

CAMILA PUZZI DE CARVALHO

**EMAGRECIMENTO APÓS RESTRIÇÃO DIETÉTICA
E CIRURGIA BARIÁTRICA EM PORTADORES DE
OBESIDADE MÓRBIDA:
efeitos sobre a sensibilidade à insulina, marcadores
inflamatórios e incretinas**

CAMPINAS

Unicamp

2008

CAMILA PUZZI DE CARVALHO

**EMAGRECIMENTO APÓS RESTRIÇÃO DIETÉTICA
E CIRURGIA BARIÁTRICA EM PORTADORES DE
OBESIDADE MÓRBIDA:**

**efeitos sobre a sensibilidade à insulina, marcadores
inflamatórios e incretinas**

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

ORIENTADORA: PROFa. Dra. SARAH MONTE ALEGRE

CO-ORIENTADORA: PROFa. Dra. ELZA OLGA ANA MUSCELLI BERARDI

CAMPINAS

Unicamp

2008

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

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

C253a Carvalho, Camila Puzzi de
Emagrecimento após restrição dietética e cirurgia bariátrica em portadores de obesidade mórbida: efeitos sobre a sensibilidade à insulina, marcadores inflamatórios e incretinas / Camila Puzzi de Carvalho. Campinas, SP : [s.n.], 2008.

Orientadores : Sarah Monte Alegre, Elza Olga Ana Muscelli Berardi

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

1. Obesidade mórbida. 2. Cirurgia bariátrica. 3. Transtornos do Metabolismo de Glucose. 4. Resistência à insulina. I. Alegre, Sarah Monte. II. Berardi, Elza Olga Ana Muscelli. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Título em inglês : *Weight loss before diet restriction and gastric surgery in morbidly obese patients: Effects on insulin sensitivity, inflammatory markers and incretins*

Keywords: • Obesity, morbid
• Bariatric surgery
• Glucose Metabolism Disorders
• Insulin resistance

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

Banca examinadora:

Profa. Dra. Sarah Monte Alegre
Profa. Dra. Carla Roberta de Oliveira Carvalho
Prof. Dr. Lício Augusto Velloso

Data da defesa: 24 - 07 - 2008

Banca examinadora da Dissertação de Mestrado

Camila Puzzi de Carvalho

Orientador: Prof^a. Dr^a. Sarah Monte Alegre

Membros:

1. Prof^a. Dr^a. Sarah Monte Alegre

Sarah Monte Alegre

2. Prof. Dr. Carla Roberta de Oliveira Carvalho

Carla Roberta de Oliveira Carvalho

3. Prof. Dr. Lício Augusto Velloso

Lício Augusto Velloso

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

Data: 24/07/2008

DEDICATÓRIA

Á Deus, que tudo permite e a tudo conduz.

Aos meus pais e irmã,

pelo apoio e suporte e estímulo que me fizeram superar muitos desafios. E pelo carinho e afeto.

À minha orientadora Dra. Sarah

por seu profissionalismo, pela orientação, pela competência e eficiência no suporte ao meu trabalho, atendendo com presteza inúmeras demandas, pelo carinho e compreensão.

Ao Dr. José Carlos Pareja e Dr. Elinton Adami Chaim

pela colaboração no desenvolvimento deste trabalho, pelo incentivo, pelas idéias e pela disposição no decorrer do trabalho.

Ao Aglécio, Daniela, Conceição, Brenno e Josiane

pelo carinho e compreensão no momento da execução do meu trabalho, pela ajuda concedida e tempo dedicado à minha atenção.

À Jane, Marisa, Raquel e Salete

pelo convívio enriquecedor, pelas oportunidades de aprendizagem e pelo auxílio no levantamento dos dados do Projeto.

Á todos os funcionários do HC-Unicamp, Residentes, e toda a equipe do Ambulatório de Gastrocirurgia

pela colaboração, suporte, disposição, e ajuda nos momentos de dificuldades.

Aos voluntários

por sua anuência em participar, pelo convívio enriquecedor, pelas oportunidades de poder colocar em pratica meus conhecimentos, e pela atenção dedicada.

Aos meus amigos dos Laboratórios, Carolina, Roseneide, Paula, Ana Maria, Ester, Bia

pela amizade, pelo incentivo e carinho.

Aos meus amigos que sempre me incentivaram e me apoiaram, Luciana, Ana Paula, Ana Isabel, Márcia, Fernando, Gisela, Daniela, Renata, Talita e Flávia

pela amizade, pelo incentivo e carinho, mesmo que à distância.

À FAPESP

pelo apoio financeiro.

	PÁG.
RESUMO.....	<i>xxvii</i>
ABSTRACT.....	<i>xxxi</i>
1- INTRODUÇÃO.....	35
1.1- Histórico.....	37
1.2- Classificação da Obesidade.....	38
1.3- Obesidade e Síndrome Metabólica.....	40
1.4- Tecido Adiposo.....	41
1.4.1- Tecido Adiposo e Inflamação.....	42
1.4.2- Adiponectina.....	43
1.5- Incretinas.....	44
1.6- Grelina.....	45
2- OBJETIVOS.....	49
2.1- Objetivo Geral.....	51
3- MÉTODOS E INDIVÍDUOS.....	53
3.1- Local de Estudo.....	55
3.2- Amostra.....	55
3.3- Acompanhamento.....	56
3.4- Teste de Tolerância à Glicose Oral (TTGO).....	57
3.5- Critério de Inclusão.....	57
3.6- Aspectos Éticos.....	57
3.7- Métodos Laboratoriais.....	58

3.8- Cálculos e Fórmulas.....	59
3.9- Medidas Antropométricas.....	59
4- ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	61
5- RESULTADOS.....	65
5.1- Características Gerais dos Grupos.....	67
5.2- Teste de Tolerância à Glicose Oral.....	68
5.2.1- Níveis Glicêmicos e AUC glicose.....	68
5.2.2- Níveis de Insulina e AUC insulina.....	74
5.2.3- Níveis de Peptídeo-C e AUC Pet-C.....	77
5.3- Níveis de GLP-1.....	81
5.4- Avaliação da Resistência à insulina (HOMA-IR) e Níveis de Adiponectina.....	84
5.5- Grelina.....	87
5.6- Citocinas Inflamatórias e PCR.....	88
5.7- Correlações entre variáveis nos diferentes períodos de acompanhamento.....	92
6- DISCUSSÃO.....	93
6.1- Características Gerais.....	95
6.2- Metabolismo da Glicose, Resistência à Insulina e melhora Metabólica.....	95
6.3- Incretinas.....	97
6.4- Obesidade e Citocinas Inflamatórias e Proteínas de fase Aguda.....	99
7- CONCLUSÃO.....	103
8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	107

9- ANEXOS.....	123
9.1- Artigo Submetido à Revista Obesity Surgery.....	125
9.2- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	142
9.3- Ficha paciente.....	145

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ADA	Do inglês: American Diabetes Association
AMG	Grupo de alteração no metabolismo de glicose
ANOVA	Análise de Variância
ATP	Adenosina trifosfato
AUC	Área sob a curva
BIA	Bioimpedância elétrica
DM tipo 2	<i>Diabetes Mellitus</i> tipo 2
ELISA	Do inglês: Enzyme-linked immunosorbent assay
EUA	Estados Unidos da América
F	Feminino
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
GH	Hormônio do Crescimento
GLP-1	Do inglês: Glucagons-like peptide-1
GLUT 4	Transportador de glicose insulino-dependente
HC	Hospital das Clínicas
HDL	Do inglês: high density lipoprotein
IL-6	Interleucina-6
IMC	Índice de massa corpórea
IRS-1	Substrato do Receptor de Insulina
M	Masculino
min	minuto
NGT	Grupo com tolerância normal à glicose
Pet- C	Peptídeo- C
PCR	Proteína –C reativa
PI-3 quinase	Fosfatilinositol 3 quinase
PNSN	Pesquisa de Saúde e Nutrição
RI	Resistência à insulina
TG	triacilglicerol

TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
TTGO	Teste de tolerância à glicose oral
T1	Período Inicial
T2	Período Pré-operatório
T3	3 meses após a cirurgia
T4	6 meses após a cirurgia
T5	9 meses após a cirurgia
USA	Do inglês: United States of America
WHO	Do inglês: World Health Organization

