



FERNANDA MARIA POSSIDONIO FILGUEIRA HIRSCH

COMPARAÇÃO DOS EFEITOS METABÓLICOS DA PERDA DE PESO INDUZIDA PELA CIRURGIA BARIÁTRICA EM PACIENTES COM OU SEM REMISSÃO DE LONGA DATA DO DIABETES TIPO 2

*COMPARISON OF METABOLIC EFFECTS OF SURGICAL-INDUCED MASSIVE WEIGHT LOSS IN PATIENTS WITH LONG-TERM REMISSION VERSUS NON-REMISSION OF TYPE 2 DIABETES*

Campinas  
2012



---

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
Faculdade de Ciências Médicas

**FERNANDA MARIA POSSIDONIO FILGUEIRA HIRSCH**

**COMPARAÇÃO DOS EFEITOS METABÓLICOS DA PERDA DE PESO INDUZIDA PELA CIRURGIA BARIÁTRICA EM PACIENTES COM OU SEM REMISSÃO DE LONGA DATA DO DIABETES TIPO 2**

**Orientador (a) / Supervisor: Prof. Dr. Bruno Geloneze Neto**

***COMPARISON OF METABOLIC EFFECTS OF SURGICAL-INDUCED MASSIVE WEIGHT LOSS IN PATIENTS WITH LONG-TERM REMISSION VERSUS NON-REMISSION OF TYPE 2 DIABETES***

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas para obtenção de título de Mestra em Clínica Médica, área de concentração Clínica Médica

*Master Dissertation presented to Clinical Medicine Postgraduation Programm of the School of Medical Sciences of the University of Campinas to obtain the Ph.D. grade in Medical Sciences.*

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA ALUNA FERNANDA MARIA POSSIDONIO FILGUEIRA HIRSCH E ORIENTADO PELO PROF. DR BRUNI GELONEZE NETO

Assinatura do Orientador

-----

Campinas  
2012

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR  
ROSANA EVANGELISTA PODEROÇO – CRB8/6652  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
UNICAMP

H615c Hirsch, Fernanda Maria Possidonio Filgueira, 1979 -  
Comparação dos efeitos metabólicos da perda de  
peso induzida pela cirurgia bariátrica em pacientes com  
ou sem remissão de longa data do diabetes tipo 2 /  
Fernanda Maria Possidonio Filgueira Hirsch. –  
Campinas, SP : [s.n.], 2012.

Orientador : Bruno Geloneze Neto.  
Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de  
Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Diabetes. 2. Cirurgia bariátrica. 3. Incretinas. I.  
Geloneze Neto, Bruno. II. Universidade Estadual de  
Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

**Título em inglês:** Comparison of metabolic effects of surgical-induced massive weight loss in patients with long-term remission versus non-remission of type 2 diabetes.

**Palavras-chave em inglês:**

Diabetes

Bariatric surgery

Incretins

**Área de concentração:** Clínica Médica

**Titulação:** Mestra em Clínica Médica

**Banca examinadora:**

Bruno Geloneze Neto [Orientador]

João Eduardo Nunes Salles

Cláudio Saddy Rodrigues Coy

**Data da defesa:** 26-07-2012

**Programa de Pós-Graduação:** Clínica Médica

---

Banca examinadora da Dissertação de Mestrado

Fernanda Maria Possidonio Filgueira Hirsch

---

---

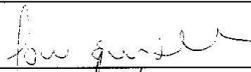
Orientador: Prof. Dr. Bruno Geloneze Neto

---

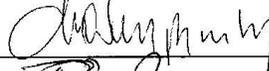
---

Membros:

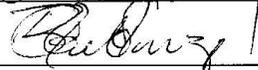
1. Prof. Dr. João Eduardo Nunes Salles



2. Prof. Dr. Cláudio Saddy Rodrigues Coy



3. Prof. Dr. Bruno Geloneze Neto



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

---

Data: 26/07/2012

---

**DEDICATÓRIA**

***Ao meu filho Bernardo ainda em  
meu ventre, mas com participação  
fundamental na concretização final  
desta etapa.***

## **AGRADECIMENTOS**

*Ao meu orientador, Prof Dr Bruno Geloneze, a quem eu serei sempre grata por todo aprendizado e estímulo.*

*Aos voluntários que participaram do estudo pela paciência.*

*À equipe do LIMED (GASTROCENTRO-UNICAMP) por toda colaboração: Prof Dr Jose Carlos Pareja, Everton Cazzo, Antônio Calixto, Ellen Carnielli, Marcelo Lima, Christiane Stabe, Daniela Schiavo, Daniela Tezoto, Ana Carolina Vasques, Eleonora Comucci, Fernanda Sasaki e Maria Saúde Oliveira.*

*Às queridas Ana Cláudia Felici, Gisele Lambert e Sylka Geloneze pela amizade, parceria no LIMED e solidariedade.*

*À FAPESP, financiadora do projeto de pesquisa.*

*Aos meus pais e irmão por tudo que eu sou e por servirem de brilhantes exemplos de vida.*

*Ao meu marido Fernando pelo amor e compreensão.*

"Eu vou a qualquer lugar, contanto que seja para a frente."

(David Livingston)

**RESUMO:** O principal objetivo deste estudo foi avaliar os mecanismos fisiopatológicos subjacentes às diferentes evoluções quanto à remissão do diabetes mellitus tipo 2 (DM2) após a gastroplastia com reconstrução em Y-de-Roux (RYGB). *Métodos:* Um grupo de pacientes com não-remissão do DM2 (NR) foi formado ( $n=13$ ) baseado na revisão de prontuários de pacientes obesos mórbidos diagnosticados com DM2 submetidos ao RYGB. Um grupo remissão (R) foi composto por pacientes que tiveram normalização da glicemia e da A1c, sem drogas antidiabéticas e pareados para as mesmas características (*i.e.*, duração da doença, IMC prévio e final, distribuição de gordura, e idade;  $n=15$ ). Um grupo controle foi formado por pacientes magros ( $n=41$ ). *Resultados:* O grupo NR apresentou maiores níveis de ácido úrico (5.1 vs. 3.9 mg/dL), número de leucócitos (6866.9 vs. 5423.6), PCR-us (0.27 vs. 0.12 mg/dL), MCP-1 (118.4 vs. 64.4 ng/mL), HOMA-IR e  $AUC_{\text{glicose}}$ , mas níveis menores de adiponectina (9.4 vs. 15.4 ng/mL), leptina (12.7 vs. 20.7 ng/mL) e  $AUC_{\text{GLP-1}}$  em comparação com o grupo R; o grupo NR também teve menor leptina e maior adiponectina, HOMA-IR,  $AUC_{\text{glicose}}$ ,  $AUC_{\text{peptídeo-C}}$ ,  $AUC_{\text{glucagon}}$  e  $AUC_{\text{GLP-1}}$  que o grupo controle. O grupo R apresentou menor nível de MCP-1 e maior de adiponectina em relação ao grupo controle. A sensibilidade à insulina foi significativamente menor no grupo NR que nos grupos R e controle. Os índices de secreção de insulina foram menores no grupo NR que nos grupos R e controle. *Conclusão:* Este estudo demonstrou que pacientes sem remissão do DM2 após RYGB apresentam maior resistência à insulina, menor secreção de insulina, adiposopatia e inflamação subclínica crônica persistentes apesar de perda de peso semelhante. Mecanismos fisiopatológicos persistentemente alterados podem explicar a não remissão do DM2 após RYGB.

## ABSTRACT

*Objective:* The aim of this study was to evaluate the pathophysiological mechanisms underlying the remission of type 2 diabetes in Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) patients. *Research Design and Methods:* A group of patients not in remission (NR) was formed ( $n=13$ ). A remission group (R) was composed of patients who had undergone normalization of fasting glycemia and A1c, without anti-diabetic drugs and matched for selected baseline characteristics (*i.e.*, duration of disease, previous BMI, final BMI, fat distribution, and age;  $n=15$ ). A control group of lean subjects ( $n=41$ ) was formed. *Results:* The NR group had higher uric acid (5.1 vs. 3.9 mg/dL), number of leukocytes (6866.9 vs. 5423.6), hs-CRP (0.27 vs. 0.12 mg/dL), MCP-1 (118.4 vs. 64.4 ng/mL), HOMA-IR and  $AUC_{\text{glucose}}$  but lower adiponectin (9.4 vs. 15.4 ng/mL), leptin (12.7 vs. 20.7 ng/mL) and  $AUC_{\text{GLP-1}}$  in comparison to R group; NR group also had lower leptin and higher adiponectin, HOMA-IR,  $AUC_{\text{glucose}}$ ,  $AUC_{\text{C-peptide}}$ ,  $AUC_{\text{glucagon}}$  and  $AUC_{\text{GLP-1}}$  than controls. The R group had lower MCP-1 and higher adiponectin compared to controls. Insulin sensitivity was significantly lower in the NR group than in the R and control groups. The insulin secretion index values were lower in the NR group than in the R and control groups. *Conclusions:* This study found greater insulin resistance, lower insulin secretion, persistent adiposopathy and chronic subclinical inflammation and less robust incretin response in NR group despite a similar level of weight loss. Persistently altered pathophysiological mechanisms can be related to the lack of remission of type 2 diabetes after RYGB.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Técnicas de Cirurgia Bariátrica.....	21
Figura 2. Técnica do RYGB.....	44
Figura 3. IMC antes e após a cirurgia nos grupos de pacientes operados.....	54
Figura 4. Distribuição de gordura corporal entre os pacientes operados.....	54
Figura 5. Tempos de duração do DM2 e da cirurgia nos pacientes operados.....	55
Figura 6. Níveis de ácido úrico nos grupos estudados.....	57
Figura 7. Número de leucócitos nos grupos estudados.....	58
Figura 8. Níveis de PCR-us nos grupos estudados.....	58
Figura 9. Níveis de MCP-1 nos grupos estudados.....	59
Figura 10. Níveis de Adiponectina nos grupos estudados.....	60
Figura 11. Níveis de Leptina nos grupos estudados.....	60
Figura 12. Níveis de HOMA- IR nos grupos estudados.....	61
Figura 13. Médias das AUC das concentrações de Glicose durante o MTT.....	62
Figura 14. Médias das AUC das concentrações de Insulina durante o MTT.....	63
Figura 15. Médias das AUC das concentrações de Peptídeo-C durante o MTT....	64
Figura 16. Médias das AUC das concentrações de Glucagon durante o MTT.....	65
Figura 17. Médias das AUC das concentrações de GLP-1 durante o MTT.....	66
Figura 18. Médias das AUC das concentrações de GIP-1 durante o MTT.....	67
Figura 19. Sensibilidade à insulina avaliada durante o MTT pelo índice OGIS.....	68
Figura 20. Secreção de insulina avaliada durante o MTT pelo índice IGI/HOMA..	69
Figura 21. Secreção de insulina avaliada durante o MTT pelo índice $\frac{AUC_{insulina}}{AUC_{glicose}}$ .....	70

Figura 22 Secreção de insulina avaliada durante o MTT pelo índice $AUC_{\text{peptídeo-C}}/AUC_{\text{glicose}}$ .....	71
Figura 23. Secreção de insulina avaliada durante o MTT pelo índice ISSI-1.....	72
Figura 24. Secreção de insulina avaliada durante o MTT pelo índice ISSI-2.....	72
Tabela 1. Características clínica basais dos grupos cirúrgicos .....	53
Tabela 2. Níveis de parâmetros bioquímicos e inflamatórios, adipocinas, HOMA-IR, HOMA-beta e KITT .....	56

## LISTA DE ABREVIATURAS

A1c- hemoglobina glicada

ADA- American Diabetes Association

AGL- ácido graxo livre

Anti- GAD - Anticorpo anti descarboxilase do ácido glutâmico

AUC- do inglês *area under the curve*, em português, área sob a curva

CV- coeficientes de variação

DBP - derivação bílio-pancreática

DM2- diabetes mellitus tipo 2

DP- desvio padrão

EGA- enterogastro anastomose

GIP - polipeptídeo insulínico glicose dependente

GLP-1 - peptídeo semelhante ao glucagon 1

HOMA- IR do inglês *homeostatic model assessment- insulin resistance*, em português modelo de avaliação da homeostase –resistência à insulina

HOMA-beta - do inglês *homeostatic model assessment beta*, em português modelo de avaliação da homeostase beta

IBGE- Instituto Brasileiro de Pesquisa e Estatística

IGI- índice insulínico

IL-6 - interleucina- 6

IMC - índice de massa corpórea

ISI- índice de sensibilidade à insulina

ISSI- índice de sensibilidade-secreção à insulina

IVGTT – teste de tolerância à glicose intravenosa

KITT- teste de tolerância à insulina

LAGB - banda gástrica ajustável laparoscópica

LSG - gastroplastia vertical laparoscópica

MCP-1 – do inglês *monocyte chemoattractant protein-1*, em português proteína quimiotática de monócitos

MTT- do inglês *meal tolerance test*, em português teste de refeição padrão

OGIS- do inglês *oral glucose insulin sensitivity index*, em português, índice de sensibilidade da à insulina à glicose oral

OMS - Organização Mundial de Saúde

PCR- us- proteína C reativa ultra-sensível

PEP- perda do excesso de peso

RBP-4 - proteína ligante do retinol-4

RYGB - *bypass* gástrico com reconstrução em Y-Roux

SE- *standard error*

TNF- $\alpha$  - fator de necrose tumoral alfa

## SÚMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>15</b>
1.1 Obesidade: Conceito e Epidemiologia .....	15
1.2 Obesidade e Diabetes Mellitus tipo 2.....	16
1.3 Tratamento da Obesidade.....	18
1.4 Cirurgia Bariátrica.....	19
1.5 Cirurgia Bariátrica e Diabetes Mellitus tipo 2.....	21
1.6 Impacto Metabólico da Cirurgia Bariátrica no DM2.....	23
1.6.1 Redução da Adiposidade.....	23
1.6.2 Melhora da Adiposopatia.....	25
1.6.3 Restrição Calórica e sua conseqüência.....	27
1.6.4 Hipóteses das Alterações Morfo-Funcionais do Intestino.....	28
1.6.5 Modulação da Concentração da Grelina.....	30
1.6.6 Melhora da Sensibilidade à Insulina.....	31
1.6.7 Melhora da Função da Célula $\beta$ .....	33
1.6.8 Outros Mecanismos de Remissão do DM2.....	35
1.6.8.1 Ácidos Biliares.....	35
1.6.8.2 Gliconeogênese Intestinal.....	36
1.6.8.3 Microbiota Intestinal.....	37
1.7 Fatores Preditores de Remissão do DM2.....	38
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>40</b>
<b>3. METODOLOGIA.....</b>	<b>41</b>
3.1. Pacientes.....	41

3.1.1. Remissão do DM2.....	42
3.1.2. Procedimentos Cirúrgicos.....	43
3.2. Métodos.....	44
3.2.1. Dados Clínicos.....	45
3.2.2. Composição Corporal.....	45
3.2.3. Teste de Refeição Padrão.....	46
3.2.4. Teste de Tolerância à Insulina.....	48
3.2.5. Ensaios Biológicos.....	48
3.2.6. Avaliação da Resistência à Insulina.....	49
3.2.7. Índices de Secreção de Insulina.....	50
3.2.8. Análise Estatística.....	51
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>52</b>
<b>5. DISCUSSÃO E CONCLUSÃO.....</b>	<b>73</b>
<b>6. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>79</b>
<b>7. ANEXOS.....</b>	<b>90</b>
Parecer do Comitê de Ética em pesquisa.....	90
Artigo Publicado.....	93

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1 Obesidade: Conceito e Epidemiologia

A obesidade é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como excesso de gordura corporal com implicações negativas para a saúde, e representada pelo índice de massa corpórea (IMC: peso em quilogramas divididos pelo quadrado da altura em metros) maior ou igual a 30 Kg/m<sup>2</sup>. Ainda segundo a OMS, há 500 milhões de obesos no mundo e a obesidade representa um dos dez principais problemas de saúde pública mundiais, sendo classificada como epidemia (1). Segundo o IBGE, em pesquisa feita em 2008 e 2009, no Brasil a obesidade atinge 12,4% dos homens e 16,9% das mulheres com mais de 20 anos, 4,0% dos homens e 5,9% das mulheres entre 10 e 19 anos e 16,6% dos meninos e 11,8% das meninas entre 5 a 9 anos (2). A prevalência da obesidade está crescendo no Brasil, principalmente na população com baixo nível sócio-econômico (3).

A principal causa da obesidade é o desequilíbrio entre a ingestão de nutrientes e o gasto calórico (1). O desequilíbrio energético pode ser entendido como o resultado da interação de um ou mais dos seguintes fatores: aumento da ingestão alimentar, diminuição do gasto energético, aumento na capacidade de estocar gordura e diminuição na capacidade de queimar gordura. Cada um desses fatores por sua vez tem múltiplas causas, tais como: ambientais, nutricionais, genéticas e comportamentais (4).

Quanto à intensidade, a OMS define obesidade grau I quando o IMC situa-se entre 30 e 34,9 Kg/m<sup>2</sup>, obesidade grau II quando IMC está entre 35 e 39,9

Kg/m<sup>2</sup> e, por fim, obesidade grau III ou mórbida quando o IMC ultrapassa 40 Kg/m<sup>2</sup> (1). Nos EUA, a prevalência de obesidade grau III é de aproximadamente 4,7% (5). No Brasil, estes dados ainda não foram atualizados, porém estima-se que sejam em torno de 0,5 -1% da população adulta (6). Em pesquisa realizada em 1994, estimou-se que 0,3% da população brasileira são obesa grau III, ou seja, cerca de 500.000 pessoas (7). A obesidade grau III está entre as principais causas de óbitos no mundo. Estima-se que os obesos mórbidos (IMC  $\geq$ 40 Kg/m<sup>2</sup>) apresentam uma mortalidade até 12 vezes maior que indivíduos não obesos em homens na faixa etária de 25 a 34 anos, e seis vezes maior na faixa etária de 35 a 44 anos (8).

## **1.2 Obesidade e Diabetes Mellitus tipo 2**

A obesidade está associada a um aumento de risco para outras doenças, particularmente a doença cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), dislipidemia, apnéia do sono e distúrbios psicológicos (1). Segundo dados da OMS, na maior parte da América Latina a obesidade é o segundo maior fator de risco para aumento da morbimortalidade das patologias acima citadas (1). A complexa etiopatogenia relacionando obesidade, diabetes, hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia envolve mecanismos que vão desde o aumento da resistência à insulina até a produção de fatores circulantes pró-inflamatórios e pró-oxidantes pelos adipócitos (9).

A associação entre DM2 e obesidade é bem estabelecida. Em homens com idade entre 20 e 44 anos o risco de desenvolver DM2 é quatro vezes maior na presença de obesidade (10). O risco é também é aumentado para as mulheres. O

*Nurses' Health Study* demonstrou um risco relativo para DM2 de 11,2 nas mulheres acima do 90º percentil do IMC (11). Assim, com o aumento da prevalência de obesidade, houve um aumento do número de casos de DM2. Estima-se que haja no mundo mais de 220 milhões de pessoas com diabetes e a OMS projeta que este número dobrará entre os anos de 2005 e 2030 (1). O risco de desenvolver diabetes aumenta com a idade, obesidade e sedentarismo, sendo que a maioria dos pacientes com DM2 é obesa quando desenvolve a doença e a obesidade agrava a resistência à insulina (12).

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma síndrome clínica com expressão fenotípica variável, considerada uma doença poligênica modulada pelo meio ambiente. Sua fisiopatologia envolve uma combinação variável de resistência à insulina, principalmente no fígado e músculo e diminuição na secreção da insulina, sendo que ambas as situações podem ser influenciadas por fatores genéticos e ambientais. Além deste duplo defeito, outras alterações se relacionam à fisiopatologia do DM2, dentre elas a desregulação da secreção hormonal nos eixos êntero-hipotalâmico e êntero-insular como a hipersecreção de glucagon, redução da secreção peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) e resistência à ação do polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP), refletindo a natureza multifatorial da doença (13).

Alguns mecanismos estão relacionados à resistência à insulina, obesidade e predisposição ao DM2, tais quais: o aumento da produção de adipocinas como o fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), resistina e proteína ligante do retinol-4 (RBP-4), a diminuição dos níveis de adiponectina, da deposição ectópica de gordura e a

disfunção mitocondrial que pode levar ao comprometimento da célula  $\beta$  pancreática (14).

