166. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:1930-5.
167. Wilkosz S, Ireland G, Khwaja N, Walker M, Butt R, de Giorgio-Miller A, Herrick SE. A comparative study of the structure of human and murine greater omentum. Anat Embryol (Berl) 2005;209:251-61.
168. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications; Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva: WHO Department of Noncommunicable Disease Surveillance; 1999.
169. Yamauchi T, Kamon J, Waki H et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. Nat Med 2001;7:941-6.
170. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T et al. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:3815-9.
171. Yang WS, Jeng CY, Wu TJ et al. Synthetic peroxisome proliferators-activated receptor gamma agonist, rosiglitazone, increases plasma levels of adiponectin in type 2 diabetic patients. Diabetes Care 25:376-80, 2002.

172. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. Nat Med 2002;8:1288-95.
173. Yu JG, Javorschi S, Henever AL et al. The effect of thiazolidinediones on plasma adiponectin levels in normal, obese, and type 2 diabetic subjects. Diabetes 2002;51:2968-74.