LISTA DE TABELAS

	PÁG.
Tabela 1- Classificação da Obesidade Segundo o IMC e Risco de Co – Morbidades.....	39
Tabela 2- Características Antropométricas.....	67
Tabela 3- Níveis de Glicemia do Grupo AMG.....	72
Tabela 4- Níveis de Glicemia do Grupo NGT.....	72
Tabela 5- Níveis de Insulina do Grupo NGT.....	75
Tabela 6- Níveis de Insulina do Grupo AMG.....	75
Tabela 7- Níveis de Peptídeo-C do Grupo NGT.....	80
Tabela 8- Níveis de Peptídeo-C do Grupo AMG.....	80
Tabela 9- Níveis de GLP-1 do Grupo NGT.....	84
Tabela 10- Níveis de GLP-1 do Grupo AMG.....	84
Tabela 11- Dados de jejum do TTGO.....	85
Tabela 12- Níveis de Adiponectina e Grelina do Grupo NGT.....	87
Tabela 13- Níveis de Adiponectina e Grelina do Grupo AMG.....	87
Tabela 14- Níveis de Citocinas Inflamatórias do Grupo NGT.....	92
Tabela 15- Níveis de Citocinas Inflamatórias do Grupo AMG.....	92

LISTA DE FIGURAS

	PAG.
Figura 1- Técnica Fobi-Capella.....	56
Figura 2- Níveis plasmáticos de glicose durante o TTGO de pacientes AMG	69
Figura 3- Níveis plasmáticos de glicose durante o TTGO de pacientes NGT	70
Figura 4- Níveis plasmáticos de glicose durante o TTGO de pacientes AMG e NGT no período T3 (9 meses após a cirurgia).....	71
Figura 5- AUC de glicose.....	73
Figura 6- Níveis de insulina durante o TTGO de pacientes AMG	74
Figura 7- Níveis de insulina durante o TTGO de pacientes NGT	76
Figura 8- AUC de insulina.....	77
Figura 9- Níveis de peptídeo - C durante o TTGO de pacientes AMG	78
Figura 10- Níveis de peptídeo - C durante o TTGO de pacientes NGT	79
Figura 11- AUC Pet-C.....	81
Figura 12- Níveis de GLP-1 durante o TTGO de pacientes AMG	82
Figura 13- Níveis de GLP-1 durante o TTGO de pacientes NGT	83
Figura 14- Níveis de Adiponectina durante os períodos de emagrecimento..	86
Figura 15- Níveis de Grelina durante os períodos de emagrecimento.....	88
Figura 16- Níveis de TNF- α durante os períodos de emagrecimento.....	89
Figura 17- Níveis de IL-6 durante os períodos de emagrecimento.....	90
Figura 18 - Níveis de PCR durante os períodos de emagrecimento.....	91

RESUMO

A obesidade é conceituada como um quadro crônico que se caracteriza pelo acúmulo excessivo de gordura de modo a comprometer a saúde. Atualmente o tecido adiposo além de sua função como depósito de gordura, passou a ser considerado um órgão endócrino (Trayhurn, 2001). Os adipócitos secretam uma série de substâncias, como leptina, adiponectina, citocinas inflamatórias (TNF-alfa, IL-6) e PCR, que estão envolvidas em várias funções, incluindo, homeostase da glicose, inflamação, balanço energético, metabolismo dos lipídios e sistema fibrinolítico/homeostase vascular (Arner, 2003). Além dos hormônios secretados pelo tecido adiposo, sabe-se que o sistema digestório também secreta hormônios como as incretinas, uma delas é o GLP-1, secretado pelas células-L intestinais e possui efeito anti-diabético. Há também a secreção de grelina, que é um hormônio produzida no fundo gástrico, relacionada ao controle da fome, e à regulação do balanço energético a longo prazo (Cummings DE., 2001). No presente estudo avaliou-se o efeito do emagrecimento por dieta e o induzido por cirurgia bariátrica sobre os níveis plasmáticos de: GLP-1, grelina, adiponectina, citocinas inflamatórias e PCR, além da análise da correlação entre estas variáveis, em indivíduos obesos e diabéticos obesos. Foram avaliados 11 pacientes portadores de obesidade mórbida com intolerância à glicose normal (grupo NGT) e 8 pacientes, que além da obesidade apresentam diagnóstico de diabetes ou intolerância à glicose (grupo AMG: com 4 pacientes com DM tipo 2 e 4 pacientes com intolerância à glicose), que foram submetidos à cirurgia bariátrica pela técnica de tipo Fobi- Capella (Fobi,2001).

Os grupos NGT e AMG foram caracterizados antes da cirurgia por apresentarem IMC $46,1 \pm 2,27 \text{ kg/m}^2$ e $51,20 \pm 4,6 \text{ kg/m}^2$ respectivamente, bem como o alto percentual de gordura e circunferência da cintura. Os indivíduos no início do estudo, apresentavam níveis elevados de insulina de jejum $21,85 \pm 2,93 \text{ uU/ml}$ e $32,95 \pm 9,66 \text{ uU/ml}$ para NGT e AMG respectivamente, houve uma redução, que foi mais acentuada após 9 meses da realização da cirurgia chegando a valores dentro da faixa de normalidade, T5 $12,08 \pm 0,91 \text{ uU/ml}$ NGT e $10,2 \pm 1,55 \text{ uU/ml}$ AMG. Quanto à glicose plasmática houve redução dos valores principalmente no grupo AMG, que apresentou resultados semelhantes ao grupo NGT, os valores no período T5 foram $77,7 \pm 1,88 \text{ mg/dl}$ para NGT e $70,93 \pm 6,01 \text{ mg/dl}$ para AMG. Em relação ao HOMA-IR, houve redução dos valores no período pós-operatório, sendo a diferença mais acentuada no grupo AMG, T1: $9,85 \pm 3,67$; T2: $4,67 \pm 1,34$ e T5: $1,73 \pm 0,24$.

Demonstramos que o aumento nos níveis de GLP-1 foi significativo no período pós-operatório (9º mês) tanto para o grupo NGT como AMG, momento no qual observamos melhora na sensibilidade à insulina e o grupo AMG apresentou uma maior secreção de GLP-1 no período T5 aos 30 minutos $34,06 \pm 6,18$ pmol/l quando comparados aos NGT $22,69 \pm 4,04$ pmol/l. Os níveis de adiponectina aumentaram ao longo do emagrecimento, sendo o aumento mais pronunciado após a realização da cirurgia, T1 $6,43 \pm 1,23$ ug/ml; T2 $8,35 \pm 1,48$ ug/ml; T5 $17,17 \pm 4,89$ ug/ml para grupo NGT e T1 $5,04 \pm 1,2$ ug/ml; T2 $7,12 \pm 1,73$ ug/ml; T5 $15,43 \pm 5,52$ ug/ml para AMG. A partir destes resultados o presente estudo permitiu concluir que a perda de peso por dieta necessitaria ser mais expressiva para que ocorresse melhora metabolismo glicose como também na secreção de GLP-1 e adiponectina, como a que ocorreu no emagrecimento cirúrgico. Demonstramos que o emagrecimento, em especial, em indivíduos do grupo AMG apresentaram normalização da curva de glicose, insulina e peptídeo-C, diminuição da resistência à insulina, como também aumento expressivo de GLP-1, e adiponectina mesmo não tendo ocorrido à estabilização de peso, e esta perda, conduziu a melhora no metabolismo de carboidratos, em relação à sensibilidade à insulina, contribuindo para a diminuição do risco de desenvolver DM tipo 2. Esta melhora, também, se expressou na redução do quadro inflamatório, assim como no aumento nos níveis de adiponectina e GLP-1.

ABSTRACT

Obesity is a chronic disease characterized by extreme accumulation of fat that compromise health. Currently adipose tissue is known as an endocrine organ (Trayhurn, 2001). Adipocyte cells secrete several adipokines like: leptin, adiponectin, inflammatory cytokine (TNF- α , IL-6) and PCR that can change: glucose homeostasis, energy homeostasis, lipid metabolism, vascular homeostasis and stimulate inflammatory state (Arner, 2003). Besides adipose tissue secretion it is proposed that gut tract secrete incretins. One of them is GLP-1, which is secreted by hindgut and has anti-diabetic effect. There is also ghrelin secretion that is a hormone produced by the stomach, and it is related to hunger control and regulation of energy homeostasis (Cummings, 2001).

In the present study we evaluated the effect of weight loss by diet restriction and induced by bariatric surgery analyzing levels of: insulin, glucose, C-peptide GLP-1, inflammatory cytokines, ghrelin, adiponectin, PCR besides analysis of correlation between these variables, in obese and diabetic obese. We studied 11 morbidly obese patients with normal glucose tolerance (group NGT) and 8 patients who besides obesity had type 2 Diabetes Mellitus or were glucose intolerant (group AMG: with 4 patients with type 2 DM and 4 intolerant patients). Both groups were submitted to bariatric surgery Fobi-Capella technique and OGTT at 3 periods: first period, pre-operative, and 9^o post-operative. At 3^o and 6^o months of post-operative period had only fasting levels.