### **1.3 Tratamento da Obesidade**

O tratamento da obesidade objetiva melhorar a qualidade de vida e de saúde através de uma diminuição significativa e duradoura de peso e da redução nos fatores de risco e comorbidades. O objetivo primário é a mudança de estilo de vida visando desfazer o desequilíbrio calórico vigente (14). Programas de intervenção no estilo de vida envolvem: dieta alimentar, automonitorização do peso, atividade física, mudanças comportamentais, acompanhamento médico-nutricional e terapia comportamental. Em geral, os programas de mudança comportamental resultam em perdas de 5 a 10% do peso e são efetivos por 6 a 12 semanas, com posterior reganho de peso (14,15).

Medicações estão sendo usadas na ajuda para perda de peso nos últimos 80 anos, mas freqüentemente efeitos colaterais restringem a sua utilização. Os medicamentos estão sendo desenvolvidos baseados nos conhecimentos fisiopatológicos sobre o controle da fome e do metabolismo do sistema nervoso central e, comumente, a perda de peso é 2 a 8% maior que o uso do placebo, sendo que grande parte dos estudos duram somente 6 a 12 meses. Deste modo, há poucos dados se esta perda de peso continuará sustentada após este período (14). O uso de medicações anorexígenas no tratamento da obesidade foi descrito como terapêutica de longo prazo em um estudo de quase quatro anos, utilizando um regime de duas drogas (Phentermine e Fenfluramine), associado à dieta, psicoterapia e exercícios. Seus resultados, que a princípio foram otimistas, não se

sustentaram ao final, apresentando um terço de desistência e uma média final de redução de peso de cerca de 2 Kg (16), e ainda os efeitos colaterais determinaram a suspensão do uso desses medicamentos. Posteriormente, dois outros medicamentos com mecanismos de ação diferentes, a Sibutramina (droga de ação central) e o Orlistate (inibidor da lipase), demonstraram perda de peso de 5% a 10% em período de um ano (17,18). Mesmo com as limitadas opções terapêuticas para tratamento da obesidade, os anorexígenos de ação central tiveram seu uso suspenso recentemente no Brasil por conta dos efeitos colaterais cardiovasculares, somente a Sibutramina foi mantida, porém sob extrema vigilância, já que em outros países ela também foi proibida.

Sendo a obesidade uma condição médica crônica de etiologia multifatorial, o seu tratamento envolve várias abordagens (nutricional, uso de medicamentos e prática de exercícios físicos). Entretanto, vários pacientes não respondem a estas manobras terapêuticas, necessitando de uma intervenção mais eficaz, principalmente na presença da obesidade grau III, na qual perdas de 5 a 10% do peso total muitas vezes têm um impacto insuficiente para a melhora ou controle das co-morbidades. A cirurgia bariátrica tem se mostrado uma abordagem terapêutica de grande auxílio na condução desses casos.

#### **1. 4 Cirurgia Bariátrica**

A indicação cirurgia bariátrica vem crescendo nos dias atuais e baseia-se numa análise abrangente de múltiplos aspectos do paciente. São candidatos para o tratamento cirúrgico os pacientes com IMC maior que 40 Kg/m<sup>2</sup> ou com IMC maior que 35 Kg/m<sup>2</sup> quando associado a certas comorbidades (hipertensão

arterial, dislipidemia, DM2, apnéia do sono, artropatia mecânica, obstrução venosa ou linfática de membros inferiores, entre outras). A seleção de pacientes requer um tempo mínimo de 5 anos de evolução da obesidade e história de falência do tratamento convencional realizado por profissionais qualificados (19). A cirurgia estaria contraindicada em pacientes com pneumopatias graves, insuficiência renal, lesão acentuada do miocárdio, cirrose hepática, dependência química, falta de colaboração por parte do paciente e algumas doenças psiquiátricas (esquizofrenia, desordens psiquiátricas limítrofes e depressão não controlada). Esses critérios para indicação de tratamento cirúrgico para a obesidade foram definidos pelo Painel da Conferência de Desenvolvimento de Consenso do Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos, em 1992 (19), e foram revisadas e atualizadas pela Câmara Técnica de Cirurgia Bariátrica do Conselho Federal de Medicina em 2010 (20).

Existem diferentes técnicas cirúrgicas para o tratamento da obesidade (Figura 1). Em geral os procedimentos são classificados como: puramente restritivos, por exemplo, a banda gástrica ajustável laparoscópica (LAGB), o balão intragástrico, o marca-passo gástrico e a gastroplastia vertical laparoscópica (LSG); restritivos e disabsortivos, o *bypass* gástrico com reconstrução em Y-Roux (RYGB); e disabsortivos, a derivação bílio-pancreática (DBP). No primeiro grupo, é criado um pequeno reservatório gástrico que comporta reduzida quantidade de alimento e que leva à saciedade precoce, ocorre perda de 47% do excesso de peso após a LAGB e 61,6% após a LSG. Após o RYGB, há associação de restrição gástrica ao *bypass* do duodeno e jejuno proximal que provoca mudanças hormonais responsáveis pelo controle glicêmico, e perda de 68% do excesso de

peso. Após a DBP, ocorre uma maior disabsorção de nutrientes já que somente no íleo terminal os alimentos ingeridos entram em contato com o suco pancreático, sendo assim é descrita maior perda do excesso de peso, cerca de 70% (21,22).

Figura 1. Técnicas de Cirurgia Bariátrica



Mecanismos de ação dos diferentes procedimentos bariátricos: (1) Gastroplastia vertical laparoscópica; (2) Balão intragástrico; (3) Banda gástrica ajustável; (4) Marcapasso gástrico; (5) gastroplastia com reconstrução em Y-de-Roux (RYGB); (6) Derivação bílio-digestiva

### 1.5 Cirurgia Bariátrica e Diabetes Mellitus tipo 2

Na obesidade, a perda de peso é acompanhada por melhorias no controle metabólico, no entanto, as abordagens clínicas, incluindo a modificação do comportamento, dieta, exercícios e medicamentos, geralmente não promovem perda de peso sustentada em pacientes com obesidade grau III (23). Por outro

lado, a cirurgia bariátrica para obesidade grau III está associada à perda de peso em longo prazo e à redução da mortalidade geral (24). Considerando a estreita relação entre obesidade e DM2, não é surpreendente que a remissão do DM2 tem sido observada como um benefício adicional do tratamento cirúrgico da obesidade grau III.

Prevenção e mesmo remissão do DM2 são observadas nas diversas modalidades cirúrgicas bariátricas. O estudo *Greenville Gastric bypass*, mostrou que 82,9% dos 146 pacientes obesos mórbidos diabéticos e 98,7% dos 152 intolerantes à glicose ficaram euglicêmicos em 14 anos de seguimento após cirurgia bariátrica (25). No estudo *Swedish Obese Subjects (SOS)*, o efeito da cirurgia bariátrica foi comparado ao tratamento clínico em uma série de pacientes obesos e foi demonstrado que em 2 anos, a incidência de DM2 foi 1% no grupo operado e 8% no grupo controle; e após 10 anos, 7% no grupo operado e 24% no grupo controle (26). Além disso, Schauer *et al* mostraram remissão total do DM2 em 83% pacientes obesos mórbidos diabéticos submetidos ao RYGB, e melhora clínica do DM2 nos 17% restantes (27) .

Em uma revisão sistemática, Buchwald *et al* (28) relataram que, em geral, o DM2 foi melhorado ou resolvido em 86,6% dos pacientes e totalmente resolvido em 78,1% dos pacientes após pelo menos dois anos da cirurgia bariátrica. A remissão do diabetes foi maior após a DBP (95,1%), seguido pelo RYGB (80,3%), LSG (79,7%) e LAGB (56,7%). Vale dizer que até então não havia uma uniformidade no conceito do que seria considerado remissão do DM2. Esta taxa extremamente alta de remissão do diabetes após as cirurgias bariátricas ocorre precocemente para ser explicada pela perda de peso isolada, sugerindo que

esses procedimentos devem ter um impacto direto e mais profundo sobre a homeostase da glicose além da perda de peso.

## **1.6 Impacto Metabólico da Cirurgia Bariátrica no DM2**

Não só a obesidade, mas também o DM2 tem sua história natural alterada após a cirurgia, sendo observada normalização da glicemia antes mesmo de uma perda de peso significativa, no entanto, os mecanismos responsáveis por este fenômeno, ainda não foram totalmente elucidados.

### **1.6.1 Redução da Adiposidade**

Indubitavelmente, a perda de peso desempenha um papel importante na remissão do DM2 após as cirurgias bariátricas. Especialmente em longo prazo, é esperada melhora da sensibilidade à insulina como consequência da perda de peso. No entanto, precocemente, devido a algumas observações foi questionada a soberania da perda de peso como justificativa da remissão do DM2. Observações estas: melhora precoce do DM2 antes mesmo da perda de peso, maior remissão após procedimentos não puramente restritivos apesar de similar perda de peso, melhora após cirurgias experimentais mesmo sem significativo emagrecimento e desenvolvimento hipoglicemia hiperinsulinêmica tardiamente consequente à hiperatividade da célula beta (29).

Em um estudo de pacientes submetidos ao RYGB com DM2 e em uso de agentes hipoglicemiantes houve suspensão desses medicamentos antes da alta hospitalar em todos os pacientes, o que aconteceu em cerca de três dias (27). Já a eficácia da LAGB foi demonstrada em poucos estudos, em um envolvendo 93

pacientes obesos com DM2, os primeiros efeitos no controle glicêmico apareceram após seis meses da cirurgia quando a perda do excesso de peso chegava a 29%. Sendo assim, ocorre uma correlação entre perda de peso e glicemia, sugerindo que o mecanismo para remissão do DM2 nos casos das cirurgias restritivas estava relacionada ao emagrecimento (30).

Foi demonstrada uma maior taxa de remissão do DM2 após perda de peso induzida pelo RYGB, mesmo com equivalente perda de peso induzida por dieta. Laferrère *et al* mostraram que após uma similar perda de cerca de 10 Kg, o grupo submetido ao RYGB teve maior controle da glicemia demonstrado através de teste de tolerância oral à glicose que o grupo controle que havia sido submetido à dieta hipocalórica (31). Quando comparadas às técnicas puramente restritivas, o RYGB, apesar da mesma perda ponderal após seis meses, promove uma maior remissão do DM2 (93% *versus* 47%), estas relacionadas ao aumento de secreção de GLP-1 e GIP (32). Achados semelhantes foram descritos quando o RYGB foi comparado à LAGB, demonstrando assim a importância da exclusão do intestino proximal no controle do DM2 (29).

Os procedimentos cirúrgicos que levam à exclusão intestinal têm capacidade em restaurar a homeostase glicêmica independente da perda de peso. Dados a respeito dos mecanismos de remissão do DM2 independentes do peso vieram a partir do estudo realizado por Rubino *et al.* em ratos diabéticos Goto-Kakizaki submetidos à exclusão duodenal (cirurgia que preserva o estômago e exclui o intestino proximal), no qual foi demonstrado melhora da glicemia e da tolerância à glicose. Em tais animais, a remissão do DM2 foi independente dos mecanismos relacionados à obesidade ou à ingestão alimentar, já que os ratos

não eram obesos e inclusive ganharam peso após a cirurgia (33). Quando foi avaliado o *bypass* endoscópico endoluminal, um método não cirúrgico no qual o intestino proximal é excluído do contato com os alimentos, em ratos obesos, foi demonstrada redução de 20% do peso e melhora da glicemia e da tolerância à glicose, sem evidência de malabsorção intestinal (34).

Outro fato relacionado aos efeitos antidiabetes independentes da perda de peso é o relato de hipoglicemia hiperinsulinêmica no pós-operatório tardio do RYGB. Ela não parece resultar da melhora da sensibilidade à insulina já que esta ocorre no pós-operatório imediato, mas, do estímulo da célula beta. Este 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 beta (29, 35).

#### 1.6.2 Melhora da Adiposopatia

Adiposopatia é definida como tecido adiposo patológico devido a fatores ambientais e genéticos que anatomicamente se apresenta com proliferação de adipócitos, adiposidade visceral, crescimento de tecido sem suprimento vascular adequado e depósito ectópico de gordura, e fisiopatologicamente se associa a efeitos nos sistemas imune e endócrino como inflamação, resistência à insulina, aumento dos ácidos graxos, lipotoxicidade e desequilíbrio no gasto energético (36). Estas condições contribuem para a fisiopatologia do DM2. Desta forma, reduções no tamanho do adipócito bem como no tecido adiposo levam a efeitos benéficos em vários destes fatores, sendo isso observado após a perda de peso induzida pela cirurgia bariátrica (36,37).

A adiponectina é um produto do tecido adiposo com propriedades antiinflamatórias, anti-aterogênicas e sensibilizadoras da ação da insulina, atuando diretamente na diminuição da gliconeogênese hepática e do aumento da oxidação muscular de ácidos graxos. Seus níveis estão diminuídos na obesidade, e se correlacionam inversamente com percentual de gordura, relação cintura/quadril, insulinemia e glicemia de jejum. A adiponectina tem um papel na patogênese do DM2 e da resistência à insulina (38). Há aumento significativo dos níveis de adiponectina após RYGB já demonstrado em diversos estudos, associado à diminuição da resistência à insulina e de fatores inflamatórios como TNF- $\alpha$ , interleucina-6 (IL-6) e proteína C reativa (PCR) refletindo uma melhora da adiposopatia (39,40,41).

A leptina é uma adipocitocina que se correlaciona à resistência à insulina, ao percentual de gordura e, em particular, à obesidade central. As concentrações de leptina são proporcionais à quantidade total de gordura corporal e ela participa da regulação do estoque de gordura, além de inibir a secreção de insulina e a transcrição do gene da pré-pró-insulina (39). 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; mas, em longo prazo, os níveis de leptina se alteram proporcionalmente a diminuição da massa gorda. A perda de peso induzida pela cirurgia bariátrica também leva à diminuição da leptina; porém ainda não está claro se é a diminuição da resistência à insulina que leva à queda dos níveis da leptina ou vice-versa. O fato é que tanto a insulina quanto a leptina sofrem quedas após as cirurgias de RYGB e DBP antes da diminuição do IMC (39,41,42). Rubino *et al* supõem que exista um hormônio

intestinal ainda desconhecido relacionado a resistência à leptina que deixa de ser secretado em decorrência do RYGB (43).

Já a resistina é uma adipocitocina que tem níveis aumentados em animais geneticamente obesos, mas, em humanos, a sua relação com a obesidade e mesmo com a resistência à insulina e DM2 é conflitante. Estudos mostram relações positivas, negativas ou mesmo ausente com IMC. O mesmo acontece com DM2 e resistência à insulina. Após RYGB, não houve alteração significativa dos seus níveis, mesmo com significativa perda de peso (39).

### 1.6.3 Restrição Calórica e sua consequência

Gumbs *et al* referem que nos estudos que submeteram pacientes à dieta de baixa caloria, foi demonstrado que a severa restrição calórica pode levar à rápida queda da glicemia e diminuição da resistência à insulina por um período curto de tempo, mas a melhora em longo prazo depende primariamente da perda de peso sustentada. Esta melhora pode ser explicada pela diminuição da lipotoxicidade e da glicotoxicidade que, quando presentes, seriam responsáveis pela diminuição da sensibilidade à insulina muscular e pela apoptose acelerada das células beta (44).

A hipótese de que o jejum prolongado o qual os pacientes são submetidos no pós-operatório imediato pode melhorar a glicemia e a sensibilidade à insulina é confrontada por alguns fatos, dentre eles a diferença no controle glicêmico entre as diferentes técnicas cirúrgicas (29,44). Após os procedimentos restritivos como a LAGB, apesar da mesma privação alimentar as taxas de remissão do DM2 são claramente menores (28).

#### 1.6.4 Hipóteses das Alterações Morfo-Funcionais do Intestino

Em parte, a remissão do diabetes após cirurgia bariátrica pode estar relacionada às modulações na fisiologia da mucosa intestinal e na produção de hormônios gastrointestinais relacionadas à produção de insulina.

Existe uma teoria que propõe que a exclusão do duodeno do contato com alimentos não digeridos apresenta efeitos antidiabetes através da modificação de um ou mais fatores ainda desconhecidos sobre a homeostase glicêmica (hipótese do intestino proximal). Rubino *et al* no estudo descrito anteriormente no qual foi realizada exclusão duodenal em ratos Goto-Kakizaki demonstraram a remissão do DM2 nestes animais (33). Quando essa hipótese foi testada em humanos, foram observadas após 24 semanas após a exclusão duodenal reduções significativas da glicemia de jejum (14%), da A1c (de 8.78 para 7.84%) e da necessidade do uso diário de insulina (93%), sendo que em dez pacientes do total de 12 houve suspensão do uso de insulina, porém com uso de drogas orais para controle do DM2 (45).

A exclusão duodenal também influencia a estrutura da mucosa intestinal e o transporte intestinal de glicose. Um estudo em ratos demonstrou que a capacidade absorptiva intestinal de glicose após RYGB está reduzida graças à diminuição da função dos co-transportadores de sódio-glicose (SGTL-1), mas não ocorreu diminuição de sua expressão. Além disso, foram encontradas alterações morfológicas na alça de *Roux* e comum (alças expostas ao alimento) como aumento do comprimento das vilosidades, aumento da profundidade das criptas, aumento do número de células secretórias e aumento da espessura muscular.

Essas mudanças da mucosa intestinal podem constituir uma nova explicação mecanicista dos efeitos antidiabetes do RYGB (46).

Pories *et al* relataram após a cirurgia bariátrica, a rápida remissão do DM2 seria devido à exclusão do duodeno e parte do jejuno resultando no aumento de secreção de incretinas como GLP-1 e GIP (47). Laferrere *et al* também demonstraram um aumento significativo da secreção destas incretinas em resposta à glicose oral, mas não à glicose via endovenosa em pacientes com DM2, um mês após o RYGB, juntamente com melhoria em longo prazo do chamado efeito incretina (48).

O GLP-1 é hormônio gastrointestinal, produto do gene do pré-pró-glucagon, secretado pelas células L do intestino delgado após alimentação. Tem efeito sacietógeno no sistema nervoso central e efeito na inibição do esvaziamento gástrico, da secreção ácido-gástrica e da secreção de glucagon, além de aumentar a secreção de insulina glicose-dependente, por estimular a expressão do gene da insulina e por potencializar todos os passos de sua biossíntese. Também foram descritos efeitos proliferativos e antiapoptóticos sobre as células beta (49).

Já o GIP é secretado no duodeno e jejuno proximal, principalmente em resposta à glicose e à gordura. Também estimula a síntese e a secreção de insulina. 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 (49,50).

Foi demonstrado que após a cirurgia bariátrica há um aumento da secreção de GLP-1 (48,51,52). Isso seria explicado pela chegada precoce de alimentos não digeridos na porção distal do intestino delgado (hipótese do intestino distal), que levaria a diminuição da motilidade gastrointestinal e do esvaziamento gástrico (53,54). Esses fatos aconteceriam tanto para RYGB quanto para DBP. Em parte, a grande remissão do DM2 após a cirurgia se deve a alterações de hormônios gastrointestinais como, por exemplo, o aumento da secreção de GLP-1, que leva à melhora da função da célula beta com consequente restauração da primeira fase de secreção de insulina (53,54). A resposta pós-prandial do GLP-1 está aumentada após o RYGB, mas não após a LAGB (55).

Ao contrário do GLP-1, foi demonstrada queda do nível do GIP em três estudos após cirurgia bariátrica e aumento do mesmo em um estudo; logo, ainda é incerta a importância das modificações deste hormônio na remissão do DM2 após as cirurgias bariátricas (51,52).

#### 1.6.5 Modulação da Concentração da Grelina

A grelina é um peptídeo produzido no fundo gástrico e no duodeno com ação orexígena e leva a diminuição do gasto energético após administração central ou periférica. Tem nível aumentado no período pré-prandial sendo logo suprimido após a alimentação proporcionalmente às calorias ingeridas. Durante perda de peso induzida por dieta seus níveis aumentam já indivíduos obesos têm níveis basais menores e menores reduções após refeições (56). O papel da

grelina nos efeitos de remissão do DM2 após a cirurgia bariátrica não foi totalmente caracterizado. Até agora, houve uma inconsistência nos dados disponíveis, entretanto, não há dúvida de que a grelina desempenhe algum papel (56).