Before surgery the patients were characterized by having a BMI $46.1 \pm 2.27 \text{ kg/m}^2$ for NGT group and $51.20 \pm 4.6 \text{ kg/m}^2$ for AMG, as well as the high percentage of fat mass and waist circumference. The individuals at the beginning of the study, presented high insulin levels $21.85 \pm 2.93 \text{ uU/ml}$ and $32.95 \pm 9.66 \text{ uU/ml}$ for NGT and AMG respectively, and both had a major reduction 9 months after of surgery. Glucose levels reduced mainly in AMG group and presented results similar to group NGT at T5: $77.7 \pm 1.88 \text{ mg/dl}$ for NGT and $70.93 \pm 6.01 \text{ mg/dl}$ for AMG. HOMA-IR reduced at post-operative period, and the major reduction was in AMG group, T1: 9.85 ± 3.67 ; T2: 4.67 ± 1.34 and T5: 1.73 ± 0.24 . GLP-1 levels had a significant increase at post-operative period (9^o month) for NGT and AMG groups, and it was at the same moment we observe the improvement on insulin sensitivity, AMG group had major secretion of GLP-1 at period T5 at 30 minutes $34.06 \pm 6.18 \text{ pmol/l}$ when compared to $22.69 \pm 4.04 \text{ pmol/l}$ for NGT. Adiponectin levels increased after weight loss by surgery, T1 $6.43 \pm 1.23 \text{ ug/ml}$; T2 $8.35 \pm 1.48 \text{ ug/ml}$;

T5 $17,17 \pm 4,89$ ug/ml for NGT and T1 $5,04 \pm 1,2$ ug/ml; T2 $7,12 \pm 1,73$ ug/ml; T5 $15,43 \pm 5,52$ ug/ml for AMG . From these results the present study concluded that weight loss by diet restriction need to be more expressive to notice some metabolic improvement as it was observed by surgical weight loss. We demonstrate that surgical weight loss, especially in AMG group,lead a normalization of glucose curve, insulin and C-peptide, and also a reduction of the insulin resistance, as well as GLP-1 and adiponectin improvement even though they hadn't weight stabilization. This also leads to the improvement of the carbohydrates metabolism, insulin sensitivity, contributing for the reduction type 2 DM risk. This improvement, also, was expressed by the reduction on inflammatory state, as well as in the improvement of adiponectin and GLP-1 levels.

1- INTRODUÇÃO

1.1- Histórico

As facilidades trazidas pelo desenvolvimento, a modernização e urbanização trouxeram muitos benefícios à população, como maior expectativa de vida, aumento da disponibilidade e variedade dos alimentos industrializados, entre outros. Este fenômeno ocorreu em nosso país mais especificamente a partir dos anos 50 do século passado e, em consequência disso, mudanças ocorreram nos hábitos e estilo de vida, aumentando o consumo de gorduras, “fast-food”, diminuição de atividade física, estresse, tabagismo e sedentarismo. No que diz respeito à alimentação, esta mudança nos hábitos alimentares é caracterizada pelo aumento no consumo de gorduras saturadas, açúcares simples, calorias totais, a diminuição significativa de alimentos tradicionais (ricos em fibras) e micronutrientes (vitaminas e minerais), e com isso gerou-se o fenômeno conhecido como transição nutricional (Bleil, 1998).

Houve também grandes mudanças no mercado de trabalho no mundo inteiro, onde predominam as ocupações que exigem menos esforço físico. São notáveis as mudanças ocorridas nas atividades humanas durante o último século, representadas pela industrialização, migração rural, rápido crescimento urbano e a forte influência de tais mudanças nos hábitos alimentares e no grau de sedentarismo. Particularmente em países em desenvolvimento, o considerável aumento da urbanização, associado à adoção da chamada cultura ocidental, acarretou mudanças nos padrões de dieta e atividade física, favorecendo o aparecimento da obesidade. No dia a dia das pessoas houve aumento no uso de transporte automatizado, tecnologia no lar e formas de lazer mais passivas que colaboraram para o abandono da atividade física contribuindo para a epidemia de obesidade, ocasionando profundas mudanças na sociedade e nos padrões comportamentais das comunidades ao longo das últimas décadas (Monteiro e cols, 2002).

A obesidade é atualmente uma doença epidêmica, tratada como um problema complexo, e diversos fatores podem estar implicados em sua etiologia, incluindo fatores genéticos, evolutivos e ambientais. Estudos populacionais têm valorizado a questão da obesidade como um problema de Saúde Pública.

Países desenvolvidos como os EUA, Reino Unido, Holanda e Alemanha apresentaram a prevalência estimada entre 5-15% de obesos na população (Seidell, 1989). Mais recentemente, os índices encontrados nos EUA, 35% das mulheres e 31% dos homens adultos e um quarto das crianças e adolescentes obesos são considerados epidêmicos (Stern et al., 1995).

No Brasil, a Pesquisa de Saúde e Nutrição – PNSN/1989 (Coutinho et al. 1991) mostrou que, em todos os grupos etários, tanto o baixo peso como a obesidade são freqüentes, sendo que o excesso de peso apresentou uma expressão numericamente maior. O índice de obesidade (índice de massa corporal $>30 \text{ kg/m}^2$) em adultos foi 4,8% e 11,8% para homens e mulheres respectivamente. Para a região Sudeste, estes valores são de 5,5% para homens e 13,4% para mulheres. Monteiro et al. (1995) observaram que no período de 1974 até 1989 houve um aumento na obesidade em adultos no país, e este foi proporcionalmente maior entre famílias de baixa renda, caracterizando, portanto a transição nutricional no Brasil. Sendo que a obesidade passa a ter prevalência crescente e expressiva na população de baixa e média renda, ao mesmo tempo em que a desnutrição ainda se encontra presente de forma não desprezível na população.

A obesidade é, então, conceituada com um quadro crônico que se caracteriza pelo acúmulo excessivo de gordura de modo a comprometer a saúde. Este acúmulo excessivo pode representar um risco substancial ao desenvolvimento de doenças graves como: *Diabetes Mellitus* tipo 2, Doenças Cardiovasculares, Hipertensão Arterial, Dislipidemia, problemas respiratórios, apnéia do sono, doenças gastrointestinais, Artrite, doença circulatória venosa, Acidentes Vasculares Cerebrais e certos tipos de cânceres. As conseqüências à saúde variam desde um maior risco de morte prematura, até doenças crônicas graves que alteram a qualidade de vida do indivíduo (Ashley, 1974; Mokdad, 2003).

1.2- Classificação da Obesidade

A relação peso-altura apresenta grande precisão para classificar a obesidade, pois, ao utilizar padronizações adequadas, suas medições oferecem baixa margem de erro.

O índice de massa corporal (IMC) é uma forma útil e muito prática de avaliar a obesidade; calculado pela divisão do peso (em quilogramas) pela estatura (em metro) ao quadrado. Contudo, apresenta o inconveniente de não distinguir entre o tecido gorduroso ou muscular, ainda que se obtenha a melhor correlação entre peso e massa de gordura (grau de correlação: 0,7-0,8). Ademais, o IMC, não fornece informação sobre a distribuição de gordura corporal.

Tabela 1- Classificação da Obesidade Segundo o IMC e Risco de Co - Morbidades.

<u>Classificação</u>	<u>IMC (kg/m²)</u>	<u>Risco de Co- Morbidades</u>
BAIXO PESO	menor 18,5	Baixo
INTERVALO NORMAL	18,5-24,9	Médio
EXCESSO DE PESO	igual ou maior 24,9	
SOBREPESO	25,0-29,9	Aumentado
OBESO CLASSE I	30,0-34,9	Moderado
OBESO CLASSE II	35,0-39,9	Grave
OBESO CLASSE III	Igual ou superior a 40,0	Muito Grave

Fonte: World Health Organization. Report of a WHO Consultation on Obesity. Obesity, Preventing and Management the Global Epidemic, Geneva, 1997.

Fica então claro, através da tabela acima, que quanto maior o IMC, o risco de possuir alguma comorbidade aumenta. Assim o grupo obeso classe III, ou também conhecido como obesos mórbidos, apresentam um alto risco de complicações, sendo o grupo que necessita de intervenção efetiva devido ao aumento de risco de morte prematura.

Nos EUA cerca de 10 milhões da população são obesos mórbidos (Brolin, 1995). Os indivíduos que são classificados como obesos mórbidos ($IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$) apresentam inúmeras modificações hormonais em seu metabolismo. E esta associação de várias anormalidades denominada Síndrome Metabólica foi pela primeira vez descrita por Reaven (Reaven GM, 1988), que inclui alterações como: hipertensão arterial, aumento da glicemia (intolerância à glicose até DM tipo 2), hipertrigliceridemia, diminuição do HDL, alterações da coagulação e hiperuricemia entre outras.

1.3- Obesidade e Síndrome Metabólica

O risco de desenvolver Síndrome Metabólica aumenta consideravelmente com o aumento da porcentagem de gordura corporal. Em um estudo recente, Park et al 2003, relataram que a prevalência de Síndrome Metabólica era de 4,6%, 22,4% ,59,6%, sendo indivíduos com peso normal, sobrepeso e obesos respectivamente.

Metabolicamente a obesidade é caracterizada por hiperinsulinemia e resistência à ação periférica da insulina (Bonadonna R et al, 1990) e constitui o maior fator de risco para o desenvolvimento de *Diabetes Mellitus* tipo 2. Na obesidade, também no *Diabetes Mellitus* tipo 2 ocorre a resistência às ações da insulina em musculatura esquelética, fígado, tecido adiposo, e pâncreas. Entretanto, achava-se que o músculo fosse o principal local de resistência à insulina (De Fronzo, 1992), mas hoje, o tecido adiposo tem sido identificado como o principal órgão dessa resistência (Hotamisligil, 2000).

Em relação à resistência à insulina no tecido adiposo, vários estudos demonstram que o compartimento visceral é um importante local para a resistência à insulina e sua relação com a síndrome de resistência à insulina ou síndrome metabólica (Bergman, 2001).

Sabe-se que a obesidade é uma consequência de balanço positivo de energia que ocorre entre o consumo de alimentos, o gasto de energia, e sua metabolização. E estes, são mecanismos mediados por sinais enviados pelo pâncreas, tecido adiposo e estômago (Havel, 2001).

Comumente a associação entre obesidade, resistência à insulina e hiperinsulinemia, são os principais fatores para o desenvolvimento de *Diabetes Mellitus* tipo 2 e Doenças Cardiovasculares (NHLBI, 1998).

Existe uma epidemia de diabetes em curso. Em 1985 eram 30 milhões de pacientes no mundo todo. Uma década mais tarde, este número triplicou (135 milhões). E de acordo com a Organização Mundial de Saúde (WHO, 2000), em 2000 existiam 177 milhões, mas segundo algumas projeções esse quadro deverá aumentar para 370 milhões até 2030. Anualmente, pouco mais de 800 mil mortes no mundo são atribuídas ao diabetes.

Além disso, o risco de desenvolver diabetes aumenta exponencialmente com o aumento do índice de massa corporal (IMC): 58 vezes maior nas mulheres com IMC maior que 35 kg/m² quando comparadas àquelas com IMC de 22 kg/m² (Colditz GA. et al, 1990).

Vários estudos demonstraram que os meios mais efetivos para reduzir o risco de *Diabetes Mellitus* tipo 2, melhorar o perfil lipídico sérico e pressão arterial são o controle ou perda de peso (Avenell, 2004; HU et al, 2001; Siervogel et al, 1998; Muscelli et al, 1997; Porries et all 1992) E, em conformidade com estes resultados estão achados mais freqüentes e observados na prática clínica de que com o emagrecimento há melhor controle da pressão arterial, dislipidemia e *Diabetes Mellitus* tipo 2.

1.4-Tecido Adiposo

O tecido adiposo é o principal reservatório energético do organismo. Os adipócitos são as únicas células especializadas no armazenamento de lipídios na forma de triacilglicerol (TG) em seu citoplasma, sem que isto seja nocivo para sua integridade funcional. Essas células possuem todas as enzimas e proteínas reguladoras necessárias para sintetizar ácidos graxos (lipogênese) e estocar TG em períodos em que a oferta de energia é abundante, e para mobilizá-los pela lipólise quando há déficit calórico. A regulação desses processos ocorre por meio de nutrientes e sinais aferentes dos tradicionais sistemas neurais e hormonais, e depende das necessidades energéticas do indivíduo (Ahima, 2000).

Atualmente o tecido adiposo além de ser considerado um depósito de gordura, passou a ser denominado de órgão endócrino (Trayhurn, 2001). Os adipócitos secretam uma série de substâncias envolvidas em várias funções que agem sobre os próprios adipócitos e outros tecidos do organismo. Desta forma, estes fatores que são denominados adipocinas, modulam o comportamento funcional do tecido adiposo e outros, ao mesmo tempo que cria mecanismos de *feedback* entre eles. As adipocinas estão relacionadas direta ou indiretamente em processos como, homeostase da glicose, inflamação, balanço energético, metabolismo dos lipídios e sistema fibrinolítico/homeostase vascular (Caspar-Bauguil, 2005; Matarese, 2004; Arner, 2003).

1.4.1- Tecido Adiposo e Inflamação

Desde que se demonstrou que o tecido adiposo funciona como um verdadeiro órgão secretor (Bastard JP et al, 2000; Mohamed-Ali V et al, 1997) foram relatados níveis plasmáticos elevados de citocinas inflamatórias em pessoas obesas (Kern PA et al, 2001; Visser M, 2001). Passou-se então a investigar a relação entre obesidade e inflamação. Os mecanismos básicos pelas quais as citocinas são expressas no tecido adiposo, lançadas na circulação e como desencadeiam o processo inflamatório, assim como o estímulo para a produção de proteínas de fase aguda pelo fígado, gerando um quadro de inflamação sistêmica ainda merecem ser esclarecidos (Mohamed- Ali V e cols, 1997; Visser M, 2001).

O acúmulo excessivo de gordura em obesos mórbidos tem sido associado à hiperinsulinemia e à resistência à insulina (DeFronzo, 1991) e há grandes evidências sugerindo que a inflamação seja o “link” entre a obesidade, a resistência à insulina e disfunção endotelial (Vasquez, 2005). O aumento nos níveis séricos de marcadores inflamatórios como a proteína-C reativa (PCR) tem sido relatado em indivíduos obesos e, relacionado ao grau de sensibilidade à insulina e disfunção endotelial (Weyer, 2002, Tchernof, 2002, Straczkowski, 2002). E, também, a elevação de citocinas pró-inflamatórias como fator de necrose tumoral (TNF- α) e interleucina- 6 (IL-6), podem causar resistência à insulina por interferir em sua sinalização (Moller, 2000; Fernandez Real, 2001).

Em relação ao metabolismo dos carboidratos, o TNF- α , diminui a expressão do transportador da glicose GLUT 4 (Mingrone, 2002), e é capaz de inibir a sinalização da insulina em adipócitos humanos *in vitro* (Liu, 1998). Os mecanismos propostos envolvem a fosforilação em serina do IRS-1, impedindo sua associação com a PI-3 quinase (fosfatilinositol 3-quinase) (Kanety, 1995) ou ainda a redução da tirosina-quinase do receptor de insulina. (Hostamisligil, 1994 e 1996).

O TNF- α , citocina expressa pelo tecido adiposo, monócitos e macrófagos, tem sido estudado há mais tempo e apresenta muitas ações pró-inflamatórias e imuno-regulatórias. Sua expressão pelo tecido adiposo é aumentada em pessoas obesas comparadas às magras (Bastard JP e cols, 2000; Dandona P e cols. 1998). Porém, alguns estudos não têm demonstrado alterações nos níveis plasmáticos de TNF- α em indivíduos obesos (Kern PA e cols, 2001; Blüher M e cols, 2001).

A interleucina 6 (IL-6), por sua vez, é uma citocina pró-inflamatória produzida por leucócitos ativados, adipócitos e células endoteliais. A função melhor compreendida é a de estimular a produção hepática de proteína-C reativa (PCR), o principal mediador da resposta inflamatória de fase aguda (Pradhan, AD e cols, 2001). Entre suas funções imuno-reguladoras tem-se o aumento da reatividade leucocitária, a ativação do complemento e a modulação da ativação plaquetária entre outras.

Embora o seu mecanismo de ação não tenha sido totalmente esclarecido, também seria um fator de risco para o desenvolvimento de DM tipo 2 (Pradhan, AD e cols, 2001).

A proteína- C reativa (PCR), marcador não específico da inflamação, também apresenta papel na patogênese de doenças crônicas, incluindo as doenças cardiovasculares, diabetes e câncer (Selvin, 2007). A PCR é um preditor de risco cardiovascular, e também, tem sido relatado a sua relação com a sensibilidade à insulina (Festa, 2000). A mais importante correlação da PCR é com a adiposidade, pois muitos estudos têm demonstrado que a perda de peso pode reduzir os níveis sanguíneos de PCR (Selvin, 2007).