Cummings *et al* demonstraram que a perda de peso induzida por dieta leva ao aumento do perfil circadiano da grelina, enquanto pacientes submetidos ao RYGB apresentaram uma importante supressão dos seus níveis (57). 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 RYGB. Aylwin avaliando estudos prospectivos de diferentes técnicas cirúrgicas com dosagens da grelina no intervalo de seis semanas a 24 meses pós-operatório e com relatos de diminuição do IMC de 5,1 a 21,3 Kg/m<sup>2</sup>, concluiu que não há evidências de uma consistente redução da grelina após cirurgia bariátrica (52). A razão para esta heterogeneidade é desconhecida. Uma possível explicação fica por conta das diferenças técnicas possivelmente envolvendo o acometimento do nervo vago. 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 (29,52).

#### 1.6.6 Aumento da Sensibilidade à Insulina

A resistência à insulina é uma das características do DM2 e ela faz parte da fisiopatologia da doença. A relação entre obesidade e resistência à insulina é bem

estabelecida. O tecido adiposo produz substâncias (adipocinas) como a leptina, resistina e adiponectina que se associam à resistência à insulina, tanto é que a perda de peso por qualquer modalidade leva a melhora da tolerância à glicose (58,59,60).

Diversos estudos caracterizaram a diminuição da resistência à insulina após as cirurgias por diversos métodos de medição. Dentre os quais: modelo homeostático HOMA-IR (do inglês *homeostatic model assessment- insulin resistance* em português modelo de avaliação da homeostase- resistência à insulina), teste de tolerância à glicose, teste de tolerância à insulina e *clamp*, caracterizando uma redução precoce, mas duradoura dos índices de resistência à insulina em seguimento após a cirurgia, e correlacionando a melhora metabólica a uma ação mais efetiva da insulina (61-66).

As diferentes técnicas cirúrgicas diferem quanto ao poder de melhora da sensibilidade à insulina. Muscelli et al compararam o efeito do RYGB e da DBP sobre a resistência à insulina através do *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico em pacientes obesos mórbidos não diabéticos. A perda de peso nos dois grupos foi semelhante, no entanto, no grupo do RYGB a sensibilidade à insulina melhorou em paralelo à perda de peso, já no grupo da DBP a sensibilidade à insulina foi totalmente normalizada aos seis meses, apesar dos pacientes ainda estarem obesos. As diferenças fisiológicas que ocorreram entre os dois tipos de cirurgia, parecem se relacionar à perda de gordura intramiocelular e à má absorção de lípidos que parece ocorrer de forma mais intensa na DBP, o porquê desta diferença ainda deve ser esclarecido (64).

Os mecanismos pelos quais as cirurgias bariátricas aumentariam rapidamente a sensibilidade à insulina ainda não foram totalmente esclarecidos. Apesar da perda de peso ser importante, a rápida melhora da resistência à insulina após a cirurgia bariátrica não pode ser explicada pelo emagrecimento, uma vez que a melhora da resistência à insulina o antecede. Um dos mecanismos aventados é a restrição calórica que se sucede no pós-operatório que levaria à diminuição da glicotoxicidade e da lipotoxicidade. Também já foi sugerido que as alterações na secreção de grelina poderiam ser responsáveis pelo aumento da sensibilidade à insulina. Outros possíveis mecanismos seriam as mudanças na secreção de adipocinas e o incremento na secreção de incretinas (59). A diminuição da lipotoxicidade e da adiposopatia, respectivamente, em curto e longo prazo melhoraria a sinalização dos receptores de insulina no tecido muscular através da redução intramuscular de lípidos e de moléculas de acyl-coenzima A (moléculas que causam a resistência à insulina). Assim o transporte de glicose nas fibras musculares é aumentado levando a maior sensibilidade à insulina (54,60).

#### 1.6.7 Melhora da Função da Célula beta

O DM2 cursa com perda progressiva da função da célula beta. A extensão da redução da secreção de insulina em pacientes diabéticos é dependente de fatores genéticos, da idade do paciente, da duração da doença, do grau de controle do DM2 e do grau de resistência à insulina (66). Avaliar a secreção de insulina é complexo, isto porque não é possível diferenciar hipersecreção

adaptativa da secreção fisiológica, por isso a determinação da função da célula tem que ser avaliada ajustada para a sensibilidade à insulina.

Estudos para avaliar a função da célula beta após as cirurgias bariátricas apresentam resultados bastante heterogêneos. 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 melhora da sensibilidade à insulina (67).

Foi demonstrado aumento do HOMA-beta, assim como do HOMA-IR após LAGB, após os procedimentos restritivos, a célula beta tem a sua função melhorada em paralelo à perda de peso (68). Ao contrário dos procedimentos puramente restritivos, o RYGB restaura a secreção pós-prandial de insulina independente da perda de peso (67). Kashyap *et al* compararam técnicas restritivas ao RYGB com a realização teste de refeição padrão (MTT do inglês *meal tolerance test*) e *clamp* hiperglicêmico. Os resultados foram um aumento na secreção de insulina, incremento na secreção pós-prandial do GLP-1, aumento no índice insulinogênico e uma melhoria significativa na sensibilidade da célula-beta no MTT em uma e quatro semanas após o RYGB, mas não após os procedimentos restritivos (LSG e LABG), apesar de perda de peso semelhante. No entanto durante o *clamp* houve aumento na secreção de insulina após os procedimentos restritivos e redução após o RYGB (69).

Polyzogopoulou *et al* demonstraram restauração da euglicemia e normalização da resposta à insulina através da realização do teste venoso de tolerância à glicose (IVGTT) em pacientes obesos mórbidos diabéticos ou intolerantes à glicose, submetidos ao RYGB. Houve normalização da glicemia aos

três meses de pós-operatório embora os pacientes ainda fossem obesos mórbidos. Tanto a primeira quanto a segunda fase de secreção de insulina, avaliadas pelo IVGTT, normalizaram-se nos dois grupos no terceiro mês e mantiveram-se normal na reavaliação de um ano. A sensibilidade à insulina também melhorou já no terceiro mês. A remissão do DM2 ocorreu em todos os pacientes (65).

Camastra et al avaliaram o impacto da DBP na célula beta através do IVGTT e do *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico. Foram estudados 10 pacientes obesos e diabéticos não insulino-dependentes e foi demonstrado que após dois anos muito embora os pacientes ainda estivessem obesos, ao *clamp* a sensibilidade à insulina teve uma significativa melhora, assim como a sensibilidade da célula beta (66).

#### 1.6.8 Outros Mecanismos da Remissão Cirúrgica do DM2

Mais recentemente, outros mecanismos têm sido relacionados à remissão cirúrgica do DM2, tais como aumento da concentração total de ácidos biliares, aumento da gliconeogênese intestinal, mudanças na microbiota intestinal (29).

##### 1.6.8.1 Ácidos Biliares

Sabe-se que os ácidos biliares desempenham um papel relevante na homeostase de energia e no metabolismo de glicose. Estudo em roedores comprovou que a infusão intraduodenal de lipídeos gera sinais que são transmitidos ao cérebro e ao fígado via nervo vago aumentando a sensibilidade à insulina e reduzindo a gliconeogênese. Não está claro se ocorre alteração desse circuito após as cirurgias bariátricas e se ela teria relação com a remissão do

DM2, mas supõe-se que a alteração da anatomia intestinal após RYGB pode afetar a circulação entero-hepática dos ácidos biliares. Para avaliar esta alteração foi realizado estudo em pacientes submetidos ao RYGB, no qual foi analisado o conteúdo da bile nos estados de jejum e pós-prandial e comparados com pacientes não operados. Foi demonstrado aumento da concentração total de ácidos biliares após o RYGB assim com de suas subfrações. Houve uma correlação negativa entre os níveis de ácidos biliares e a glicemia 2h pós-prandial e entre os níveis em jejum dos triglicerídeos, e houve uma correlação positiva com a adiponectina e o GLP-1 (70).

#### 1.6.8.2 Gliconeogênese Intestinal

Enzimas envolvidas na gliconeogênese estão expressas no intestino delgado, assim a gliconeogênese intestinal seria outro mecanismo no qual o intestino regularia a homeostase da glicose. A produção intestinal de glicose aparentemente ativa o sensor de glicose hepatoportal para deflagrar o neurocircuito que aumenta a sensibilidade hepática da insulina e reduz a produção hepática de glicose assim como o que acontece com o estímulo dos ácidos biliares (71). Para avaliar o papel da gliconeogênese intestinal na remissão do DM2 após as cirurgias bariátricas, foi realizado um estudo no qual, ratos foram submetidos a um procedimento semelhante à DBP chamado enterogastro anastomose (EGA) ou à LAGB. Após a EGA houve redução da ingestão de alimentos e aumento da sensibilidade à insulina, medida pela produção endógena de glicose. A gliconeogênese intestinal avaliada através da atividade de enzimas intestinais responsáveis pela gliconeogênese, aumentou após a EGA, mas não após a LAGB (72).

### 1.6.8.3 Microbiota Intestinal

A microbiota intestinal tem papel na manutenção do peso. A microbiota bacteriana pertence em maioria a dois filos: *Bacteroidetes* e *Firmicutes*, sendo também as predominantes no intestino humano. Pessoas obesas tendem a ter maiores proporções das bactérias das *Firmicutes* que *Bacteroidetes*, e os magros o contrário. Entretanto, a perda de peso leva ao aumento *Bacteroidetes*, enquanto as *Firmicutes* diminuem significativamente a proporções similares as observadas nos magros. O genoma das *Firmicutes* contém genes que codificam enzimas não presentes nos mamíferos que podem aumentar a capacidade absorptiva do trato digestivo, levando assim ao ganho de peso. Se a microbiota de ratos obesos *ob/ob* fosse transplantada em ratos sem microbiota intestinal, estes apresentariam ganho de peso mesmo sem aumento da ingesta alimentar. Por outro lado, se ratos sem germes recebessem a microbiota de ratos magros (*Bacteroidetes* predominantemente) não seria observado ganho de peso. Isto mostra a importância da microbiota intestinal na regulação do peso pelo menos nos roedores (73).

Zhang *et al* avaliaram pacientes após 8-15 meses do RYGB com IMC médio de 27,7Kg/m<sup>2</sup> e os compararam com indivíduos obesos e magros, demonstrando que o RYGB altera a microbiota intestinal. *Firmicutes* era o grupo dominante nos magros e obesos, mas estava significativamente diminuída após a cirurgia. *Bacteroidetes* foram encontrados praticamente na mesma proporção nos magros e obesos. Após a cirurgia houve aumento proporcional das *Gammaproteobacteria* enquanto *Verrucomicrobia* estava abundante nos indivíduos magros e após RYGB, mas não nos obesos. As mudanças da

microbiota intestinal após RYGB podem representar uma nova explicação para as alterações metabólicas das cirurgias bariátricas (74).

### **1.7 Fatores Predidores de Remissão do DM2**

As cirurgias bariátricas têm sido eficazes na promoção da perda sustentada de peso em obesos mórbidos e está relacionada à marcante remissão do DM2, provavelmente por afetar diretamente as bases fisiopatológicas desta doença. Em contraste com a maioria dos pacientes que experimentam a remissão do DM2 após as cirurgias, alguns pacientes permanecem em um estado hiperglicêmico com necessidade do uso de agentes antidiabéticos.

Os fatores pré-operatórios preditores da remissão do diabetes após cirurgia bariátrica têm sido ainda pouco avaliados. Schauer *et al* demonstraram que a remissão do DM2 é diretamente proporcional ao grau de controle glicêmico pré-operatório e a perda do excesso de peso, porém inversamente proporcional à duração e severidade do DM2 (27). Outros estudos observacionais prévios sugerem que maior perda de peso, melhor controle do peso em longo prazo, uso de hipoglicemiantes orais em oposição ao uso de insulina, menor tempo de duração do DM2 e maior grau de controle glicêmico pré-operatório podem predizer a maiores taxas de remissão da doença (75,76)

Estudo prospectivo mostrou que pacientes com hemoglobina glicada (A1c) basal acima de 10% tiveram uma taxa de 50% de remissão em comparação a uma taxa de 77,3% entre os pacientes com A1c de 6,5-7,9%. Enquanto, o tempo de DM2 pré-operatório superior a 10 anos foi relacionado a menores taxas de

remissão. Houve maior taxa de remissão no sexo feminino (74% *versus* 18%), porém o número de homens na amostra era pequeno. Neste estudo, no entanto, não houve associação da remissão do DM2 ao peso pré-operatório, perda de peso, idade, tipo de tratamento pré-operatório (uso de hipoglicemiantes orais *versus* uso associado de insulina) (76).

Mais recentemente, foi demonstrado que o nível basal de peptídeo-C, uma variável que estima a função da célula beta pancreática, pode predizer o grau de remissão do DM2 após a cirurgia bariátrica. Foram estudados 147 pacientes submetidos ao RYGB, com remissão do DM2 de 91,2%, sendo as taxas de remissão do DM2 positivamente relacionadas aos níveis de peptídeo-C pré-operatórios: 5,3%, 82% e 90,3% para respectivos níveis <3ng/mL, 3-6ng/mL e >6ng/mL (77).

Outro fator preditor mais recentemente sugerido foi à magnitude da adiposidade visceral. Em estudo, no qual houve remissão do DM2 em 34 dentre 50 pacientes, no grupo em remissão foi observado menor tempo de doença, menor nível de A1c pré-operatório, menores taxas uso de insulina pré-operatórias, em comparação aos pacientes em não remissão. Não havendo diferença com relação ao IMC pré-operatório, mas com diferença significativa na relação da área de gordura visceral/subcutânea abdominal pré-operatória avaliada através de tomografia computadorizada. Maior área foi encontrada nos pacientes em não remissão, sendo a adiposidade visceral considerada uma influência negativa na remissão do DM2 após RYGB (78).

## **2.OBJETIVOS**

### **Objetivo Principal**

- Avaliar os mecanismos fisiopatológicos subjacentes ao DM2 nos pacientes que não tiveram remissão da doença após o RYGB.

### **Objetivos específicos**

- Caracterizar a resposta de incretinas endógenas a um teste de refeição padrão em pacientes obesos com DM2 submetidos à cirurgia bariátrica pela técnica de RYGB que tiveram e os que não tiveram remissão do DM2.
- Caracterizar a ação da insulina exógena ao teste de tolerância à insulina nos pacientes dos grupos acima.
- Comparar a secreção de incretinas endógenas entre os grupos citados acima e pacientes magros não diabéticos.
- Comparar a resposta à ação da insulina exógena ao teste de tolerância à insulina nos pacientes acima citados e pacientes magros não diabéticos.
- Correlacionar os efeitos da cirurgia bariátrica com fatores humorais, dentre os quais as adipocinas e contribuinte para a maior sensibilidade à insulina.

### **3. METODOLOGIA**

#### **3.1 Pacientes**

Este estudo foi realizado com base na a revisão de prontuários dos 386 pacientes obesos mórbidos diagnosticados com DM2 submetidos ao RYGB no Departamento de Cirurgia da Universidade Estadual de Campinas entre janeiro de 2001 e janeiro de 2006. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa desta universidade. Todos os participantes forneceram termo de consentimento livre e esclarecido antes da participação.

Entre essas pessoas, foram formados dois grupos. Os primeiros 30 pacientes acompanhados regularmente no ambulatório sem remissão do DM2 foram recrutados consecutivamente para compor o grupo não-remissão (NR). Foram obedecidos os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

##### **Critérios de inclusão**

- Idade entre 21 e 60 anos.
- Capacidade de entender os procedimentos do estudo.
- Concordar voluntariamente em participar do estudo, assinando o termo de consentimento informado.
- Tempo de cirurgia maior que dois anos.
- Variação do peso menor que 5% nos últimos três meses.
- Não remissão do DM2

##### **Critérios de exclusão**

- História de doença hepática como cirrose ou hepatite crônica ativa

- Alteração da função renal (creatinina > 1,4 mg/dl em mulheres e > 1,5 mg/dl em homens).
- Alteração da função hepática: transaminases três vezes acima do valor normal.
- História recente de neoplasia (< 5 anos).
- Uso de corticóide via oral ou injetável por mais de 14 dias consecutivos nos últimos três meses.
- Uso atual de insulina.
- Cirurgia bariátrica secundária
- Não desejo de participar ou incapacidade de fornecer o consentimento informado.

### 3.1.1 Remissão do DM2

Os critérios usados para definir a não remissão do DM2 foram à necessidade de medicamentos antidiabetes e os mesmos critérios para o diagnóstico de DM2 baseado na definição da American Diabetes Association (ADA). Desta forma, a presença de glicemia plasmática de jejum acima de 126mg em duas ocasiões e/ou glicemia plasmática maior ou igual a 200 mg/dL duas horas após ingerir uma dose de 75g de glicose anidra em duas ocasiões ou aleatória associada a sinais e sintomas típicos de diabetes (79). A principal razão para a exclusão foi o uso de insulina (n = 8).

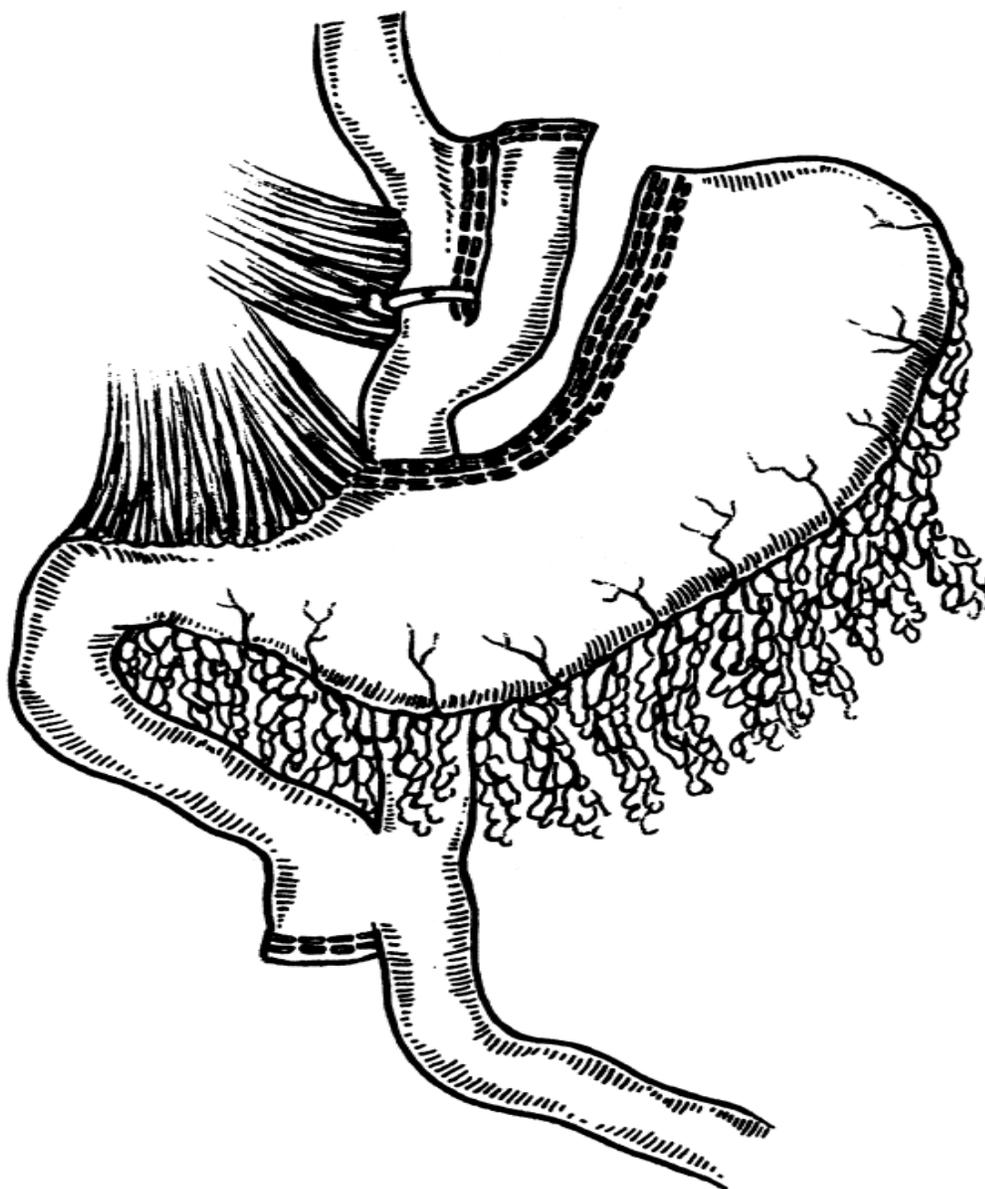
Depois de completar a formação do grupo NR (n = 13), um grupo de remissão (R) foi recrutado. O DM2 era considerado em remissão se o nível de A1c

estivesse na faixa normal (abaixo de 6%) e o nível de glicemia de jejum fosse abaixo de 100 mg/dL por pelo menos um ano e na ausência de terapia farmacológica ativa (80). Ele foi composto por pacientes pareados para as seguintes características selecionadas: duração da doença, tempo de cirurgia, IMC prévio, IMC final, perda de excesso de peso (PEP), percentual de massa gorda, distribuição da gordura corporal avaliada pela relação cintura/quadril e idade (n = 15). Um controle, grupo não-cirúrgico de indivíduos magros sem DM2 também foi estudado (n = 41).