1.4.2- Adiponectina

A adiponectina é um hormônio secretado pelo tecido adiposo. Estudos recentes sugerem que a adiponectina seja um dos mediadores da sensibilidade à insulina e do aumento da oxidação lipídica (Berg, 2002). Ao contrário da leptina, está diminuída em indivíduos obesos e em portadores de DM tipo 2, conforme demonstrado por Weyer et al (2001).

Alguns estudos demonstraram que os níveis circulantes reduzidos de adiponectina podem ser revertidos parcialmente após a perda de peso em indivíduos obesos e em situações de resistência à insulina (Yang, 2001, Hotta, 2000). Estas baixas concentrações de adiponectina estão associadas à redução da habilidade da insulina em fosforilar os seus receptores, etapa inicial da ação da insulina (Stefan et al, 2002, Bruun, 2003). Além disso, a diminuição de adiponectina também tem sido associada ao

maior risco de desenvolver doenças coronarianas (Szmitko, 2007; Kadowaki, 2005; Kazumi T, 2002; Matsubara M, 2002). Em camundongos, a deleção do gene da adiponectina resultou em resistência à insulina, dislipidemia e aumento da proliferação neointimal, e sua super-expressão ou administração farmacológica melhorou a sensibilidade à insulina e protegeu contra aterosclerose (Kershaw, 2004; Nawrocki, 2004; Havel, 2004; Shimada, 2004).

1.5- Incretinas

Além da relação das adipocinas com a adiposidade, tem sido proposto a ação das incretinas, hormônios secretados pelo sistema digestório, que possuem ação na melhora metabólica, ou seja, efeito anti-diabético. Uma destas incretinas, o glucagon - like peptide-1 (7-36) amida (GLP-1), é um peptídeo secretado pelas células-L da região distal do íleo, após clivagem do proglucagon. Esse peptídeo, em resposta a ingestão de alimentos, estimula ou potencializa a secreção de insulina, inibi a ação do glucagon, e atrasa o esvaziamento gástrico (Bonjanowska, 2005; Gutzwiller, 2004). O GLP-1 é responsável pelo aumento da secreção de insulina como resultado da ingestão de alimentos (Bojanowska, 2005).

No pâncreas, o GLP-1 é um poderoso secretagogo nas células beta. A atividade insulínica nas células beta ocorre em três níveis: secreção, produção da insulina através da ação no gene de expressão de insulina, e proliferação das células beta e neogênese. (Perfetti, 2000 Kieffer, 1999, Holz, 1993, Thorens 1993). No pâncreas humano, foram encontrados nas células alfa e delta, receptores de GLP-1, nos quais a ação deste promove a secreção de somatostatina e inibição da secreção do glucagon (Heller, 1997, Fehmann, 1991). No estômago o GLP-1 atrasa o esvaziamento gástrico, sendo responsável pela diminuição de nutrientes disponíveis para a absorção intestinal e também uma menor demanda de insulina para a manutenção do estado pós-prandial de euglicemia (Willms, 1991, Schirra, 1996). No sistema nervoso central, o GLP-1 suprime a ingestão de alimentos pela indução de saciedade durante a refeição (Flint, 1998, Gutzwiller, 1999,

Nauslund,2001). Nos hepatócitos e no músculo esquelético em humanos, o GLP-1 diminui a gliconeogênese. (Kieffer, 1999, Redondo,2003, Trapote, 1996,Luque,2002)

A ação GLP-1 na célula β parece preservada em pacientes com *Diabetes Mellitus* tipo 2, pois a infusão intravenosa de $1 \text{ pmol.kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ de GLP-1 possui um efeito rápido de normalizar a hiperglicemia (Nauck,1993).

Parte deste efeito pode ser devido à inibição do estímulo da secreção de glucagon, resultando numa diminuição da produção hepática de glicose. Embora haja um grande número de estudos examinando os efeitos de GLP-1 em voluntários saudáveis, outros, em voluntários com *Diabetes Mellitus* tipo 1 e *Diabetes Mellitus* tipo 2, a relação dose - resposta entre o GLP-1 e a secreção de insulina ainda não foi estabelecida. Mas, muitos estudos demonstraram que a perda de peso observada pela cirurgia, foi acompanhada pela melhora do controle do diabetes e aumento nos níveis de GLP-1 (Blandine, 2007).

1.6- Grelina

Há também a secreção de grelina, que é um hormônio produzido pelo estômago, no fundo gástrico, relacionada com o controle da fome e à regulação do balanço energético a longo prazo (Cummings DE 2001).

A grelina possui efeitos opostos aos produzidos pela leptina (Tschop, 2000), estimulando a ingesta alimentar, aumentando a utilização de carboidratos, reduzindo o gasto de gordura e aumentando a motilidade gástrica (Galel, 2004).

Acredita-se que a grelina promova a produção de neuropeptídeos oroxigênicos no núcleo arqueado no hipotálamo e ative os neurônios que produzam estes neuropeptídeos,

Ocorrendo assim o aumento do consumo de alimentos e ganho de peso (Nakazato M, 2001). Em humanos, os maiores níveis de grelina têm sido encontrados antes das refeições, com reduções desses níveis imediatamente após a alimentação (Cummings, 2001). A perda de peso induzida pela dieta produz um aumento nos níveis

plasmáticos de grelina, sugerindo que esta atue no mecanismo de manutenção do peso a longo prazo.

Diante do que tem sido descrito, sabe-se que a importância de mudanças no estilo de vida, como emagrecimento, têm cada vez mais sido ressaltadas e relacionadas à diminuição da incidência de *Diabetes Mellitus* tipo 2, em grandes obesos (Tuomilehto J, 2001).

É possível que o método utilizado, assim como o próprio emagrecimento, tenha influência sobre os achados metabólicos. Em concordância com estes dados, Pereira et al, (2001), demonstraram a normalização da secreção de insulina e melhora na sensibilidade à ação da insulina com a redução ponderal em obesos mórbidos (obesidade grau III), submetidos à *Bypass* gástrico em Y de *Roux*, enquanto que em pacientes submetidos à derivação bilio-pancreática, obtendo emagrecimento similar, foi descrita a total normalização da sensibilidade à insulina (Greco et al, 2002).

Entretanto, apesar de todas as alterações encontradas na obesidade, o sucesso terapêutico em pacientes obesos permanece difícil, e a obtenção, assim como, a manutenção do peso ideal através de dietas em associação ou não a drogas anorexígenas, ocorre em pequeno número de casos, pois envolvem modificações do estilo de vida.

Estas dificuldades se multiplicam nos pacientes portadores de obesidade mórbida. Dentre as várias tentativas de tratamento da obesidade mórbida, as que parecem obter melhores resultados, em termos de perdas de peso significativas e duradouras, com menores taxas de recidivas é a cirurgia bariátrica (Demaria, 2005).

Assim, nota-se que o emagrecimento é um dos principais fatores para a melhora metabólica de um indivíduo obeso ou obeso diabético. Muitos estudos demonstraram a importância da intervenção em relação a mudança no estilo de vida, especialmente o emagrecimento induzido por dieta e atividade física, para diminuir a incidência de DM tipo 2, em pessoas com intolerância à glicose (Diabetes Prevention Program Research Group, 2002; Tuomilehto J e cols, 2001; Williamson D e cols, 2000).

Diante de tal gama de informações e dados relacionados à obesidade, *Diabetes Mellitus tipo 2* e outras comorbidades e complicações, as relações entre a resistência às ações da insulina, inflamação e emagrecimento, além do papel incretinas e adiponectina, vimos à necessidade de avaliar pacientes obesos grau III, com ou sem diabetes, submetidos à restrição alimentar e também à cirurgia bariátrica, relatar a variação dos níveis de glicemia, insulina, peptídeo -C, citocinas inflamatórias, PCR e níveis séricos de adiponectina, grelina e GLP-1 e contribuir para o esclarecimento da relação entre o emagrecimento destes pacientes com as variações metabólicas ocorridas.

2- OBJETIVOS

2.1- Objetivo Geral

Avaliar o efeito do emagrecimento por dieta e o induzido por cirurgia bariátrica sobre os níveis plasmáticos de: glicose, insulina, peptídeo-C, GLP-1, grelina, adiponectina, citocinas inflamatórias (TNF- α e IL-6), proteínas de fase aguda, além da análise da correlação entre estas variáveis e suas relações com as alterações no metabolismo da glicose, em indivíduos obesos e diabéticos obesos submetidos ao teste de tolerância à glicose oral nos seguintes momentos: avaliação inicial, avaliação pré-operatório e avaliação aos 3, 6, 9 meses do período pós-operatório.

3- MÉTODOS E INDIVÍDUOS

3.1- Local de Estudo: realizado nas dependências do HC - Unicamp, através do acompanhamento dos pacientes atendidos no Ambulatório de Cirurgia Bariátrica. A população em questão foi composta por pacientes adultos, com faixa etária entre 18 e 60 anos, portadores de obesidade mórbida e portadores de obesidade mórbida e *Diabetes Mellitus* tipo 2.

3.2- Amostra: foram avaliados e acompanhados 11 pacientes portadores de obesidade mórbida com tolerância normal à glicose (grupo NGT) e 8 pacientes, que além da obesidade apresentam diagnóstico de diabetes ou intolerância à glicose grupo AMG (grupo de Alterações no Metabolismo da Glicose (AMG) composto por: 4 pacientes com DM tipo 2 e 4 pacientes com intolerância à glicose), que foram submetidos à cirurgia bariátrica do tipo Fobi- Capella (Figura 1) (Fobi, 2001).

A cirurgia tipo Fobi Capella é uma derivação gástrica (Gastric Bypass), que consiste em reduzir o volume do estômago a não mais do que 30ml e conectá-lo ao intestino. Essa técnica além de reduzir o volume gástrico também diminui a velocidade de esvaziamento devido à colocação de um pequeno anel de contenção.

O procedimento foi realizado através de uma incisão abdominal (entre 10 e 18 cm, iniciando no final do osso esterno em direção ao umbigo), com duração aproximada de 2 horas e meia (Pareja, 2005).

Todos os participantes foram devidamente orientados e esclarecidos quanto aos riscos da pesquisa e só foram considerados participantes após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.



Figura 1- Técnica Fobi-Capella

3.3- Acompanhamento: Os pacientes atendidos no Ambulatório de Cirurgia de Obesidade foram convidados a participar do estudo e acompanhados em pelo menos 2 momentos principais: pré e pós-operatórios.

Pré-operatório: a primeira avaliação ocorreu no momento em que o paciente chegou ao grupo para primeira consulta e preparo para cirurgia, sem tratamento anterior ou acompanhamento nutricional (período inicial; T1). A segunda foi após o emagrecimento inicial com dieta (pré-operatório: T2) e imediatamente antes da cirurgia e em média após 5-7 meses após a avaliação inicial.

Pós- operatório:

O acompanhamento ocorreu, nos 3^o (T3), 6^o (T4), e 9^o (T5) meses após a cirurgia bariátrica do tipo Fobi-Capella.

Em cada um destes momentos os pacientes participantes do estudo foram submetidos a coletas de sangue para as dosagens bioquímicas descritas a seguir, e, também foram submetidos ao Teste de Tolerância à Glicose Oral (TTGO) nos períodos T1, T2 e T5. Nos períodos T3 e T4 houve somente uma coleta basal em jejum.

Durante o TTGO foram coletadas de amostras de sangue ao 0,15, 30,45, 60, 90, 150 e 180 minutos, para tanto foi puncionada uma veia da fossa antecubital, tendo sido considerado o tempo zero, o final da ingestão de 75g de glicose. O teste foi realizado em 3 momentos, ou seja, período inicial, pré-operatório e pós-operatório, sendo este último realizado no 9º mês.

Todas as amostras de sangue, após centrifugação para obtenção de soro foram separadas em alíquotas, armazenadas em freezer a -80°C para as posteriores dosagens. E foram devidamente acondicionadas para as análises posteriores de insulina, peptídeo-C e glicose plasmática. Nos tempos 0, 30 e 60 minutos do TTGO foram coletadas amostras para posteriores dosagens de GLP-1. Adiponectina, grelina, IL-6, PCR, TNF- α , foram dosados nos tempos basais de cada período.

3.4- Teste de Tolerância à Glicose Oral (TTGO): Este teste foi realizado para avaliar a tolerância à glicose e a secreção de insulina. 75g glicose diluídos em 200 ml de água, que foram ingeridos em tempo médio de 2-5 minutos.

3.5- Critério de Inclusão: Os pacientes que aceitaram participar do estudo têm idade entre 18 e 60 anos; IMC $>40\text{ kg/m}^2$ para obesos e, IMC $\geq 35\text{ kg/m}^2$ para obesos diabéticos. Tanto pacientes obesos como os obesos diabéticos não estavam em uso de reposição hormonal; ou corticosteróides; nem apresentavam insuficiências renal; ou hepática.

Os pacientes diabéticos foram classificados de acordo com os critérios revisados da American Diabetes Association (ADA) 2007.

Todos os participantes foram avaliados quanto às medidas antropométricas, de composição corporal, pressão arterial e dosagens bioquímicas.

3.6- Aspectos Éticos

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM-UNICAMP).

Todos os voluntários incluídos foram informados e esclarecidos previamente sobre o estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 1).

3.7- Métodos Laboratoriais

- Glicose plasmática: dosado em duplicata pelo método enzimático automatizado no aparelho glucose Analyser da marca Beckman Instruments, TNC, USA, modelo 6517.
- Insulina: quantificado em duplicata por radioimunoensaio, utilizando-se *kits* específicos humanos de alta sensibilidade, da marca LINCO Research (USA) (Sensibilidade 2nU/ml).
- Adiponectina: dosada por ensaios imunoenzimáticos (ELISA), em duplicata, utilizando *kits* específicos de alta sensibilidade, da marca Linco Research, Missouri, USA (Sensibilidade 0,78ng/ml).
- Peptídeo-C: dosado em duplicata por radioimunoensaio, utilizando os *kits* específicos humanos de alta sensibilidade, da marca Diagnostic System. Laboratórios, IC, Webster, TX , USA (Sensibilidade 0,01ng/ml).
- GLP-1 plasmático: método imunofluorométrico, utilizando-se *kits* específicos humanos, da marca LINCO Research (USA) (Sensibilidade 2pM).
- TNF- α e IL-6 : dosados por ensaios imunoenzimáticos (ELISA), em duplicata utilizando *kits* específicos de alta sensibilidade, da marca Quantikine R&D System Minneapolis, USA (Sensibilidade 0,12pg/ml TNF- α e 0,039pg/ml IL-6).
- Proteína C reativa: será dosado por nefelometria, utilizando os *kits* da marca Dade Bechring, de alta sensibilidade, Marburg, Al (Sensibilidade 0,01ng/dl).

- Grelinina: dosada em duplicata por ensaios imunoenzimáticos (ELISA), em duplicata, utilizando *kits* específicos de alta sensibilidade, da marca Linco Research, Missouri, USA (Sensibilidade 30pg/ml).

3.8- Cálculos e Fórmulas

Índice de Massa Corpórea (IMC): foi calculado pela divisão, do peso em quilograma, pela altura, em metros ao quadrado. A classificação do estado nutricional por IMC foi realizada, para ambos os sexos, através dos critérios da Organização Mundial de Saúde (WHO,2000)

HOMA-IR: foi calculado através da glicemia de jejum em mMol vezes a insulina de jejum em uU/ml dividido por 22,5 (insulina de jejum X glicose de jejum)/22,5 (Mattheus,1985,McAuley,2001).

Áreas sob as curvas (AUC) de glicose e insulina no TTGO: As áreas sob as curvas foram obtidas através do cálculo da área do trapézio considerando-se toda área sob as respectivas curvas (Potteiger,2002).

3.9- Medidas Antropométricas

Padronização: Foi utilizado: balança mecânica com divisão de 100 g, para mensuração do peso (padronização: com uso de roupas leves e sem sapato), e estadiômetro portátil (marca Secca) com divisão de 1mm para a avaliação da altura (participante sem sapatos e os 5 pontos corporais encostados em parede sem rodapé).

Avaliação da Composição Corporal: A composição corporal foi avaliada por bioimpedância elétrica (Fulcher GR, 1991), utilizando-se o aparelho Biodynamics Modelo 310, após jejum de 4 horas. Todos os participantes foram orientados a não ingerir bebida alcoólica, café, coca-cola, guaraná, chá (mate ou preto) e não praticar exercícios físicos no dia anterior.

Foram estimados os valores de massa magra, peso de gordura corporal e porcentagem de gordura corporal, através de equações contidas no próprio aparelho.

4- ANÁLISE ESTATÍSTICA

Utilizamos estatísticas descritivas para as variáveis contínuas (média, erro-padrão, mediana, mínimo e máximo), por grupo e ao longo do tempo.

Para comparar os parâmetros entre os grupos e ao longo do tempo utilizamos a Análise de Variância (ANOVA) para medidas repetidas. Quando a diferença foi significativa, realizou-se testes de comparação múltipla (Teste de Tukey e contraste) para identificar as diferenças. Foi utilizado também o coeficiente de correlação de Spearman (não-paramétrico) para verificar a existência de correlação (associação linear) entre as variáveis. O coeficiente de Spearman assume valores -1 a +1. Os resultados foram apresentados como média $\pm$ erro padrão. Valores de $p \leq 0.05$ foram considerados significativos.