### 3.1.2 Procedimentos Cirúrgicos

Todos os procedimentos foram realizados pela mesma equipe cirúrgica. As principais características do RYGB são a formação de uma bolsa gástrica de 30 mL junto à curvatura menor do estômago, uma alça biliopancreática de 100 cm, uma alça alimentar de 150 cm e uma alça comum com o restante do intestino delgado (81). 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). A maior parte do estômago, o duodeno e o jejuno proximal ficam excluídos da passagem dos alimentos (alça biliar ou aferente, em torno de 100 cm de intestino). A anastomose da alça excluída é feita a 150 cm da união gastrojejunal, em Y de Roux. O trajeto de alça comum ao alimento e ao suco biliopancreático fica limitado a cerca de 450 cm (Figura 2)

Figura 2. Técnica do RYGB (60)



### 3.2 Métodos

Todos os participantes foram submetidos à mesma avaliação metabólica. Pacientes foram admitidos às 7:00h depois de um período de 12 horas noturno de jejum. Foram avaliados quanto a história completa médica, exame físico, dados

antropométricos, composição corporal. Foram procedidos exames de sangue, teste de refeição padrão (MTT) e teste de tolerância à insulina (KITTT).

### 3.2.1 Dados Clínicos

Foram verificados dados demográficos, história médica, sinais vitais (pressão arterial e frequência cardíaca) e dados antropométricos (peso, altura, IMC, medida da circunferência da cintura e do quadril) antes dos demais procedimentos do estudo. A pressão arterial e frequência cardíaca foram aferidas no período da manhã (08:00 às 10:00h) após repouso de pelo menos 10 min, obtendo-se a média de três medidas em membro superior direito com o paciente sentado, com intervalo de 1 a 2 min entre cada aferição. Os pacientes foram pesados em balança digital e o peso registrado em Kg, a altura em metro, a partir destes, calculado o IMC (peso em Kg dividido pelo quadrado da altura em m). As medidas da cintura (altura acima das cristas ilíacas) e quadril (altura dos trocânteres maiores) foram realizadas no período da manhã e registradas em cm.

A medida da perda do excesso de peso (PEP) após a cirurgia bariátrica foi obtida pela porcentagem de peso extra perdido calculada pela fórmula abaixo (82).

$$\text{PEP (\%)} = \frac{(\text{Peso inicial} - \text{Peso final})}{(\text{Peso inicial} - \text{Peso para IMC} = 25)}$$

### 3.2.2 Composição Corporal

A massa magra foi medida através de bioimpedância elétrica utilizando um aparelho de análise da composição corporal (modelo TB-300, BIA-Biodynamics, Seattle, WA).

### 3.2.3 Teste de Refeição Padrão

MTT foi realizado às 8:00. Após um cateter venoso ser colocado na região antecubital e repouso absoluto por pelo menos 5 minutos foi procedida à primeira coleta de sangue. Após 12 horas de jejum, os pacientes receberam uma refeição padrão, composta por 237 ml de Ensure Plus HN e 1 Animal Bar (40g). O total calórico e os conteúdos de gordura, carboidrato e proteína da refeição eram respectivamente 525 Kcal, 31,5%, 49,5% e 19% e foi de até 10 minutos o tempo de ingestão. O início da ingestão foi considerado tempo zero. Os pacientes permaneceram sentados ou deitados durante todo o período do teste.

Amostras de sangue foram coletadas nos tempos -15, 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, e 180 minutos. Foram utilizados para a coleta os seguintes tubos: tubos secos (sem reagente) e tubos com EDTA K3, EDTA K3 com aprotinina (Trasylol – A-6012, Sigma) e EDTA K3 com diprotina A (Ile Pro Ile – I-9759, Sigma). Os tubos secos permaneceram em temperatura ambiente por cerca de 30 minutos, foi feita determinação imediata dos níveis de glicose no plasma e em seguida foram refrigerados. Os demais tubos foram imediatamente refrigerados e posteriormente centrifugados por 15 minutos a 2500 rpm para posterior análise de insulina, peptídeo-C, ácidos graxos livres (AGL), glucagon, GLP-1 e GIP. O sobrenadante foi separado em tubos com tampa, em alíquotas de 1 ml, e armazenados a -70 °C.

	Seco 8 ml	EDTA K3 4 ml	EDTA K3 + Aprotinina 4 ml	EDTA K3 + Diprotina 4 ml	Volume por coleta (ml)
-15	1	1	1	0	40
0	2	2	1	1	32
15	1	2	1	1	24
30	1	2	1	1	24
45	1	2	1	1	24
60	1	2	1	1	24
90	1	2	1	1	24
120	1	2	1	1	24
180	1	2	1	1	24
Total	-	-	-	-	240

A área total sob a curva concentração-tempo (AUC) foi calculada usando a regra trapezoidal.

Tempo	-15	0	15	30	45	60	90	120	180
Glicose	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Insulina	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Peptídeo-C	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Glucagon	X	X	X	X	X	X	X	X	X
GLP-1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
GIP	X	X	X	X	X	X	X	X	X
AGL	X	X	X	X	X	X	X	X	X

### 3.2.4 Teste de Tolerância à Insulina

A avaliação da sensibilidade à insulina foi feita pelo método do teste de tolerância à insulina (KITT) que se constitui na injeção em bolus de 0,1 UI de insulina regular humana intravascular pó Kg de peso corporal, seguido do estudo do decaimento da glicose entre 3 e 15 minutos após a infusão da insulina. A glicose foi medida por métodos oxidativos convencionais. Durante o teste foram realizadas medidas da glicemia em aparelho portátil para a medição da glicose (glicosímetro One-Touch Ultra® Johnson&Johnson). Ao final do teste foi infundida glicose hipertônica de acordo com a glicemia capilar. A padronização deste procedimento tem sido realizada com sucesso em nosso serviço.

A queda da glicose é determinada por dois fatores: supressão da produção hepática de glicose e estímulo à captação de glicose pelos tecidos insulino-sensíveis. A interpretação do KITT se baseia em quanto mais rápida e intensa for a queda da glicose mais sensível o indivíduo é à insulina. O índice corresponde à queda da glicose expressa em % / minuto. Quanto maior o KITT maior a sensibilidade à insulina. Assim a queda da glicose observada nos primeiros 15 minutos após o início do teste reflete a captação de glicose pelos tecidos induzida pela insulina, bem como a inibição da liberação de glicose pelo fígado (62).

### 3.2.5 Ensaio Biológico

Amostras de sangue foram coletadas para a dosagem dos níveis de colesterol, HDL colesterol, triglicérides, glutamyl transferase, aspartato e alanina aminotransferases e ácido úrico pelo método enzimático; o número de leucócitos

por contagem automática; o nível de A1c por cromatografia líquida de alta performance (HPLC) e o nível de proteína C-reativa (PCR-us) por método de nefelometria automatizada de alta sensibilidade. O nível de colesterol LDL foi calculado usando o método de Friedewald. A glicose plasmática foi medida pela técnica de glicose oxidase (Beckman Analisadores de glicose; Beckman, Fullerton, CA). A insulina plasmática foi medida em duplicata por radioimunoensaio usando um kit de insulina humana com insignificante reatividade cruzada com pró-insulina e seus produtos de cisão (Linco Research, St. Louis, MO). Os coeficientes de variação (CV) intra-ensaio e inter-ensaio foram de 2,9 a 9,4% e 5,5 a 8,5%, respectivamente. Os níveis de glucagon e de peptídeo-C foram medidos por radioimunoensaio (Linco Research), com CV intra-ensaio e inter-ensaio de 1,7 para 8,5% e 2,2 a 8,5%, respectivamente. Os níveis de GLP-1 e GIP foram medidos por ELISA (Linco Research), com CV intra-ensaio e inter-ensaio de 3 a 8% e 5,7 a 9%, respectivamente. AGL foram determinados por um método padrão colorimétrico (AGNE; ELISA; Wako Chemicals, Richmond, VA). Os níveis de anti-GAD, adiponectina, leptina, resistina, TNF- $\alpha$ , IL-6 e proteína quimiotática de monócitos (MCP-1) foram medidos por ELISA (Linco Research), e todos tiveram coeficientes de variação abaixo de 10%.

### 3.2.6 Avaliação da Resistência à Insulina

Para avaliar a resistência à insulina, os seguintes índices foram calculados: (i) modelo homeostático de avaliação da resistência à insulina (HOMA-IR), (ii) índice de sensibilidade à insulina à glicose oral (OGIS do inglês *oral glucose*

*insulin sensitivity index*) e (iii) índice de sensibilidade à insulina (ISI), também conhecido como índice de Matsuda.

No HOMA-IR, a medida da resistência à insulina, é calculada pela fórmula:  $(\text{Glicose}_{\text{jejum}} \times \text{Insulina}_{\text{jejum}}) / 22.5$  (83). O índice OGIS é um modelo matemático que está disponível eletronicamente que avalia a sensibilidade à insulina a partir de dados da glicemia e da insulinemia durante o MTT. OGIS é um substituto mais genuíno do índice de sensibilidade à insulina avaliado pelo *clamp* que o HOMA-IR, uma vez que no HOMA-IR apenas as glicemias e insulinemias em jejum são avaliadas (84). O ISI é definido pela seguinte fórmula:  $10.000 / \sqrt{[(\text{Glicose}_{\text{jejum}} \times \text{Insulina}_{\text{jejum}}) \times (\text{Glicose}_{\text{MTT média}} \times \text{Insulina}_{\text{MTT média}})]}$ , onde a glicemia de jejum e dados de insulina são tomadas no tempo zero do MTT e onde a média dos dados representam a média dos valores da glicose e insulina obtidos durante todo o MTT (85).

### 3.2.7 Índices de Secreção de Insulina

Os seguintes índices de secreção de insulina baseados no MTT foram estudados: (i) HOMA-beta, (ii) índice insulinonênico (IGI), (iii) relação entre a área sob a curva de insulina para a área sob a curva de glicose durante o MTT ( $\text{AUC}_{\text{insulina}} / \text{AUC}_{\text{glicose}}$ ), (iv) relação entre a área sob a curva de peptídeo-C para a área sob a curva de glicose ( $\text{AUC}_{\text{peptídeo-C}} / \text{AUC}_{\text{glicose}}$ ) e (v) índices de secreção-sensibilidade à insulina 1 e 2 (ISSI-1 e ISSI-2).

O HOMA-beta ou modelo homeostático de avaliação da função da célula beta, cujo cálculo foi feito através da seguinte equação:  $(20 \times \text{Insulina}_{\text{jejum}}) / (\text{Glicose}_{\text{jejum}} - 3.5)$  visa avaliar a capacidade secretória das células beta (81).

O IGI foi calculado da seguinte forma:  $(\text{Insulina}_{30} - \text{Insulina}_0) / (\text{Glicose}_{30} - \text{Glicose}_0)$ , onde os níveis de insulina e glicose foram avaliados nos tempos 0 min e 30 min durante o MTT (86). Além disso, para ajustar eficazmente os efeitos da resistência à insulina sobre as alterações individuais na secreção de insulina, as alterações na disfunção das células beta foram confirmados com precisão com o uso do índice IGI/ HOMA-IR (87).

As  $\text{AUC}_{\text{insulina}} / \text{AUC}_{\text{glicose}}$  e  $\text{AUC}_{\text{peptídeo-C}} / \text{AUC}_{\text{glicose}}$  foram calculadas utilizando a regra trapezoidal aplicado às curvas de insulina e glicose durante o MTT.

ISSI-1 e ISSI-2 (Índices de secreção-sensibilidade a insulina) foram calculados, respectivamente, pelo produto da  $\text{AUC}_{\text{insulina}} / \text{AUC}_{\text{glicose}}$  e o OGIS e pelo produto da  $\text{AUC}_{\text{peptídeo-C}} / \text{AUC}_{\text{glicose}}$  e o OGIS (88).

### 3.2.8 Análise Estatística

A análise dos dados foi realizada usando o programa SPSS 18.0 (SPSS, Chicago, IL, EUA). Métodos não paramétricos estatísticos foram utilizados na maioria dos casos, ou seja, teste de Mann-Whitney para comparação dos dois grupos (NR versus R, NR versus controle, R versus controle) e Kruskal-Wallis para a comparação dos três grupos (NR, R e controle). Os dados estão expressos como as médias (DP- desvio padrão) ou medianas (SE- *standard error*). As AUCs para as variáveis estudadas durante o MTT foram calculadas usando a regra trapezoidal. A significância adotada foi de  $p < 0.05$ .

#### 4.RESULTADOS

Os dados relativos aos parâmetros clínicos estão resumidos na Tabela 1. Os grupos NR e R não diferiram quanto à idade (52,6 vs 55,7 anos), duração do DM2 (127,4 x 96 meses), níveis de A1c pré-operatório (7,5 vs 7,9%), PEP (67,7 vs 67,5%), IMC pré-operatório (44,8 vs 46,5 Kg/m<sup>2</sup> e IMC pós-operatório (32,6 vs 32,4 Kg/m<sup>2</sup>), estes dois últimos demonstrados na Figura 3. Antes da cirurgia, todos os pacientes (n = 28) estavam em uso de agentes anti-diabetes orais, e 7/15 pacientes no grupo R e 8/13 pacientes no grupo NR estavam com uso associado de insulina. Após a cirurgia, nenhum dos pacientes estava usando insulina. Em cada grupo, houve um paciente com positividade do anti-GAD. Níveis de A1c no pós-operatório foram significativamente maiores no grupo NR (6,8 vs 5,7%).

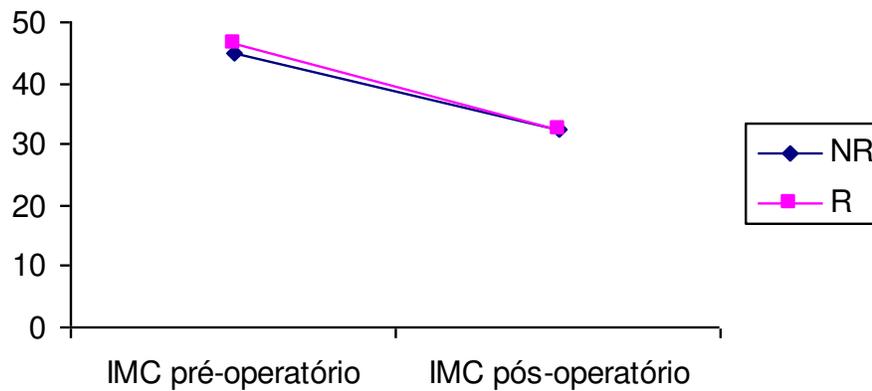
Com relação ao tratamento pós operatório, 12 pacientes do grupo NR usavam Metformina, sendo 6 pacientes em monoterapia, e 6 pacientes com terapia dupla com Sulfoniluréia (n=4), Rosiglitazona (n=1) e Vildagliptina (n=1), e havia 1 paciente em monoterapia com Sulfoniluréia.

Tabela 1. Características clínica basais dos grupos cirúrgicos

	<i>NR</i>	<i>R</i>
Sexo (F:M)	11:2	14:1
Idade (anos)	52.6(2.3)	55.7(1.2)
Duração do DM2 (meses)	127.4(21.4)	96(20.6)
Tempo de cirurgia (meses)	45.2 (6.4)	41.4 (4.3)
IMC pré-operatório (Kg/m <sup>2</sup> )	44.8(7.8)	46.5(2.2)
A1c no pré-operatório (%)	7.5(0.8)	7.9(1.0)
Uso de insulina pré-operatório	8/13	7/15
PEP (%)	67.7(7.1)	67.5(5.4)
IMC pós-operatório (Kg/m <sup>2</sup> )	32.6(2.2)	32.4(1.4)
Percentual de gordura (%)	34.4(2.6)	36.1(1.9)
Cintura/quadril	0.91(0.1)	0.89(0.2)
A1c no pós-operatório (%)	6.8(0.3)	5.7(0.1)*
Uso de ADO no pós-operatório	13/13	0/15
Anti-GAD (+)	1/13	1/15

Dados expressos como médias (SE). Nenhuma diferença foi observada entre os grupos com exceção de \* A1c no pós-operatório ( $p < 0.001$ ) e o uso de agentes antidiabéticos orais (ADO), que estava sendo usado em todos os pacientes em não remissão (NR), mas em nenhum paciente em remissão (R) do DM2. PEP : perda do excesso de peso.

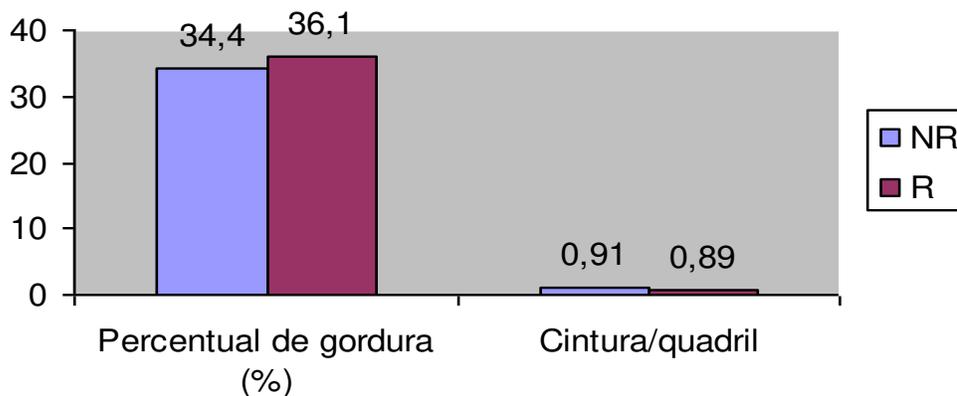
Figura 3. IMC antes e após a cirurgia nos grupos de pacientes operados



Dados expressos como médias. Nenhuma diferença foi observada entre os grupos de pacientes operados com relação ao IMC (índice de massa corpórea) pré e pós-operatórios.

A distribuição da gordura corporal avaliada através do percentual massa gorda e da relação cintura/quadril não diferiram entre os grupos NR e R: 34,4 vs 36,1 % e 0,91 vs 0,89 (Figura 4).

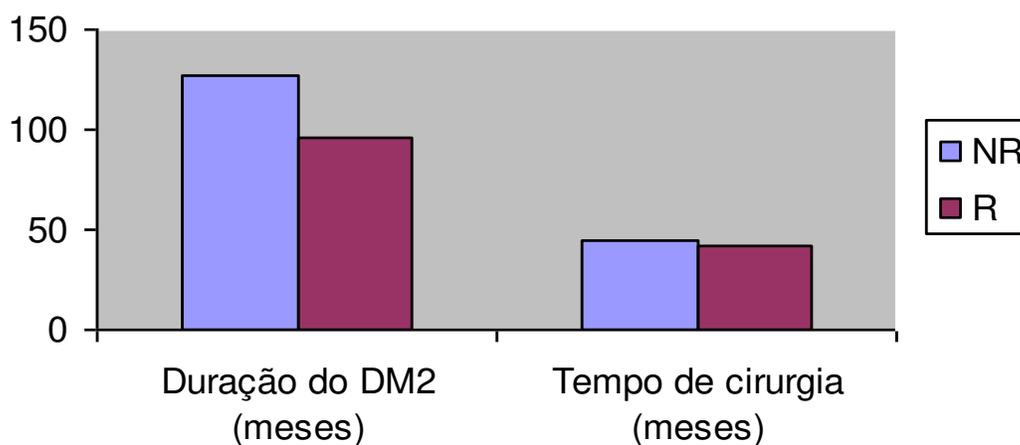
Figura 4. Distribuição de gordura corporal entre os pacientes operados



Dados expressos como médias. Nenhuma diferença foi observada entre os grupos de pacientes operados em relação ao percentual de gordura e à relação cintura/quadril.

A duração do DM2 não diferiu nos grupos NR e R (127,4 x 96 meses), assim como o tempo de cirurgia, 41 e 45 meses nos grupos R e NR, respectivamente (Figura 5).

Figura 5. Tempos de duração do DM2 e da cirurgia nos pacientes operados



Dados expressos como médias. Nenhuma diferença foi observada entre os grupos de pacientes operados com relação ao tempo de DM2 e ao tempo de cirurgia.