5- RESULTADOS

5.1- Características Gerais dos Grupos

Os grupos de pacientes obesos foram pareados por sexo, idade, e apresentavam IMC de $46,1 \pm 2,27 \text{ kg/m}^2$ e $51,20 \pm 4,6 \text{ kg/m}^2$ para grupo NGT e AMG respectivamente, e também, alta porcentagem de gordura corporal NGT $43,11 \pm 1,52\%$ e $46,5 \pm 2,04\%$ para AMG. A redução do IMC, cintura e porcentagem de gordura foram similares em ambos os grupos. A perda de peso induzido por dieta foi em torno de 10% para os 2 grupos e após 9 meses de cirurgia foi de $36,4 \pm 2,6\%$ para AMG e $39,3 \pm 2,24 \%$ NGT (Tabela 2).

Tabela 2- Características Antropométricas

<i>Variáveis</i>	<i>Período</i>	<i>NGT</i>	<i>AMG</i>
<i>Sexo</i>		9 F, 2 M	7F,1 M
<i>IMC (kg/m²)</i>	T1	$46,1 \pm 2,27^a$	$51,20 \pm 4,6^a$
<i>IMC (kg/m²)</i>	T2	$41,77 \pm 2,07^a$	$43,69 \pm 2,7^a$
<i>IMC (kg/m²)</i>	T5	$28,18 \pm 1,06^a$	$31,97 \pm 1,8^a$
<i>Cintura (cm)</i>	T1	$130,57 \pm 3,8^a$	$139,28 \pm 9,8^a$
<i>Cintura (cm)</i>	T2	$120,14 \pm 2,2^a$	$127,17 \pm 7,03^a$
<i>Cintura (cm)</i>	T5	$96 \pm 2,67^a$	$86,33 \pm 15,8^a$
<i>% de Gordura Corporal</i>	T1	$43,11 \pm 1,53$	$46,50 \pm 2,04$
<i>% de Gordura Corporal</i>	T2	$43,06 \pm 1,55$	$43,68 \pm 2,05$
<i>% de Gordura Corporal</i>	T5	$27,01 \pm 1,80^{b,c}$	$32,28 \pm 2,59^{b,c}$
<i>% de Perda de Peso por dieta</i>		$10 \pm 1,95$	$12,3 \pm 2,49$
<i>% de Perda de Peso Cirúrgico</i>		$39,3 \pm 2,24$	$36,4 \pm 2,6$

* F = feminino; M = masculino; ^a T1 vs T2 vs T5 $p < 0,001$; ^b T1 vs T5 $p < 0,001$; ^c T2 vs T5 $p < 0,001$; ANOVA para medidas repetidas.

(T1 = período inicial, T2 = pré-operatório e T5 = 9 meses após a cirurgia).

Todos os pacientes foram submetidos ao Teste de Tolerância à Glicose Oral (TTGO) para determinação das curvas glicêmica, insulinêmica e de peptídeo – C, nos 3 momentos: T1 (período inicial), T2 (período pré-operatório) e T5 (9 meses após a cirurgia).

5.2- Teste de Tolerância à Glicose Oral

5.2.1- Níveis Glicêmicos e Área sob a curva de glicose (AUC glicose)

Neste estudo todos os pacientes do grupo NGT apresentaram glicemia de jejum normal e também no tempo 120 min após sobrecarga de glicose do TTGO, já os pacientes do grupo AMG apresentaram alteração da glicemia do tempo 120 min após a sobrecarga (glicemia ≥ 200 mg/dl), e foram classificados de acordo com critérios revisados da ADA (2007). Os grupos de NGT e AMG foram caracterizados antes da cirurgia por apresentarem IMC $46,1 \pm 2,27$ kg/m² e $51,20 \pm 4,6$ kg/m² respectivamente, bem como o alto percentual de gordura e medida circunferência da cintura (Tabela 2).

No período T1, ao avaliar os pontos da curva glicêmica o grupo AMG apresentou no tempo 120 minutos níveis glicêmicos de $202,07 \pm 13,09$ mg/dl e $117,8 \pm 7,59$ mg/dl para NGT (Figura 2 e 3). Analisando os grupos separadamente, foi observado que ambos tiveram uma significativa redução nos pontos da curva glicêmica somente após a redução de peso pós-cirurgia, no período T5 as curvas glicêmicas dos grupos AMG e NGT foram semelhantes, não demonstrando diferença estatística em nenhum ponto da curva entre NGT e AMG (Figura 4). As tabelas 3 e 4 apresentam as médias dos níveis glicêmicos nos períodos T1, T2 e T5 para os grupos AMG e NGT respectivamente.

De acordo com a Figura 5 notamos que houve diminuição da AUC glicose ao longo do emagrecimento em ambos os grupos, porém esta diferença foi significativa somente após o 9º mês pós-operatório.

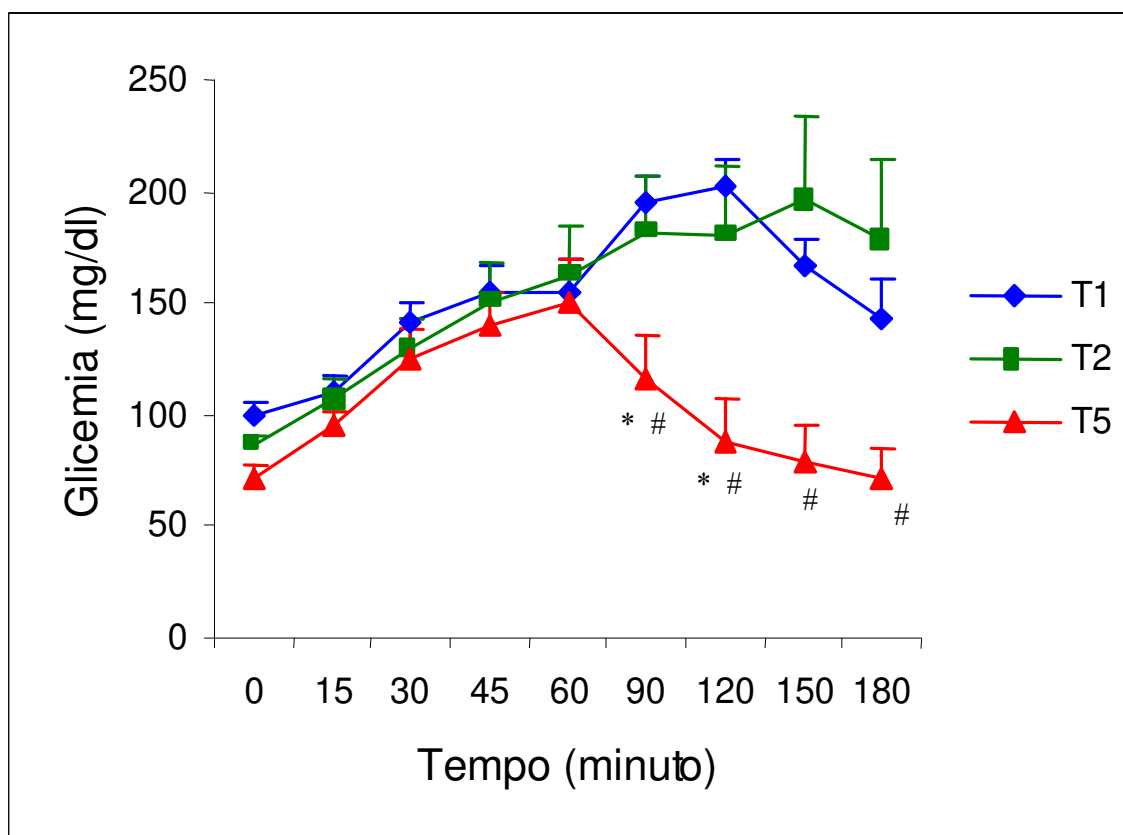


Figura 2- Níveis plasmáticos de glicose durante o TTGO do grupo **AMG**, durante os períodos T1, T2, e T5. * T1 vs T5 $p < 0,05$; # T2 vs T5 $p < 0,05$; ANOVA para medidas repetidas. Teste de Tukey para as diferenças. (T1 = período inicial, T2 = pré-operatório e T5 = 9 meses após a cirurgia).