Conforme demonstrado na Tabela 2 diferenças estatisticamente significativas foram observadas entre os três grupos com relação ao número de leucócitos, resistina, MCP-1, TNF- $\alpha$ , adiponectina, HOMA-IR e HOMA-beta.

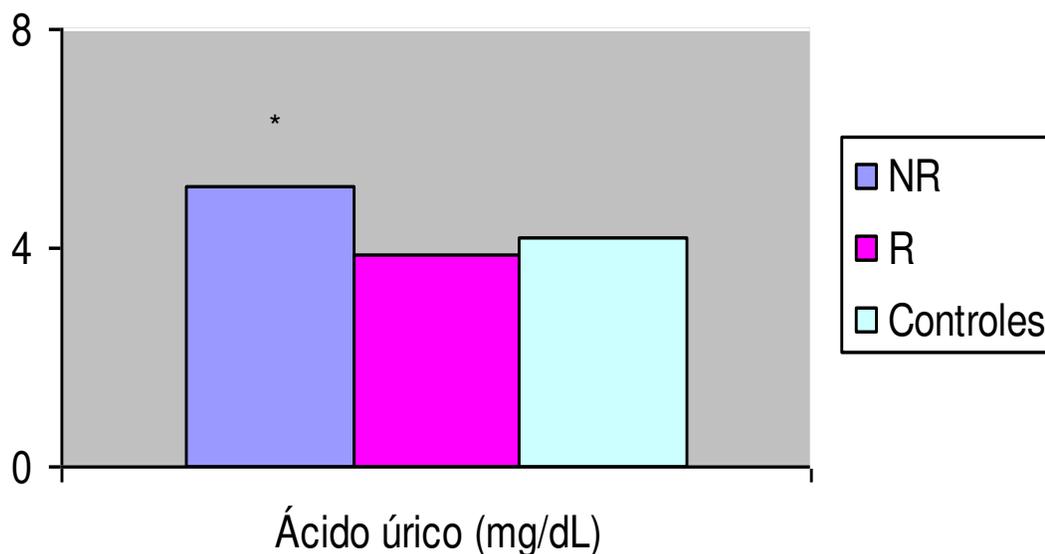
Tabela 2. Níveis de parâmetros bioquímicos e inflamatórios, adipocinas, HOMA-IR, HOMA-beta e KITT

	<i>NR</i>	<i>R</i>	<i>Controle</i>	<i>p</i>
	<i>N = 13</i>	<i>N = 15</i>	<i>N = 41</i>	( <i>Kruskal-Wallis</i> )
Colesterol total (mg/dL)	186.0(10.3)	185.9(5.6)	177.9(4.9)	0.605
HDL colesterol (mg/dL)	53.5(3.6)	58.9(2.7)	56.7(2.6)	0.471
Triglicérides (mg/dL)	111.2(12.2)	105.6(9.2)	98.2(7.8)	0.427
Ácido úrico (mg/dL)	5.1(0.5)*	3.9(0.2)	4.2(0.2)	0.159
Leucócitos (/mL)	6866.9(365.1)*	5423.6(296.5)	5997.4(228.1)	0.047
PCR-us (mg/dL)	0.27(0.05)*	0.12(0.04)	0.25(0.05)	0.070
IL-6 (pg/mL)	1.4(0.16)	1.3(0.3)	1.0(0.2)	0.150
TNF- $\alpha$ (pg/mL)	1.37 (0.4) †	2.97 (1.2) ‡	9.89 (3.1)	0.001
Resistina (ng/mL)	4.05(0.2)	4.5(0.1)	3.0(0.2)	<0.001
MCP-1 (ng/mL)	118.4(7.8)*	64.4(8.4)‡	152.4(24.4)	0.001
Leptina (ng/mL)	12.7(2.2)*†	20.7(3.4)	20.9(2.6)	0.064
Adiponectina (ng/mL)	9.4(1.5)*†	15.4(1.4)‡	6.2(0.7)	<0.001
HOMA- IR	2.1 (0.4)* †	1.2 (0.1)	1.6 (0.5)	0.009
HOMA- beta	320.9 (262.9)	211.7 (117.9)	170.2 (64.2)	0.013
KITT	1.5 (0.2) †	1.9 (0.2)	2.4 (0.2)	0.14

Dados expressos como média (SE). \*Diferença significativa entre os grupos NR e R ( $p < 0.05$ ), †Diferença significativa entre os grupos NR e Controle ( $p < 0.05$ ) e ‡Diferença significativa entre os grupos R e Controle ( $p < 0.05$ ).

O grupo NR teve níveis significativamente mais elevados de ácido úrico (5,1 vs 3,9 mg / dL) quando comparados ao grupo R. Não houve diferença estatística entre os grupos NR e controles ou R e controles (Figura 6).

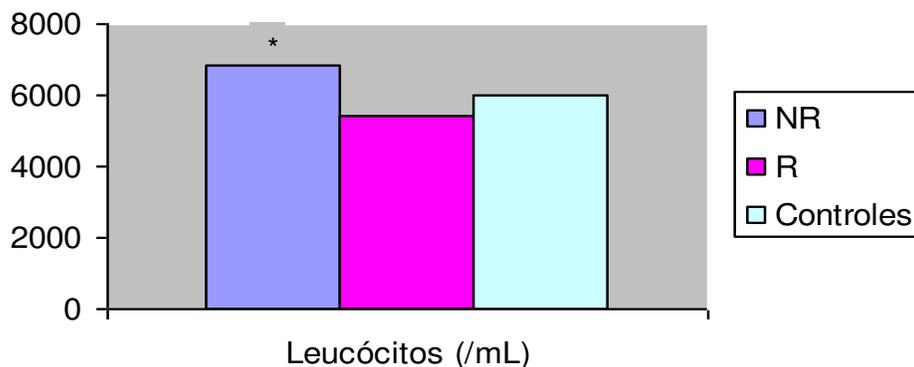
Figura 6. Níveis de ácido úrico nos grupos estudados



Dados expressos como média (SE). \*Diferença significativa entre os grupos NR e R ( $p < 0.05$ ), †Diferença significativa entre os grupos NR e Controle ( $p < 0.05$ ) e ‡Diferença significativa entre os grupos R e Controle ( $p < 0.05$ ).

Com relação ao número de leucócitos, também houve diferença entre os grupos NR e R (6866,9 vs 5423,6), mas não houve diferença entre esses e os controles (Figura 7).

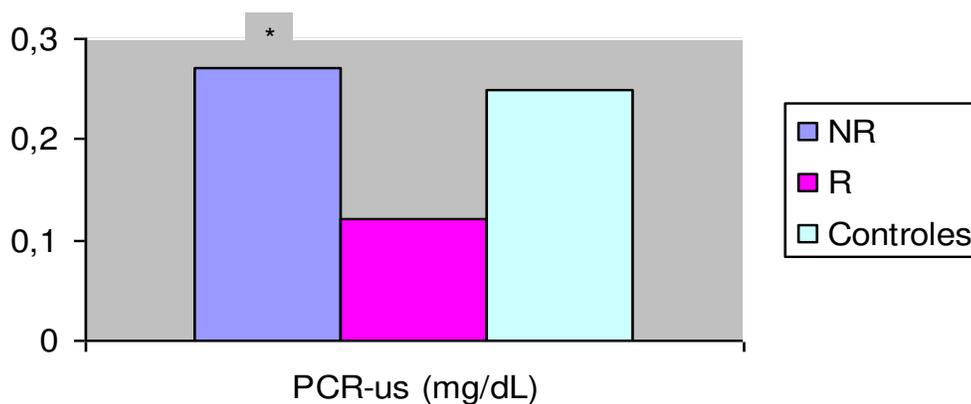
Figura 7. Número de leucócitos nos grupos estudados



Dados expressos como média (SE). \*Diferença significativa entre os grupos NR e R ( $p < 0.05$ ), †Diferença significativa entre os grupos NR e Controle ( $p < 0.05$ ) e ‡Diferença significativa entre os grupos R e Controle ( $p < 0.05$ ).

O grupo NR teve níveis significativamente mais elevados de PCR-us (0,27 contra 0,12 mg / dL) que grupo R, porém sem diferença estatística entre os grupos NR ou R e controles (Figura 8).

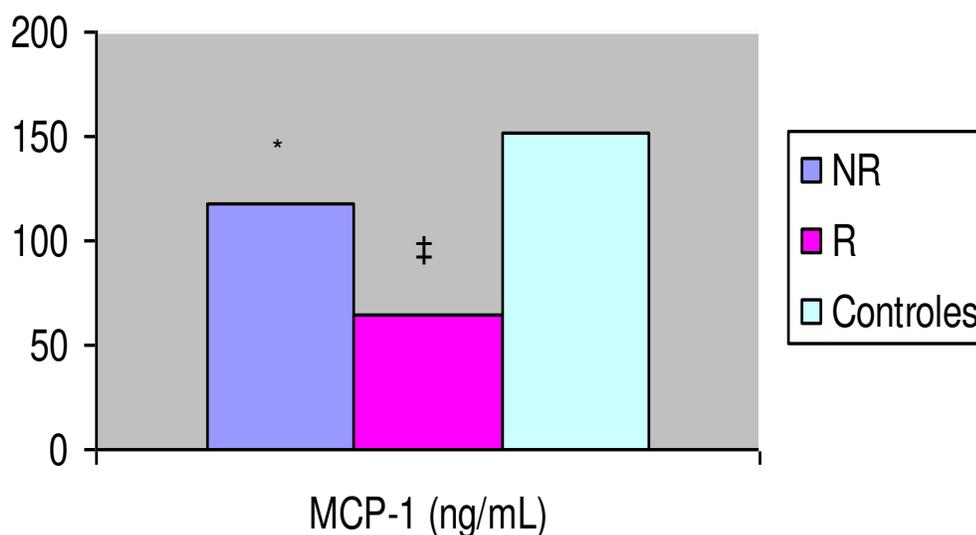
Figura 8. Níveis de PCR-us nos grupos estudados



Dados expressos como média (SE). \*Diferença significativa entre os grupos NR e R ( $p < 0.05$ ), †Diferença significativa entre os grupos NR e Controle ( $p < 0.05$ ) e ‡Diferença significativa entre os grupos R e Controle ( $p < 0.05$ ).

Os pacientes do grupo NR apresentaram nível de MCP-1 mais elevado que do grupo R, (118,4 vs 64,4 ng / mL). E estes apresentaram níveis mais baixos que os controles. Não houve diferença entre os pacientes NR e controles (Figura 9)

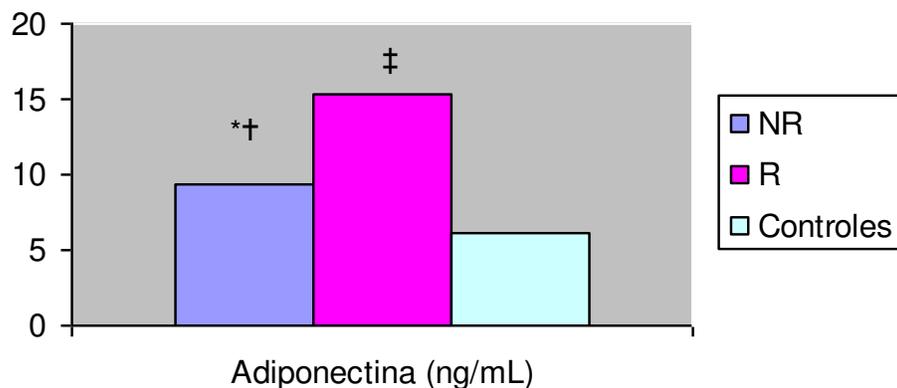
Figura 9. Níveis de MCP-1 nos grupos estudados



Dados expressos como média (SE). \*Diferença significativa entre os grupos NR e R ( $p < 0.05$ ), †Diferença significativa entre os grupos NR e Controle ( $p < 0.05$ ) e ‡Diferença significativa entre os grupos R e Controle ( $p < 0.05$ ).

Níveis mais baixos de adiponectina (9,4 versus 15,4 ng / mL) foram encontrados no grupo NR quando comparados ao grupo R, porém níveis mais elevados foram encontrados quando comparados os grupos R ou NR aos controles (Figura 10).

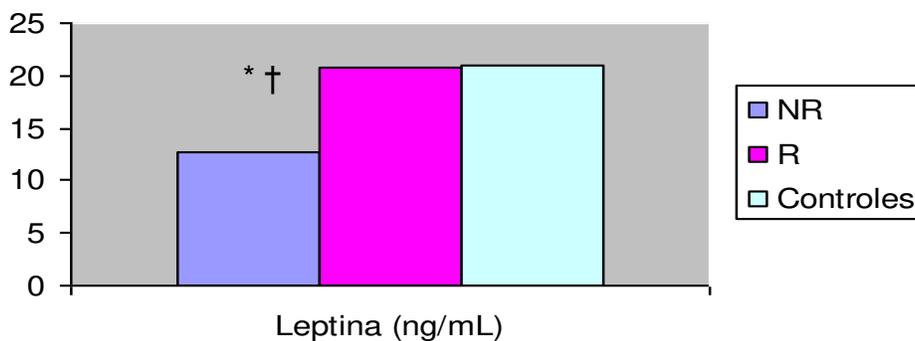
Figura 10. Níveis de Adiponectina nos grupos estudados



Dados expressos como média (SE). \*Diferença significativa entre os grupos NR e R ( $p < 0.05$ ), †Diferença significativa entre os grupos NR e Controle ( $p < 0.05$ ) e ‡Diferença significativa entre os grupos R e Controle ( $p < 0.05$ ).

O grupo NR apresentou níveis de leptina mais baixos (12,7 vs 20,7 ng / mL) em comparação com o grupo R, assim como em comparação aos controles. Quando comparado ao grupo controle, o grupo R tinha nível de leptina semelhante (Figura 11).

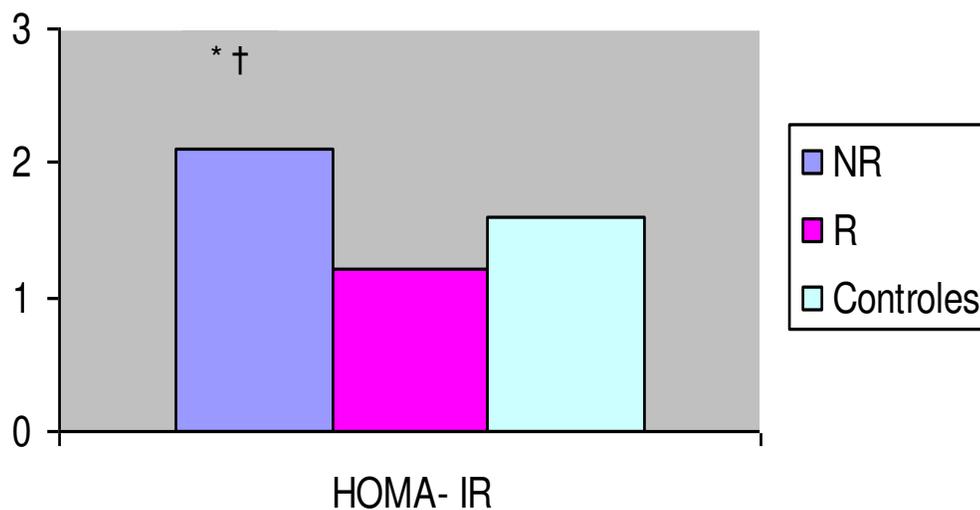
Figura 11. Níveis de Leptina nos grupos estudados



Dados expressos como média (SE). \*Diferença significativa entre os grupos NR e R ( $p < 0.05$ ), †Diferença significativa entre os grupos NR e Controle ( $p < 0.05$ ) e ‡Diferença significativa entre os grupos R e Controle ( $p < 0.05$ ).

Valor de HOMA-IR mais elevado (2,1 vs 1,2) foi encontrado no grupo NR em comparação ao grupo R, e também em comparação aos controles. Os grupos R e controles apresentaram valores de HOMA-IR semelhantes (figura 12).

Figura 12. Níveis de HOMA- IR nos grupos estudados

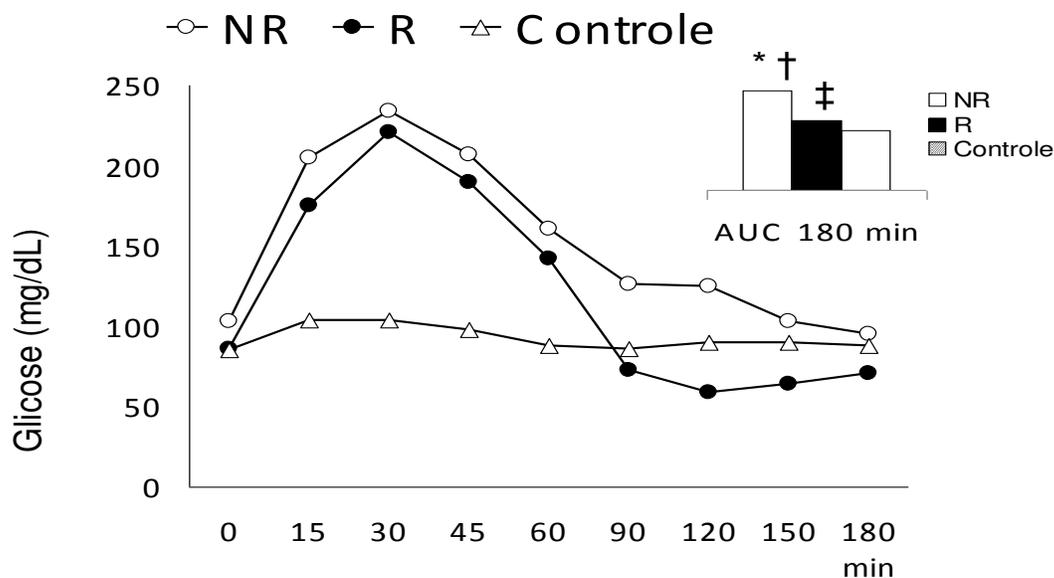


Dados expressos como média (SE). \*Diferença significativa entre os grupos NR e R ( $p<0.05$ ), †Diferença significativa entre os grupos NR e Controle ( $p<0.05$ ) e ‡Diferença significativa entre os grupos R e Controle ( $p<0.05$ ).

Os níveis de glicose, insulina, peptídeo-C, glucagon, GLP-1, GIP e AGL durante o MTT, expressos em valores da AUC estão resumidos na Figuras 13 a 18.

Comparando os grupos R, NR e controle,  $AUC_{\text{glicose}}$  foi significativamente maior nos indivíduos NR (Figura 13).

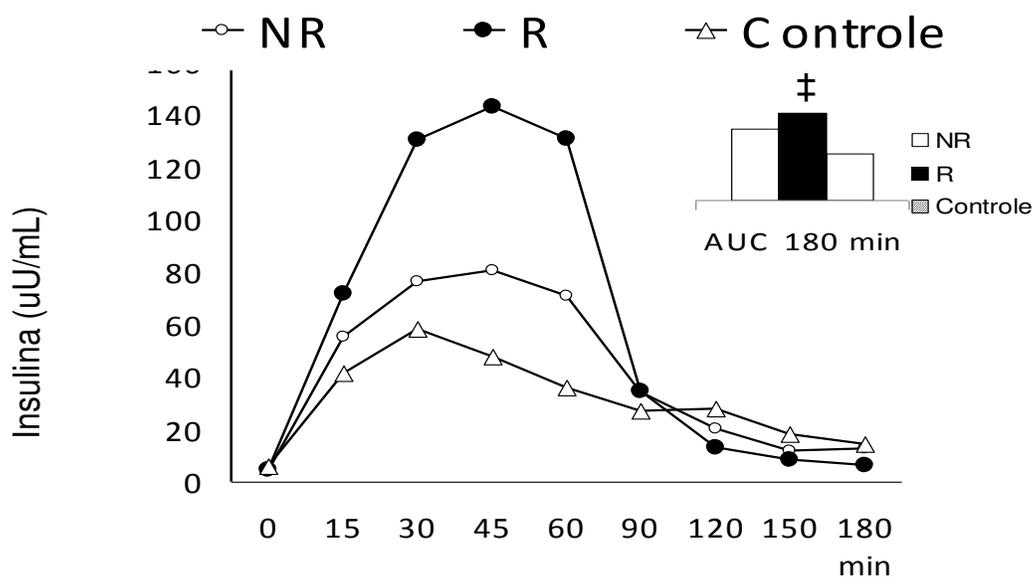
Figura 13. Médias das AUC das concentrações de Glicose durante o MTT



Dados de AUC expressos como média. Diferenças significativas entre os grupos NR, R e Controle. \* Diferença significativa entre os grupos NR e R ( $p < 0.05$ ). † Diferença significativa entre os grupos NR e Controle ( $p < 0.05$ ) e ‡ Diferença significativa entre os grupos R e Controle ( $p < 0.05$ ).

Os valores de  $AUC_{\text{insulina}}$  não diferiram entre os grupos R e NR, além disso,  $AUC_{\text{insulina}}$  foi significativamente maior nos pacientes do grupo R quando comparado aos controles (Figura 14).

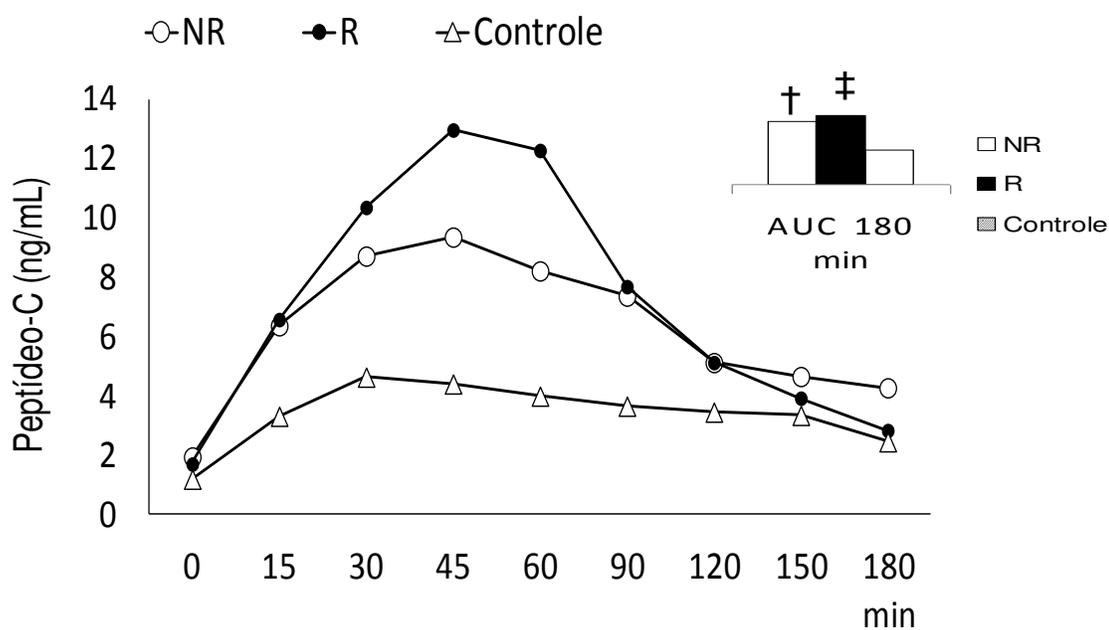
Figura 14. Médias das AUC das concentrações de Insulina durante o MTT



Dados de AUC expressos como média. Diferenças significativas entre os grupos NR, R e Controle. \* Diferença significativa entre os grupos NR e R ( $p < 0.05$ ). † Diferença significativa entre os grupos NR e Controle ( $p < 0.05$ ) e ‡ Diferença significativa entre os grupos R e Controle ( $p < 0.05$ ).

Os valores de  $AUC_{\text{peptideo-C}}$  não diferiram entre os grupos R e NR. Comparando-se os grupos NR e controle, os valores de  $AUC_{\text{peptideo-C}}$  foram significativamente maiores no primeiro grupo. Os mesmos resultados foram encontrados quando os grupos R e controle foram comparados (Figura 15).

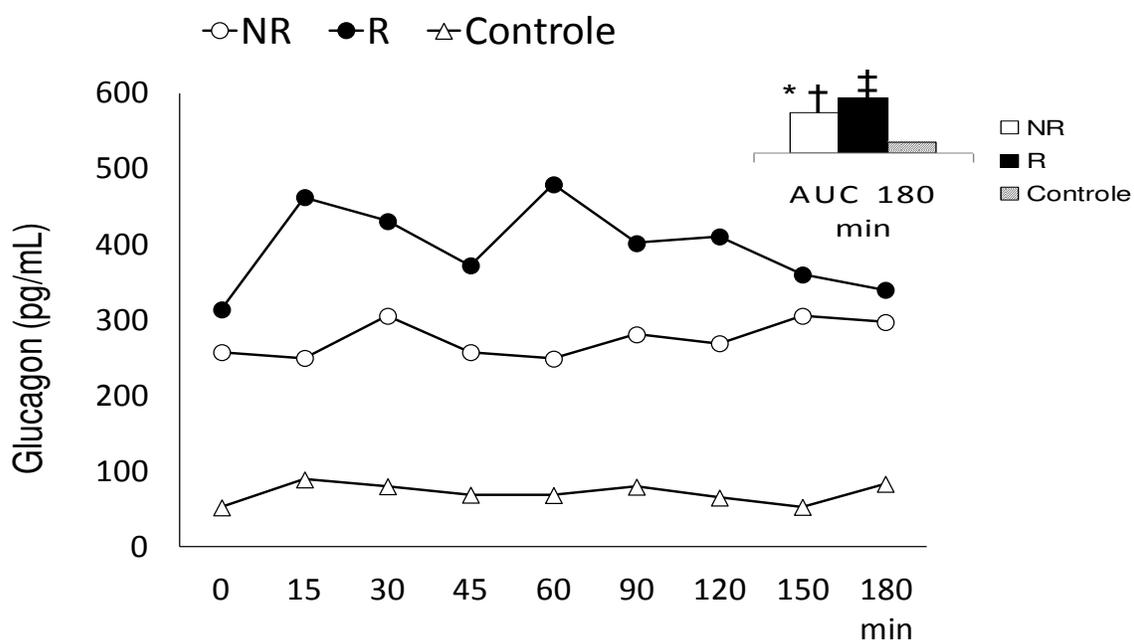
Figura 15. Médias das AUC das concentrações de Peptideo-C durante o MTT



Dados de AUC expressos como média. Diferenças significativas entre os grupos NR, R e Controle. \* Diferença significativa entre os grupos NR e R ( $p < 0.05$ ). † Diferença significativa entre os grupos NR e Controle ( $p < 0.05$ ) e ‡ Diferença significativa entre os grupos R e Controle ( $p < 0.05$ ).

Comparando os grupos R e NR, a  $AUC_{\text{glucagon}}$  foi significativamente menor nos indivíduos NR. Comparando-se os grupos NR e controle, os valores de  $AUC_{\text{glucagon}}$  foram significativamente maiores no primeiro grupo, assim como entre os grupos R e controle (Figura 16).

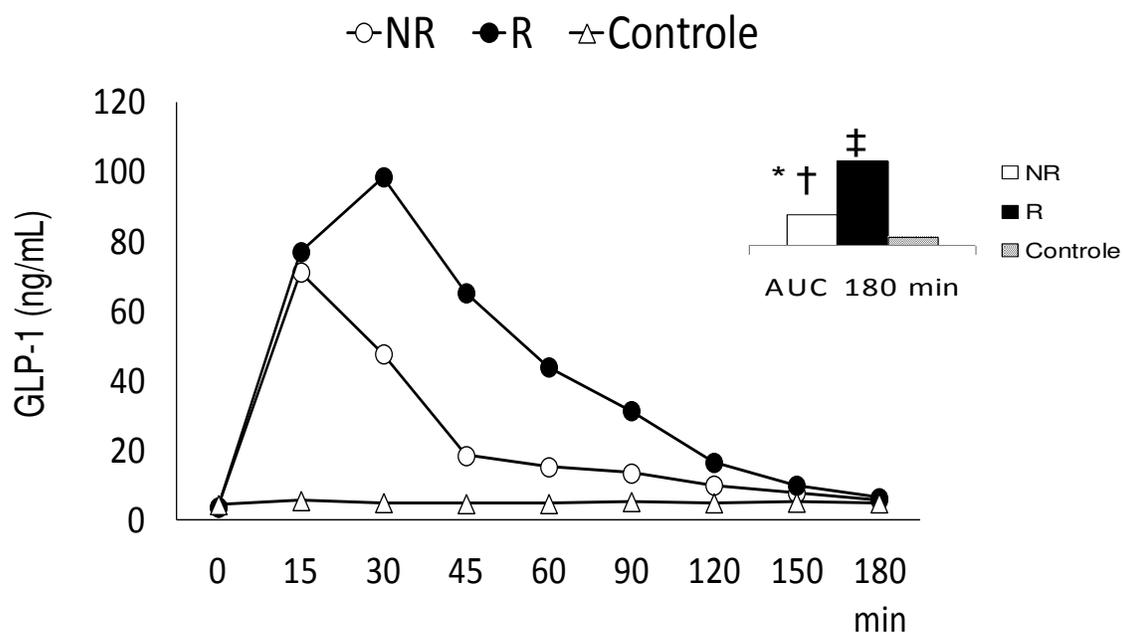
Figura 16. Médias das AUC das concentrações de Glucagon durante o MTT



Dados de AUC expressos como média. Diferenças significativas entre os grupos NR, R e Controle. \* Diferença significativa entre os grupos NR e R ( $p < 0.05$ ). † Diferença significativa entre os grupos NR e Controle ( $p < 0.05$ ) e ‡ Diferença significativa entre os grupos R e Controle ( $p < 0.05$ ).

O Grupo R apresentou valores significativamente maiores de  $AUC_{GLP-1}$  quando comparado aos grupos NR e controle. Comparando-se os grupos de NR e controle, os valores de  $AUC_{GLP-1}$  também foram significativamente maiores no primeiro grupo (Figura 17).

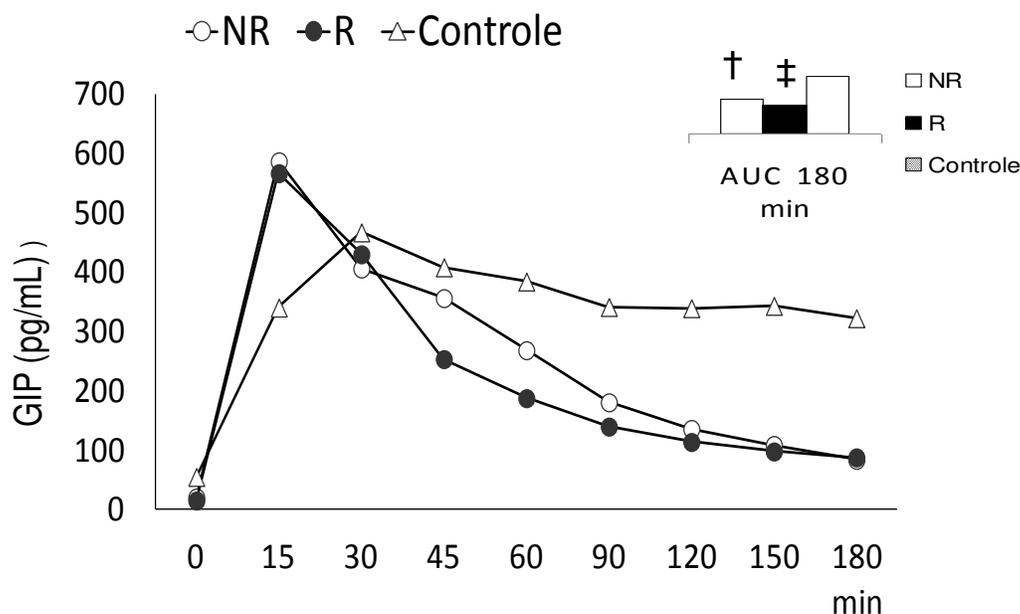
Figura 17. Médias das AUC das concentrações de GLP-1 durante o MTT



Dados de AUC expressos como média. Diferenças significativas entre os grupos NR, R e Controle. \* Diferença significativa entre os grupos NR e R ( $p < 0.05$ ). † Diferença significativa entre os grupos NR e Controle ( $p < 0.05$ ) e ‡ Diferença significativa entre os grupos R e Controle ( $p < 0.05$ ).

Os valores de  $AUC_{GIP}$  não diferiram entre os grupos R e NR. Comparando-se os grupos de NR e R ao controle, os valores de  $AUC_{GIP}$  foram significativamente menores nos primeiros (Figura 18).

Figura 18. Médias das AUC das concentrações de GIP-1 durante o MTT

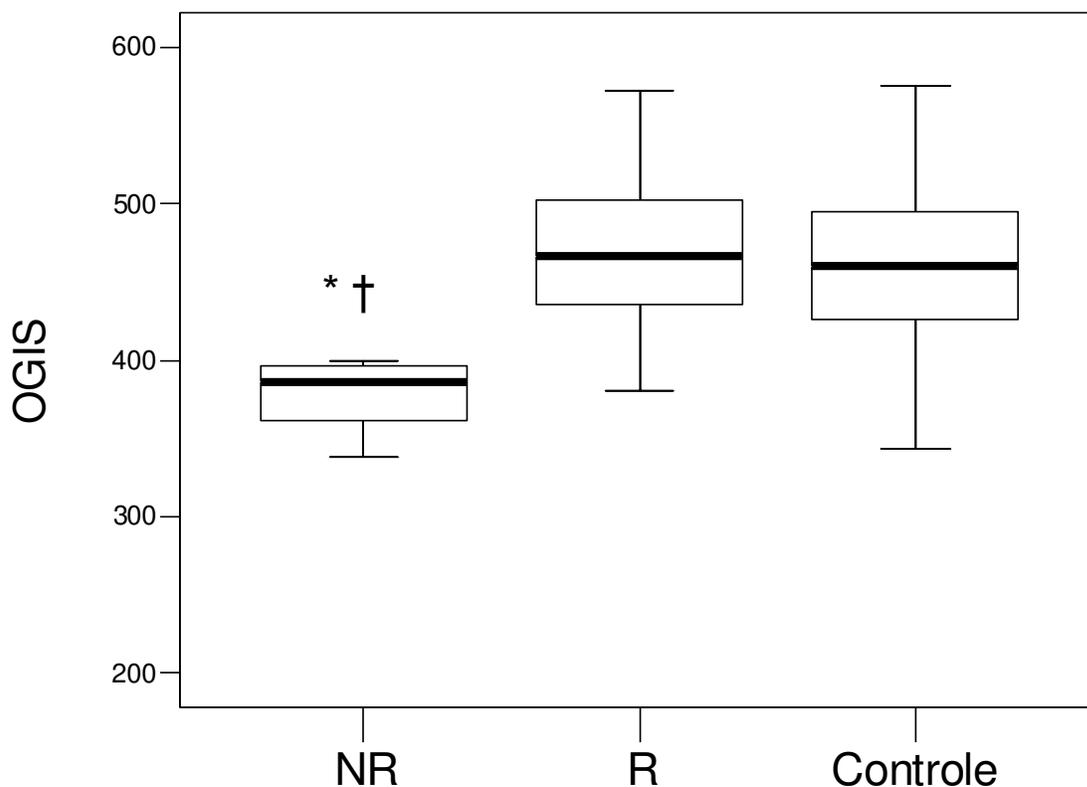


Dados de AUC expressos como média. Diferenças significativas entre os grupos NR, R e Controle. \* Diferença significativa entre os grupos NR e R ( $p < 0.05$ ). † Diferença significativa entre os grupos NR e Controle ( $p < 0.05$ ) e ‡ Diferença significativa entre os grupos R e Controle ( $p < 0.05$ ).

Ao avaliar  $AUC_{AGL}$ , não houve diferença estatística entre os grupos R e NR, e os indivíduos do grupo controle tinham um valor maior de AGL que esses dois grupos.

A sensibilidade à insulina avaliada pelo OGIS (Figura 19) foi significativamente menor no grupo NR do que nos grupos R e controle, porém foi similar nos grupos R e controle.

Figura 19. Sensibilidade à insulina avaliada durante o MTT pelo índice OGIS

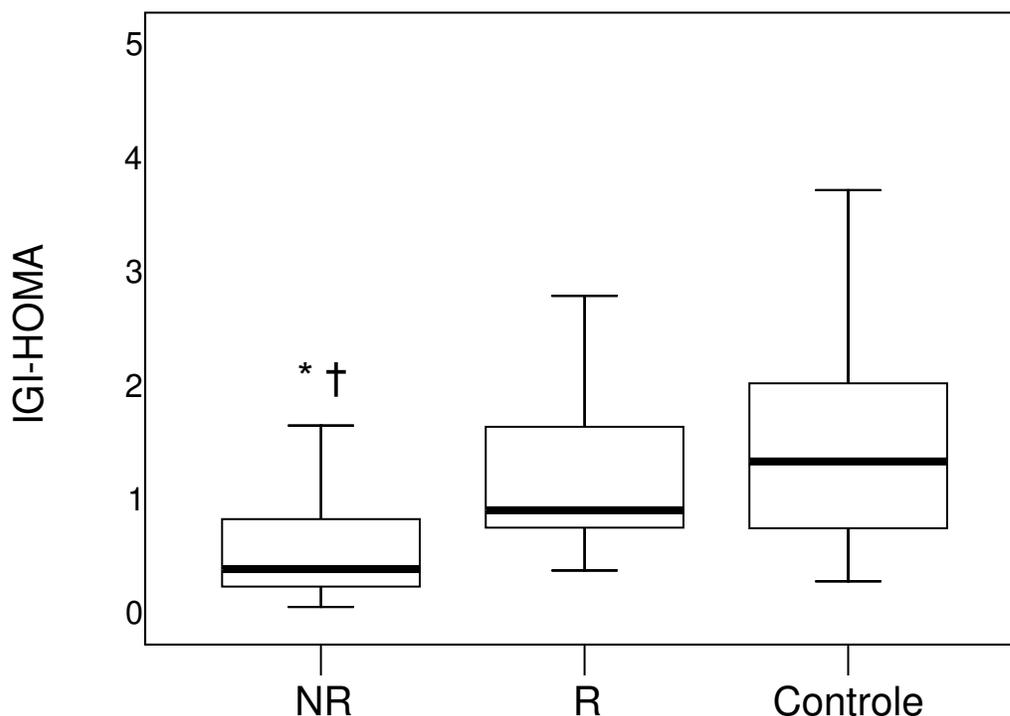


Dados expressos como médias (SD). \* Diferença significativa entre os grupos NR e R ( $p < 0.05$ ), † Diferença significativa entre os grupos NR e Controle ( $p < 0.05$ ) e ‡ Diferença significativa entre os grupos R e Controle ( $p < 0.05$ ).

No entanto, os valores de ISI foram semelhantes nos grupos NR e R, sendo nesses significativamente maiores do que o do grupo controle.

Os valores dos índices de secreção de insulina foram mostrados nas Figuras 20 a 24. Os valores do IGI foram semelhantes nos grupos R e NR, mas foram significativamente menores no grupo NR em relação ao grupo controle. Para a avaliação da função das células beta, a secreção de insulina foi avaliada no contexto da sensibilidade à insulina. Assim, a relação IGI / HOMA (Figura 20) foi avaliada, e observou-se que o grupo NR tinha um valor menor do que os grupos R e controle, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos R e controle, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos R e controle.

Figura 20. Secreção de insulina avaliada durante o MTT pelo índice IGI/HOMA

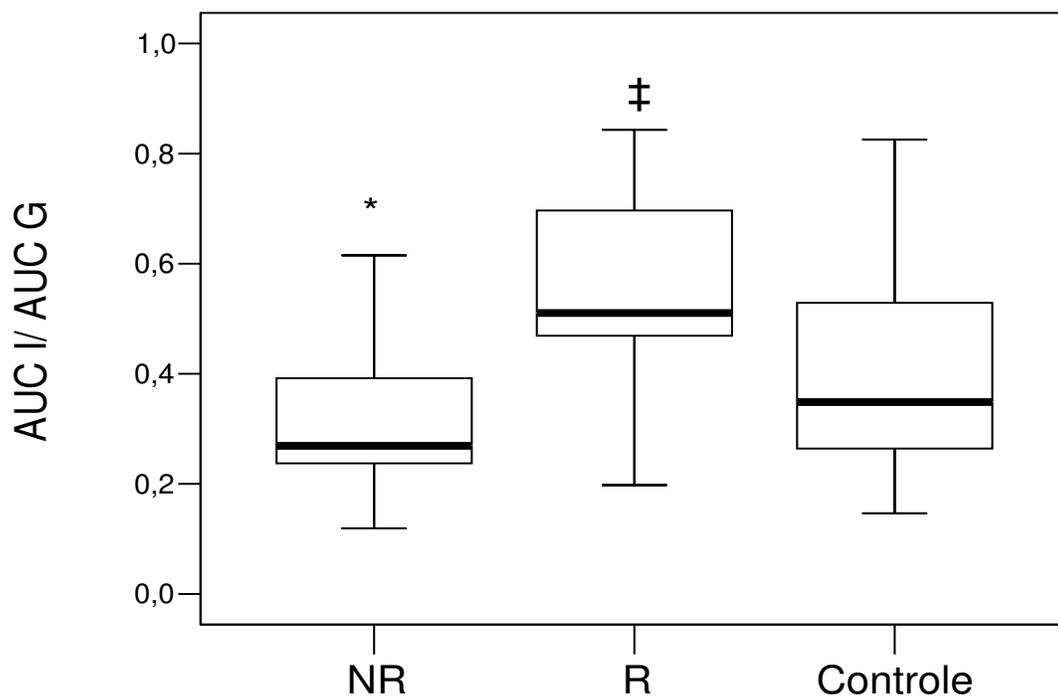


Dados expressos como médias (SD). \* Diferença significativa entre os grupos NR e R ( $p < 0.05$ ), † Diferença significativa entre os grupos NR e Controle ( $p < 0.05$ ) e ‡ Diferença significativa entre os grupos R e Controle ( $p < 0.05$ ).

Os valores das  $AUC_{\text{insulina}}/AUC_{\text{glicose}}$  e  $AUC_{\text{peptídeo-C}}/AUC_{\text{glicose}}$  (Figuras 21 e 22) foram mais elevados no grupo R com relação aos demais, não havendo diferenças entre os grupos NR e controle.

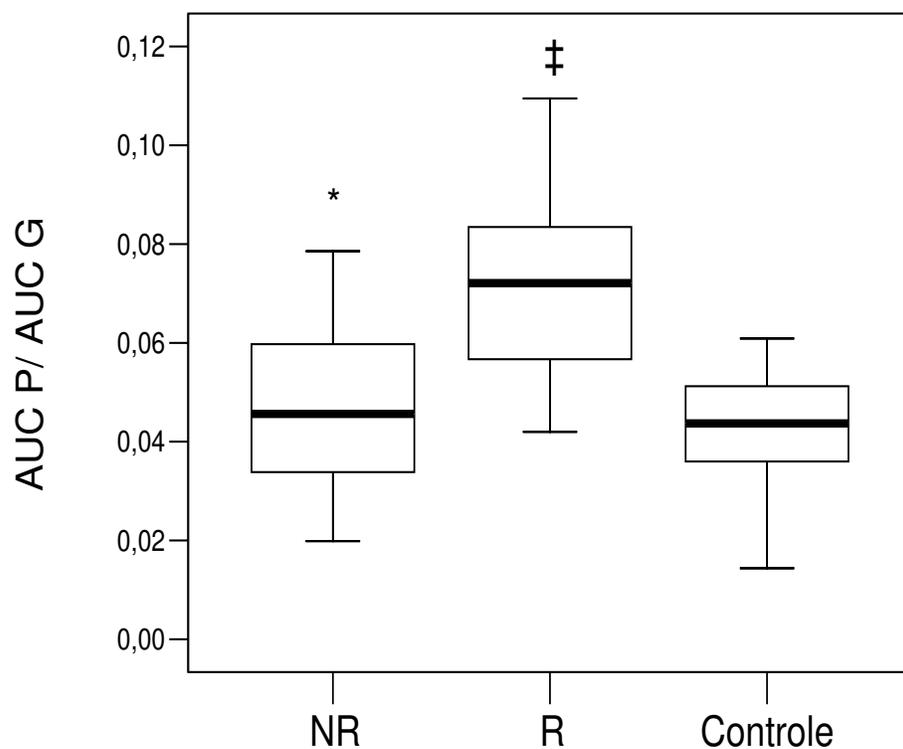
Figura 21. Secreção de insulina avaliada durante o MTT pelo índice AUC

$\text{insulina}/AUC_{\text{glicose}}$



Dados expressos como médias (SD). \* Diferença significativa entre os grupos NR e R ( $p < 0.05$ ), † Diferença significativa entre os grupos NR e Controle ( $p < 0.05$ ) e ‡ Diferença significativa entre os grupos R e Controle ( $p < 0.05$ ).

Figura 22 Secreção de insulina avaliada durante o MTT pelo índice  $AUC_{\text{peptídeo-C}}/AUC_{\text{glicose}}$



Dados expressos como médias (SD). \* Diferença significativa entre os grupos NR e R ( $p < 0.05$ ), † Diferença significativa entre os grupos NR e Controle ( $p < 0.05$ ) e ‡ Diferença significativa entre os grupos R e Controle ( $p < 0.05$ ).

Os valores dos índices ISSI-1 e ISSI-2 (Figuras 23 e 24) foram menores no grupo NR do que nos grupos R e controle. O grupo R apresentou maiores valores de ISSI-1 e ISSI-2 que o grupo controle.

Figura 23. Secreção de insulina avaliada durante o MTT pelo índice ISSI-1

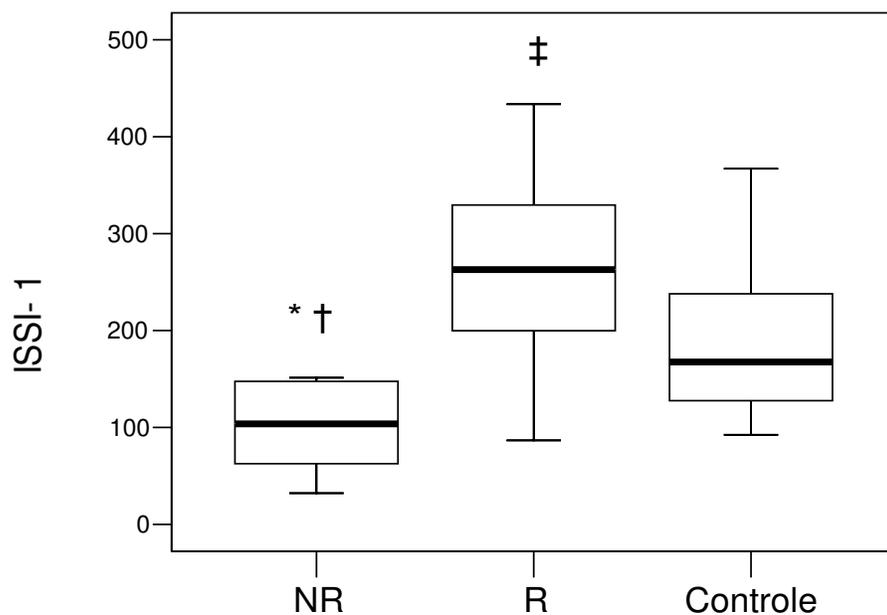
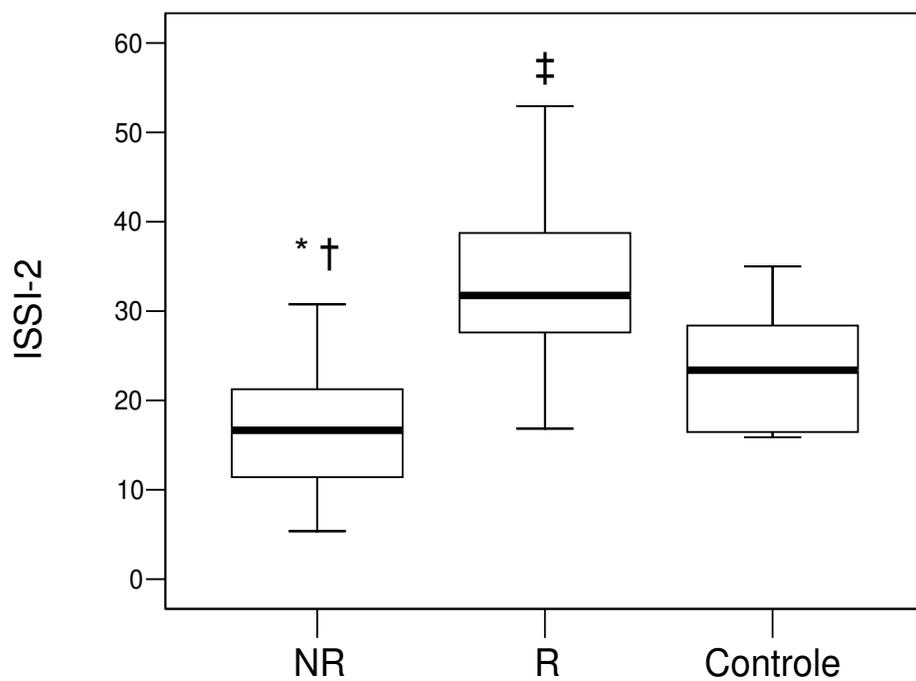


Figura 24. Secreção de insulina avaliada durante o MTT pelo índice ISSI-2



Dados expressos como médias (SD). \* Diferença significativa entre os grupos NR e R ( $p < 0.05$ ), † Diferença significativa entre os grupos NR e Controle ( $p < 0.05$ ) e ‡ Diferença significativa entre os grupos R e Controle ( $p < 0.05$ ).

## 5. DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Os resultados de estudos observacionais prévios sugerem que alguns fatos podem prever uma maior taxa de remissão do DM2, dentre os quais: uma grande perda de peso, bem como o seu controle em longo prazo, o uso prévio de hipoglicemiantes orais e não de insulina, o menor tempo de duração da doença e um melhor controle do DM2 antes da cirurgia (76). No nosso estudo foram selecionados dois grupos de pacientes previamente submetidos ao RYGB (grupos não remissão e remissão) que tinham semelhantes parâmetros clínicos e físicos, como idade, duração da doença, IMC prévio, PEP, uso de hipoglicemiantes, níveis de A1c e distribuição de gordura, para avaliação dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes ao controle do DM2 após as cirurgias bariátricas. De fato, procuramos isolar os fatores de preditores tradicionais em uma população especialmente selecionada a fim de investigar os mecanismos hormonais e metabólicos subjacentes que diferenciam um grupo com remissão de um grupo sem remissão do DM2.

Foi demonstrado que os pacientes em não remissão apresentaram níveis alterados de adipocinas e marcadores de inflamação subclínica; resposta incretínica menos intensa; e reduzida função da célula beta em comparação com pacientes que tiveram remissão do DM2 após RYGB.

A adiposopatia e a inflamação subclínica têm papel na fisiopatologia do DM2 (39). A adiposopatia é definida como tecido adiposo doente que anatomicamente apresenta proliferação anormal de adipócitos, adiposidade visceral e gordura ectópica, e fisiopatologicamente se associam a respostas endocrinológicas e imunológicas adversas (36). A adiponectina participa da

modulação da sensibilidade à insulina e seus níveis estão diminuídos em pacientes com obesidade e DM2. As concentrações de leptina têm relação direta com a quantidade de gordura corporal e seus níveis séricos têm significativa correlação com a resistência à insulina e com a secreção de insulina. Há receptores de leptina nos enterócitos e estes teriam papel na regulação da secreção de GLP-1 e na absorção de carboidratos pelos receptores SGLT-1 (58).

Já foi demonstrado que o RYGB leva a diminuição dos níveis circulatórios de leptina (42), PCR-us e citocinas inflamatórias (40), enquanto leva a aumento dos níveis de adiponectina (41). No nosso estudo, uma persistente adiposopatia foi demonstrada através de níveis reduzidos de leptina e adiponectina e níveis aumentados de MCP-1 em pacientes sem remissão do DM2 em comparação àqueles que apresentaram remissão apesar de ambos apresentarem semelhantes quantidades e distribuição de gordura. Houve também maior inflamação subclínica no grupo de não remissão do DM2, demonstrada pelos maiores níveis de PCR-us e ácido úrico e maior número de leucócitos. Nos pacientes que não entraram em remissão, os níveis de adiponectina eram maiores que no grupo controle, mas menores do que apresentaram remissão. Entretanto, os níveis de leptina foram menores em pacientes sem remissão do DM2 que nos controles. Estudos têm sugerido que há uma secreção gástrica de leptina e que esta se soma aos níveis séricos através de um transporte através da mucosa duodenal. Logo o *bypass* gástrico e a exclusão do duodeno poderiam resultar na diminuição de leptina (89).

Quanto à secreção de hormônios gastrointestinais, observa-se uma reduzida secreção de GLP-1 pós-estímulo alimentar em pacientes com obesidade e DM2, e há resistência à ação insulínica do GIP em pacientes com DM2

(49). Após RYGB as alterações nos hormônios intestinais, como elevação dos níveis de GLP-1, podem ser responsáveis no metabolismo da glicose, já foi demonstrado anteriormente que o RYGB leva ao aumento significativo da resposta do GLP-1 em comparação a pacientes controles magros ou obesos (51). O papel do GIP na remissão do DM2 após cirurgia bariátrica ainda é incerto (48). No nosso estudo, pacientes em remissão do DM2 apresentaram maior secreção do GLP-1, enquanto, aqueles em não remissão apresentaram uma resposta pós-alimentar de menor magnitude. Essa diferença pode estar envolvida a não remissão de alguns pacientes. Com relação ao GIP, não foi observada diferença significativa entre os pacientes com e sem remissão do DM2, e ambos os grupos após cirurgia apresentaram reduzidos níveis de GIP em comparação aos pacientes controles não operados, sugerindo que alterações no GIP não seriam ser responsáveis pelas diferenças na secreção de insulina e na tolerância à glicose. O mesmo pode ser dito com relação ao glucagon, já que os níveis de glucagon foram maiores em pacientes em remissão do DM2 em comparação com os outros dois grupos. No tocante da correlação entre GLP-1 e produção de peptídeo-C, pode ser especulado que o GLP-1 não está apenas reduzido no grupo de pacientes em não remissão em comparação com o grupo remissão, mas também o GLP-1 provavelmente atue diferentemente nos grupos estudados.

Em estudos de longo prazo, já foi demonstrado que ocorre a redução da resistência à insulina após RYGB (67). Esses resultados foram demonstrados através de diferentes metodologias incluindo índice HOMA, *clamp* e índices derivados de teste de refeição (69,64). No nosso estudo menor sensibilidade à insulina foi observada em pacientes que permaneceram diabéticos apesar de

semelhante perda de peso. Sendo assim, a não remissão do DM2 poderia ser explicada pela maior resistência à insulina demonstrada pelo maior valor do HOMA-IR e menor valor do OGIS. O ISI – índice classicamente derivado do teste de tolerância à glicose – não esteve diferente entre os grupos, talvez em função de não utilizar equações adequadas para o cálculo da sensibilidade à insulina em indivíduos operados submetidos a um MTT. Os índices HOMA e OGIS, por outro lado, vem sendo utilizados e validados nestas populações.

A magnitude da redução da secreção de insulina em pacientes diabéticos pode depender da idade do paciente da duração da doença, do grau de controle da doença e do grau de resistência à insulina (66). Já foi demonstrada uma restauração próxima à normalidade da resposta pós prandial da insulina após RYGB em estudos longitudinais e esta restauração parece independe da perda de peso (67). Kashyap *et al.* demonstraram que em quatro semanas após o RYGB, a ingestão de uma refeição mista resulta no aumento do índice insulinogênico e em uma melhora significativa em cinco vezes da sensibilidade da célula beta que foi determinada através da taxa de secreção de insulina calculada pela deconvolução do peptídeo-C. Também foi demonstrado que durante o *clamp* hiperglicêmico, a segunda fase de secreção de insulina foi reduzida em 40% em uma e quatro semanas após RYGP (69). No nosso estudo, uma menor função da célula beta foi observada naqueles pacientes ainda diabéticos após RYGB, apesar de semelhante secreção de insulina. Porém, uma correta avaliação da secreção de insulina requer ajuste com relação à sensibilidade à insulina de cada indivíduo. Quando a secreção de insulina foi ajustada para a correspondente sensibilidade à insulina, os índices encontrados foram menores naqueles pacientes em não

remissão do DM2. Comparando os índices de secreção-sensibilidade de insulina de pacientes em remissão a pacientes controles, pode se dizer que ocorreu uma hipersecreção de insulina no primeiro grupo.

A avaliação de autoimunidade da célula beta foi realizada para descartar a presença de doença autoimune, sendo assim foi dosado anticorpo anti-GAD. Foi encontrado em cada grupo de pacientes operados, um paciente com positividade do anti-GAD, e mesmo nesses pacientes foi observado alguma melhora do DM2.

O presente estudo apresenta algumas limitações. O fato de ser um estudo transversal e conter dados retrospectivos pode diminuir a qualidade dos dados e o fato da mostra ser pequena pode aumentar a probabilidade de erros do tipo beta. Além disso, outros fatores que poderiam explicar a não remissão do DM2 não foram estudados, como a expressão de genes de co-transportadores intestinais de glicose sódio-dependente, alterações na microbiota intestinal, mudanças nas concentrações séricas de ácidos biliares, mudanças na gliconeogênese intestinal e alterações genéticas e moleculares que determinaram a resistência à insulina (59).

Concluindo, a não remissão do DM2 não poderia ser explicada por um mecanismo único. Existe uma complexa interação entre mecanismos hormonais e metabólicos como uma persistente adiposopatia e inflamação subclínica, uma resposta incretínica menos intensa, uma resistência à insulina mais intensa e uma reduzida função da célula beta. As razões para as diferenças entre pacientes com semelhante perfil clínico e semelhante perda de peso reduzida pela cirurgia poderiam estar relacionadas às diferenças genéticas ou a fatores ainda não conhecidos. Esforços na identificação de novos biomarcadores pré-operatórios

que possam prever respostas metabólicas e hormonais distintas poderão ajudar nos critérios de seleção de pacientes com DM2 para tratamento cirúrgico.

## **6. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA:**

- 1-World Health Organization. WHO Global WHO Global Infobase: data on overweight and obesity, mean BMI, healthy diets and physical inactivity. WHO: 2011.
- 2-Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de Orçamentos Familiares. Rio de Janeiro: IBGE: 2008-2009.
- 3-Monteiro CA, Mondini L, Souza ALM, Popkin BM. Da desnutrição para obesidade: a transição nutricional no Brasil. In: Monteiro CA. Velhos e novos males da saúde no Brasil. 2ª ed. São Paulo: Editora Hucitec; 2000: 247- 55.
- 4-Mancini MC, Angelucci AP. Fisiopatologia da obesidade e da ciclicidade do peso. In: Mancini MC (org). Tratado de Obesidade. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010: 43-54.
- 5-Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among USA adults, 1999-2000. JAMA. 2002; 288:1723-7.
- 6-Coutinho, W. Consenso Latino-Americano de Obesidade. Arq Bras Endocrinol Metab. 1999;43: 21-67.
- 7-Lima Júnior SE. Manual de orientação do paciente: obesidade mórbida. São Paulo: Hospital do Mandaqui; 1995.
- 8-Drenick EJ, Bale GS, Seltzer F, Johnson DG. Excessive mortality and causes of death in morbidly obese men. JAMA. 1980; 243: 443-5.
- 9-Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. J Clin Invest 2000;106: 473-81.
- 10- Vanitallie TB. Body weight, morbidity and longevity. In: Bjorntorp P, Brodoff BN, eds. Obesity. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1992.

- 11- Carry VJ, Walters EE, Colditz GA, Solomon CG, Willet WC, Rosner BA et al. Body fat distribution and risk of non-insulin diabetes mellitus in woman. The Nurses' Health Study. Am J Epidemiol. 1997; 145: 614-519.
- 12- Bennett PH, Knowler WC. Definição, diagnóstico e classificação do diabetes mellitus e da homeostasia da glicose. In: Kahn CR (org). Joslin: Diabetes Mellitus. Porto Alegre: ARTMED; 2006: 345-53.
- 13- DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Med Clin North Am. 2004; 88: 787-835.
- 14- Eckel RH, Kahn SE, Ferrannini E, Goldfine AB, Nathan DM, Schwartz MW et al. Obesity and type 2 Diabetes: What can be unified and what needs to be individualized. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96: 1654-63.
- 15- Safer DJ. Diet, behaviour modification and exercise. A review of obesity treatments from a long term perspective. South Med J. 1991; 15:577-9.
- 16- Weintraub M, et.al. Long term weight control study I, II, III, IV, V, VI & VII. Clin Pharmacol Ther. 1992. 51:586-94.
- 17- Lean ME. Sibutramine - A review of clinical efficacy. Int J Obes Relat Metabol Disord. 1997; 21(Suppl): S30-S36.
- 18- Drent ML, Van Der Veen EA. First Clinical Studies with orlistat: a short review. Obes Res. 1995; 3(Suppl 4): 623S-625S.
- 19- National Institutes Of Health. Consensus Development Conference Statement. Gastrointestinal surgery for severe obesity. Am J Clin Nutr. 1992; 55(2S): 615S-9S.
- 20- CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA - RESOLUÇÃO 1.942/2010 - Publicada no D.O.U., 11 jul 2005, Seção I, p. 114 Disponível em:

<[http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/cfm/2010/1942\\_2010.htm](http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/cfm/2010/1942_2010.htm)> Acesso em: 30/04/2012.

21- Geloneze B, Pareja JC. Cirurgia Bariátrica Cura a Síndrome Metabólica? Arq Bras Endocrinol Metab. 2006; 50(2): 400-7.

22- Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K et al. Bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. JAMA. 2004; 292 (14):1724-37.

23- Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. J Clin Invest. 2000; 106: 473-81.

24- Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, Karason K, Larsson B, Wedel H et al, Swedish Obese Subjects Study. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. N Engl J Med. 2007; 357: 741-52.

25- Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, Long SB, Morris PG, Brown BM et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. Ann Surg. 1995; 222(3): 339-50.

26- Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, , Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B et al. Lifestyle, Diabetes, and Cardiovascular risk factors 10 years after Bariatric Surgery. N Engl J Med. 2004; 351: 2683-93.

27- Schauer PR, Burguera B, Ikramuddin S, Cottam D, Gourash W, Hamad G et al. Effect of laparoscopic Roux-en Y Gastric bypass on type 2 diabetes mellitus. Ann Surg. 2003; 238: 467-85.

28- Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. Am J Med. 2009; 122: 248-56.

- 29- Thaler JP, Cummings DE. Hormonal and Metabolic Mechanisms of Diabetes Remission after Gastrointestinal Surgery. *Endocrinology*. 2009; 150 (6): 2518-25.
- 30- Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, Chapman L, Schachter LM, Skinner S et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008; 299(3):316-23.
- 31- Laferrère B, Teixeira J, McGinty J, Tran H, Egger JR, Colarusso A 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(7):2479-85.
- 32- Lee WJ, Chong K, Ser KH, Lee YC, Chen SC, Chen JC. Gastric Bypass vs Sleeve Gastrectomy for Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled. *Arch Surg*. 2011;146:143-148.
- 33- 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; 239, 1-11.
- 34- Aguirre V, Stylopoulos N, Grinbaum R, Kaplan LM. An endoluminal sleeve induces substantial weight loss and normalizes glucose homeostasis in rats with diet-induced obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2008; 16(12):2585-92.
- 35- Bantle JP, Ikramuddin S, Kellogg TA, Buchwald H. Hyperinsulinemic hypoglycemia developing late after gastric bypass. *Obes Surg*. 2007;17(5):592-4.
- 36- Bays E, Laferrère B, Dixon J, Aronne L, González-Campoy JM, Apovian C et al. Adiposopathy and bariatric surgery: is 'sick fat' a surgical disease? *Int J Clin Pract*. 2009; 63(9): 1285–300.

- 37- Pontiroli AE, Frigè F, Paganelli M, Folli F. In morbid obesity, metabolic abnormalities and adhesion molecules correlate with visceral fat, not with subcutaneous fat: effect of weight loss through surgery. *Obes Surg.* 2009; 19 (6): 745-50.
- 38- Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86 (5):1930-5.
- 39- Ballantyne GH, Gumbs A, Modlin IM. Changes in insulin resistance following bariatric surgery and adipoinular axis: role of the adipocytokines, leptin, adiponectin and resistin. *Obes Surg.* 2005; 15: 692-9.
- 40- Faraj M, Havel PJ, Phélis S, Blank D, Sniderman AD, Cianflone K. Plasma acylation- stimulating protein, adiponectin, leptin, and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 1594-1602.
- 41- Geloneze B, Pereira JA, Pareja JC, Lima MM, Lazarin MA, Souza IC et al. 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.
- 42- 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.
- 43- Rubino F, Gagner M, Gentileschi P, Kini S, Fukuyama S, Feng J. *Ann Surg.* The early effect of the Roux-en-Y gastric bypass on hormones involved in body weight regulation and glucose metabolism. *Ann Surg.* 2004; 240(2):236-42.

- 44- Gumbs AA, Modlin IM, Ballantyne GH. Changes in insulin resistance following bariatric surgery: role of caloric restriction and weight loss. *Obes Surg.* 2005; 15:462-73.
- 45- Geloneze B, Geloneze SR, Fiori C, Stabe C, Tambascia MA, Chaim EA, Astiarraga BD, Pareja JC. Surgery for nonobese type 2 diabetic patients: an interventional study with duodenal-jejunal exclusion. *Obes Surg.* 2009; 19(8): 1077-83.
- 46- Stearns AT, Balakrishnan A, Tavakkolizadeh A. Impact of Roux-en-Y gastric bypass surgery on rat intestinal glucose transport. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2009; 297(5): 950-7.
- 47- Hickey MS, Pories WJ, Macdonald KGJr, Cory KA, Dohm GL, Swanson MS et al. A new paradigm for type 2 diabetes mellitus. Could it be a disease of the foregut? *Ann Surg.* 1998; 5: 637-44.
- 48- Laferrère B, Heshka S, Wang K, Khan Y, McGinty J, Teixeira J et al. Incretin levels and effect are markedly enhanced 1 month after Roux-en-Y gastric bypass surgery in obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007; 30: 1709-16.
- 49- Drucker DJ. The role of gut hormones in glucose homeostasis. *J Clin Invest.* 2007; 117(1):24-32.
- 50- Flatt, PR. Effective surgical treatment of obesity may be mediated by ablation of the lipogenic gut hormone gastric inhibitory polypeptide (GIP): evidence and clinical opportunity for development of new obesity-diabetes drugs? *Diab Vasc Dis Res.* 2007; 4(2):151-3.

- 51- le Roux CW, Aylwin SJB, Batterham RL, Borg CM, Coyle F, Prasad V et al. Gut hormone profiles following bariatric surgery favor an anorectic state, facilitate weight loss, and improve metabolic parameters. *Ann Surg.* 2006; 243:108–114.
- 52- Alwyn S. Gastrointestinal surgery and gut hormones. *Curr Opin Endocrinol Diabetes.* 2005; 12: 89-98.
- 53- Rubino F, Gagner M. Potential of surgery for curing type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg.* 2002; 236: 554-9.
- 54- Cummings DE, Overduin J, Foster-Schubert KE. Gastric bypass for obesity: mechanisms of weight loss and diabetes resolution. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:2608-15.
- 55- 53- Korner J, Bessler M, Inabnet W, Taveras C, Holst JJ. Exaggerated glucagon-like peptide-1 and blunted glucose-dependent insulinotropic peptide secretion are associated with Roux-en-Y gastric bypass but not adjustable gastric banding. *Surg Obes Relat Dis.* 2007; 3(6): 597-601.
- 56- Lee H, Te C, Koshy S, Teixeira JA, Pi-Sunyer FX, Laferrère B. Does ghrelin really matter after bariatric surgery? *Surg Obes Relat Dis.* 2006; 2(5):538-48.
- 57- Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med.* 2002; 346(21): 1623-30.
- 58- Ducroc R, Guilmeau S, Akasbi K, Devaud H, Buyse M, Bado A. Luminal leptin induces rapid inhibition of active intestinal absorption of glucose mediated by sodium-glucose cotransporter 1. *Diabetes.* 2005;54(2):348-54.

- 59- Andreelli F, Amouyal C, Magnan C, Mithieux G. What can bariatric surgery teach us about the pathophysiology of type 2 diabetes? *Diabetes Metab.* 2009; 35: 499-507.
- 60- Rosa G, Mingrone G, 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.* 2007; 31:1429-36.
- 61- Guidone C, Manco M, Valera-Mora E, Iaconelli A, Gniuli D, Mari A et al. Mechanisms of recovery from type 2 diabetes after malabsorptive bariatric surgery. *Diabetes.* 2006; 55(7): 2025-31.
- 62- Geloneze B, Tambascia MA, ParejaJC, Repetto EM, Magna LA. The insulin tolerance test in morbidly obese patients undergoing bariatric surgery. *Obes Res.* 2001; 9: 763-9.
- 63- Pereira JA, Claro BM, Pareja JC, Chaim EA, Astiarraga BD, Saad MJ et al. Restored insulin inhibition on insulin secretion in nondiabetic severely obese patients after weight loss induced by bariatric surgery. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003; 27: 463-8.
- 64- Muscelli E, Mingrone G, Camastra S, Manco M, Pereira JA, Pareja JC et al. Differential effect of weight loss on insulin resistance in surgically treated obese patients. *Am J Med.* 2005; 118: 51-7.
- 65- Polyzogopolou EV, Kalfarentzos F, Vagenakis AG, Alexandrides TK. Restoration of euglycemia and normal acute insulin response to glucose in obese subjects with type 2 diabetes following bariatric surgery. *Diabetes.* 2003; 52: 1098-103.

66- Camastra S, Manco M, Mari A, Greco AV, Frascerra S, Mingrone G et al.  $\beta$ -cell function in severely obese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2007; 30: 1002-4.

67- 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.

68- Dixon JB, Dixon AF, O'Brien PE. Improvements in insulin sensitivity and beta-cell function (HOMA) with weight loss in the severely obese. *Homeostatic model assessment*. *Diabet Med*. 2003; 20(2):127-34.

69- Kashyap SR, Daud S, Kelly KR, Gastaldelli A, Win H, Brethauer S et al. Acute effects of gastric bypass versus gastric restrictive surgery on  $\beta$ -cell function and insulinotropic hormones in severely obese patients with type 2 diabetes. *Int J Obes*. 2010; 34: 462-71.

70- Patti ME, Houten SM, Bianco AC, Bernier R, Larsen PR, Holst JJ 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(9):1671-7.

71- Mithieux G, Andreelli F, Magnan C. Intestinal gluconeogenesis: key signal of central control of energy and glucose homeostasis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009;12(4):419-23.

72- Troy S, Soty M, Ribeiro L, Laval L, Migrenne S, Fioramonti X et. 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 (3):201-11.

- 73- Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006; 444(7122): 1022-3.
- 74- Zhang H, DiBaise JK, Zuccolo A, Kudrna D, Braidotti M, Yu Y et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009, 106 (7): 2365-70.
- 75- Parikh M, Ayoung-Chee P, Romanos E, Lewis N, Pachter HL, Fielding G, et al. Comparison of rates of resolution of diabetes mellitus after gastric banding, gastric bypass, and biliopancreatic diversion. *J Am Coll Surg*. 2007 Nov;205(5):631-5.
- 76- Hall TC, Pellen MG, Sedman PC, Jain PK. Preoperative factors predicting remission of type 2 diabetes mellitus after Roux-en-Y gastric bypass surgery for obesity. *Obes Surg*. 2010; 20: 1245- 50.f
- 77- Lee WJ, Chong K, Ser KH, Chen JC, Lee YC, Chen SC, et al. C-peptide predicts the remission of type 2 diabetes after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2012; 22(2):293-8.
- 78- Kim MK, Lee HC, Kwon HS, Baek KH, Kim EK, Lee KW, et al. Visceral obesity is a negative predictor of remission of diabetes 1 year after bariatric surgery. *Obesity*. 2011; 9(9):1835-9.
- 79- The Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1997; 20:1183-97.
- 80- Buse JB, Caprio S, Cefalu WT, Ceriello A, Del Prato S, Inzucchi SE et al. How do we define cure of diabetes? *Diabetes Care*. 2009; 32: 2133- 35.
- 81- Capella RF, Capella JF, Mandec H, Nath P. Vertical Banded Gastroplasty-Gastric Bypass: preliminary report. *Obes Surg*. 1991; 1(4): 389-95.

- 82- Pareja JC, Pilla VF, Callejas-Neto F, Coelho-Neto JS, Chaim EA, Magro DO. Gastroplastia redutora com bypass gastrojejunal em Y-de-Roux: conversão para bypass gastrointestinal distal por perda insuficiente de peso - experiência em 41 pacientes. *Arq Gastroenterol.* 2005; 42(4): 196-200.
- 83- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985; 28: 412-9.
- 84- Mari A, Pacini G, Murphy E, Ludvik B, Nolan JJ. A model-based method for assessing insulin sensitivity from the oral glucose tolerance test. *Diabetes Care.* 2001; 23: 539-48.
- 85- Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing. Comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care.* 1999; 22: 1462-70.
- 86- Seltzer HS, Allen EW, Herron AL Jr, Brennan MT. Insulin secretion in response to glycemic stimulus: relation of delayed initial release to carbohydrate intolerance in mild diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1967; 46: 323-35.
- 87- Mari A, Ahrén B, Pacini G. Assessment of insulin secretion in relation to insulin resistance. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2005; 8: 529-33.
- 88- Retnakaran R, Qi Y, Goran MI, Hamilton JK. Evaluation of proposed oral disposition index measures in relation to the actual disposition index. *Diabet Med.* 2009; 26: 1198-203.
- 89- Inigo C, Patel N, Kellett GL, Barber A, Lostao MP. Luminal leptin inhibits intestinal sugar absorption in vivo. *Acta Physiol* 2007;190:303-10.

## 7. ANEXOS:



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

[www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html](http://www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html)

CEP, 24/07/07.  
(Grupo III)

**PARECER CEP:** Nº 479/2007 (Este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto)  
**CAAE:** 0368.0.146.000-07

### I - IDENTIFICAÇÃO:

**PROJETO: "MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DA REVERSÃO DO DIABETES MELLITUS TIPO 2 APÓS CIRURGIA BARIÁTRICA".**

**PESQUISADOR RESPONSÁVEL:** Fernanda Maria Possidonio Filgueira Hirsch

**INSTITUIÇÃO:** Hospital de Clínicas/UNICAMP

**APRESENTAÇÃO AO CEP:** 11/07/2007

**APRESENTAR RELATÓRIO EM:** 24/07/08 (O formulário encontra-se no site acima)

### II - OBJETIVOS

Objetivo geral: Avaliar o potencial da cirurgia bariátrica em alterar os mecanismos fisiopatológicos subjacentes ao Diabetes Mellitus tipo 2. Objetivos específicos: a) Caracterizar a resposta de orexinas, anorexinas e incretinas endógenas a um teste de refeição padrão em pacientes obesos não diabéticos, obesos com diabetes mellitus tipo 2, pacientes obesos com diabetes mellitus tipo 2 submetidos à cirurgia bariátrica pela técnica de Gatroplastia Vertical com 'bypass' gástrico em Y de Roux que tiveram e os que não tiveram reversão do diabetes. b) Caracterizar a ação da insulina exógena ao teste de tolerância à insulina nos pacientes dos grupos acima. c) Comparar a secreção de incretinas, orexinas e anorexinas endógenas entre os grupos citados e pacientes magros não diabéticos. d) Comparar a resposta à ação da insulina exógena ao teste de tolerância à insulina nos pacientes acima citados e pacientes magros não diabéticos. e) Correlacionar os efeitos da cirurgia bariátrica com fatores humorais, dentre os quais as adipocitoquinas e contribuinte para a maior sensibilidade insulínica.

### III - SUMÁRIO

O aumento da prevalência mundial da obesidade vem sendo acompanhado por uma explosão de casos de diabetes mellitus tipo 2, sendo que mais da metade destes casos são atribuídos a obesidade. Assim como para a obesidade, para o diabetes, a cirurgia bariátrica pode ser considerada como a melhor forma de tratamento em termos de melhora do controle glicêmico e até mesmo reversão da doença. A perda de peso após a cirurgia pode ser explicada pela restrição gástrica e má absorção intestinal decorrentes, porém o mecanismo do controle glicêmico ainda não está completamente elucidado. O mecanismo mais evidente desta melhora seria a perda de peso que levaria à melhora insulínica devido ao aumento da adiponectina e aumento dos receptores musculares de insulina bem como devido à diminuição dos lípides intramusculares. Entretanto, muitos cirurgiões mostraram que este controle antecede à perda de peso, sugerindo que ele estaria relacionado à inanição que acontece no pós-operatório, e realmente é reconhecido que ela leva à melhora da lipotoxicidade e da glicotoxicidade, potencializando a

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP  
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126  
Caixa Postal 6111  
13084-971 Campinas - SP

FONE (019) 3521-8936  
FAX (019) 3521-7187  
cep@fcm.unicamp.br



função da célula beta. Mas apenas este fenômeno não explica completamente a reversão do diabetes. Uma explicação mais interessante seria às alterações nos peptídeos gastrointestinais como a diminuição da grelina e o aumento do GLP-1 que teriam um efeito incretínico sobre a secreção de insulina. O objetivo deste trabalho é avaliar o potencial da cirurgia bariátrica em alterar os mecanismos fisiopatológicos subjacentes ao Diabetes Mellitus tipo 2, caracterizando as diferentes respostas das orexinas, anorexinas e incretinas endógenas a um teste de refeição padrão em pacientes obesos diabéticos e não-diabéticos, pacientes obesos com diabetes mellitus tipo 2 submetidos à cirurgia bariátrica pela técnica de Gastroplastia Vertical com "bypass" gástrico em Y de Roux que tiveram e os que não tiveram reversão do diabetes e ainda caracterizar a ação da insulina exógena ao teste de tolerância à insulina nestes pacientes. Serão selecionados pacientes do Ambulatório de Cirurgia de Obesidade do HC-Unicamp, em acompanhamento pré-operatório e em pós-operatório de cirurgia bariátrica do tipo gastroplastia vertical com anela silástico com bypass gástrico em Y de Roux - técnica de Capella. Os pacientes serão submetidos ao Teste de Refeição Padrão e ao Teste de Tolerância à Insulina e serão dosadas incretinas e adinopectinas. A análise do padrão de secreção hormonal nos diversos grupos descritos será feita calculando-se a área sob a curva que correlaciona tempo de secreção e concentração plasmática de cada um dos hormônios, sendo estes valores comparados entre os grupos. Os resultados deverão contribuir para elucidar os mecanismos de reversão do Diabetes Mellitus tipo 2, assim como explicar porque a cirurgia bariátrica é incapaz de desativa estes mecanismos em pacientes que permanecem diabéticos.

#### IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

O projeto atende a Resolução 196/96, está bem delineado, Termo de Consentimento Livre e Esclarecido detalhado, porém em linguagem acessível. Orçamento previsto.

#### V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

#### VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o



**FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

[www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html](http://www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html)

aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

**VII - DATA DA REUNIÃO**

Homologado na VII Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 24 de julho de 2007.

  
**Prof. Dra. Carmen Silvia Bertuzzo**  
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA  
FCM / UNICAMP

## **7. ANEXOS:** Artigo Publicado:

Obes Surg. 2012 Jun;22(6):910-7.

### **Comparison of metabolic effects of surgical-induced massive weight loss in patients with long-term remission versus non-remission of type 2 diabetes.**

Hirsch FF, Pareja JC, Geloneze SR, Chaim E, Cazzo E, Geloneze B.

#### **Abstract**

The aim of this study was to evaluate the pathophysiological mechanisms underlying the non-remission of type 2 diabetes in Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) patients.

#### **METHODS:**

A group of patients not in remission (NR) was formed (n = 13). A remission group (R) was composed of patients who had undergone normalization of fasting glycemia and A1c, without anti-diabetic drugs and matched for selected baseline characteristics (i.e., duration of disease, previous BMI, final BMI, fat distribution, and age; n = 15). A control group of lean subjects (n = 41) was formed.

#### **RESULTS:**

The NR group had higher uric acid (5.1 vs. 3.9 mg/dL), number of leukocytes (6,866.9 vs. 5,423.6), hs-CRP (0.27 vs. 0.12 mg/dL), MCP-1 (118.4 vs. 64.4 ng/mL), HOMA-IR, and AUC(glucose) but lower adiponectin (9.4 vs. 15.4 ng/mL), leptin (12.7 vs. 20.7 ng/mL), and AUC(GLP-1) in comparison to R group; the NR group also had lower leptin and higher adiponectin, HOMA-IR, AUC(glucose), AUC(C-peptide), AUC(glucagon), and AUC(GLP-1) than controls. The R group had lower MCP-1 and higher adiponectin compared to controls. Insulin sensitivity was significantly lower in the NR group than in the R and control groups. The insulin secretion index values were lower in the NR group than in the R and control groups.

#### **CONCLUSIONS:**

This study found greater insulin resistance, lower insulin secretion, persistent adiposopathy and chronic subclinical inflammation, and less robust incretin response in the NR group despite a similar level of weight loss. Persistently altered pathophysiological mechanisms can be related to the lack of remission of type 2 diabetes after RYGB