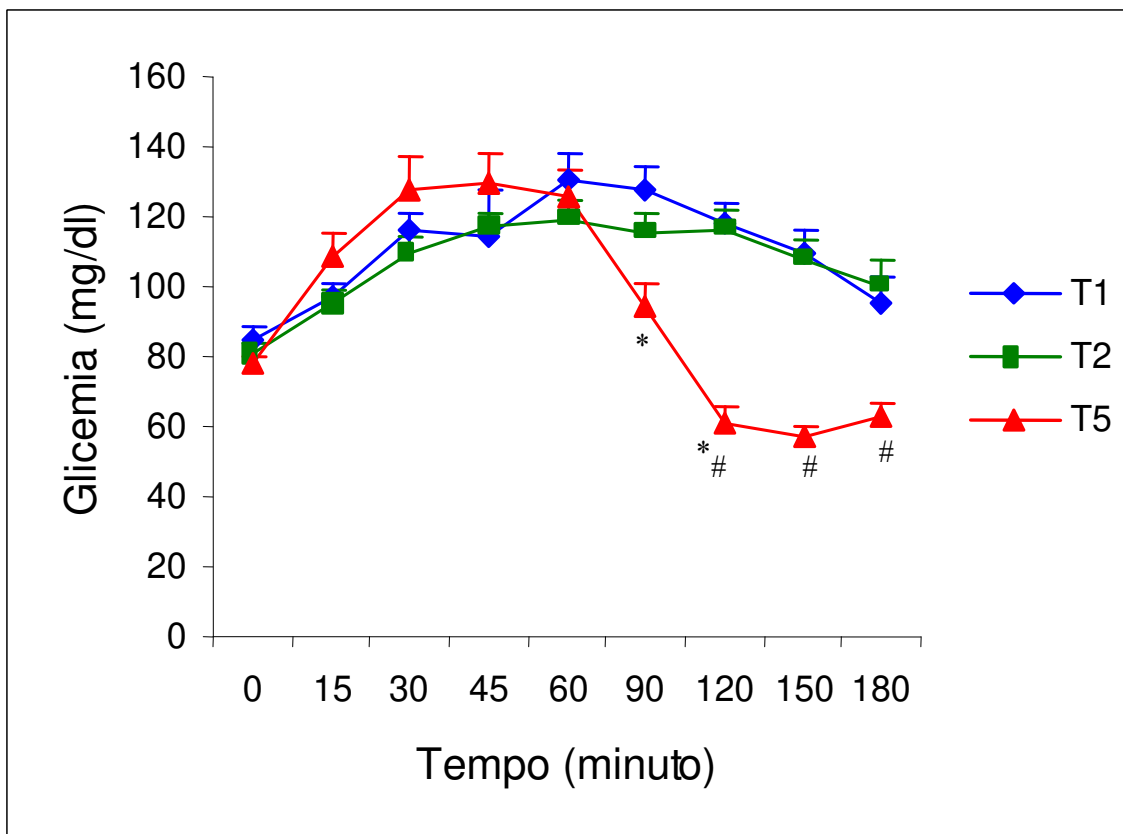


Figura 3- Níveis plasmáticos de glicose durante o TTGO do grupo NGT, durante os períodos T1, T2, e T5. * T1 vs T5 $p < 0,05$; # T2 vs T5 $p < 0,05$; ANOVA para medidas repetidas. Teste de Tukey para as diferenças. (T1 = período inicial, T2 = pré-operatório e T3 = 9 meses após a cirurgia).

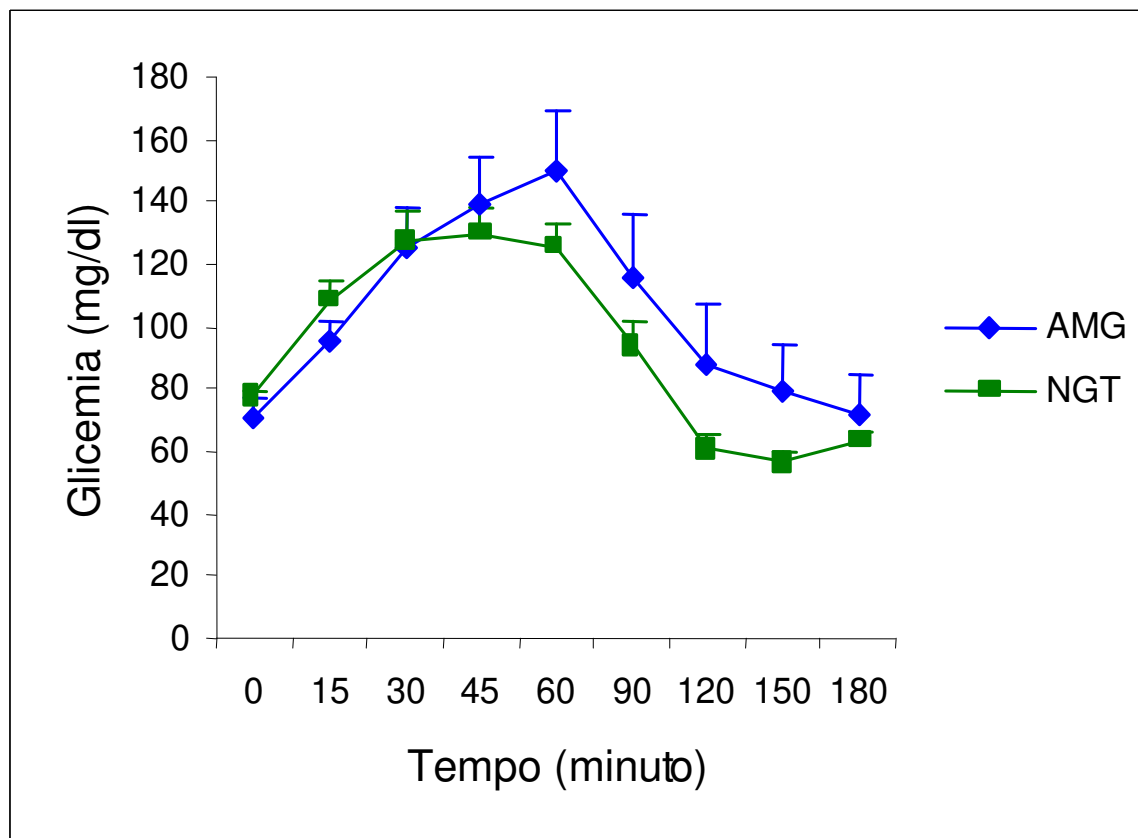


Figura 4- Níveis plasmáticos de glicose durante o TTGO dos grupos **AMG** e **NGT** no período T5 (9 meses após a cirurgia)

Tabela 3- Níveis de Glicemia do Grupo **AMG**. Médias dos níveis glicêmicos (mg/dl) em T1, T2 e T5 e seus respectivos erro padrão. (T1 = período inicial, T2 = pré-operatório e T5 = 9 meses após a cirurgia).

<i>Variáveis/Tempo</i>	<i>0</i>	<i>15</i>	<i>30</i>	<i>45</i>	<i>60</i>	<i>90</i>	<i>120</i>	<i>150</i>	<i>180</i>
Glicemia T1 (mg/dl)	99,29	110	141,29	155,29	154,29	194,79	202,07	166,13	142,88
Erro Padrão (±)	6,89	8,05	9,45	10,66	14,99	11,35	12,38	12,11	18,30
Glicemia T2 (mg/dl)	86,31	107,88	129,5	149,63	162,38	181,06	180,38	197	178,67
Erro Padrão (±)	3,94	7,51	13,15	18,67	21,54	25,71	30,24	35,91	35,09
Glicemia T5 (mg/dl)	70,93	95,29	125,57	139,5	150,21	116,21	87,93	79,57	71,57
Erro Padrão (±)	6,01	6,32	12,28	14,52	19,45	19,80	18,85	15,05	13,31

Tabela 4- Níveis de Glicemia do Grupo **NGT**. Médias dos níveis glicêmicos (mg/dl) em T1, T2 e T5 e seus respectivos erro padrão. (T1 = período inicial, T2 = pré-operatório e T5 = 9 meses após a cirurgia).

<i>Variáveis/Tempo</i>	<i>0</i>	<i>15</i>	<i>30</i>	<i>45</i>	<i>60</i>	<i>90</i>	<i>120</i>	<i>150</i>	<i>180</i>
Glicemia T1 (mg/dl)	85,15	96,85	116,4	114,6	130,15	127,25	117,8	110	95,5
Erro Padrão (±)	3,42	4,46	4,79	12,89	8,16	7,38	5,55	5,92	7,28
Glicemia T2 (mg/dl)	80,94	94,94	109,67	116,72	118,83	115,67	116,17	107,88	99,88
Erro Padrão (±)	2,58	3,90	4,28	3,97	5,52	4,90	6,11	5,86	7,72
Glicemia T5 (mg/dl)	77,7	108,75	127,35	129,6	125,25	93,85	60,65	57,25	63
Erro Padrão (±)	1,88	6,14	9,69	8,49	7,84	7,55	4,99	3,16	3,20

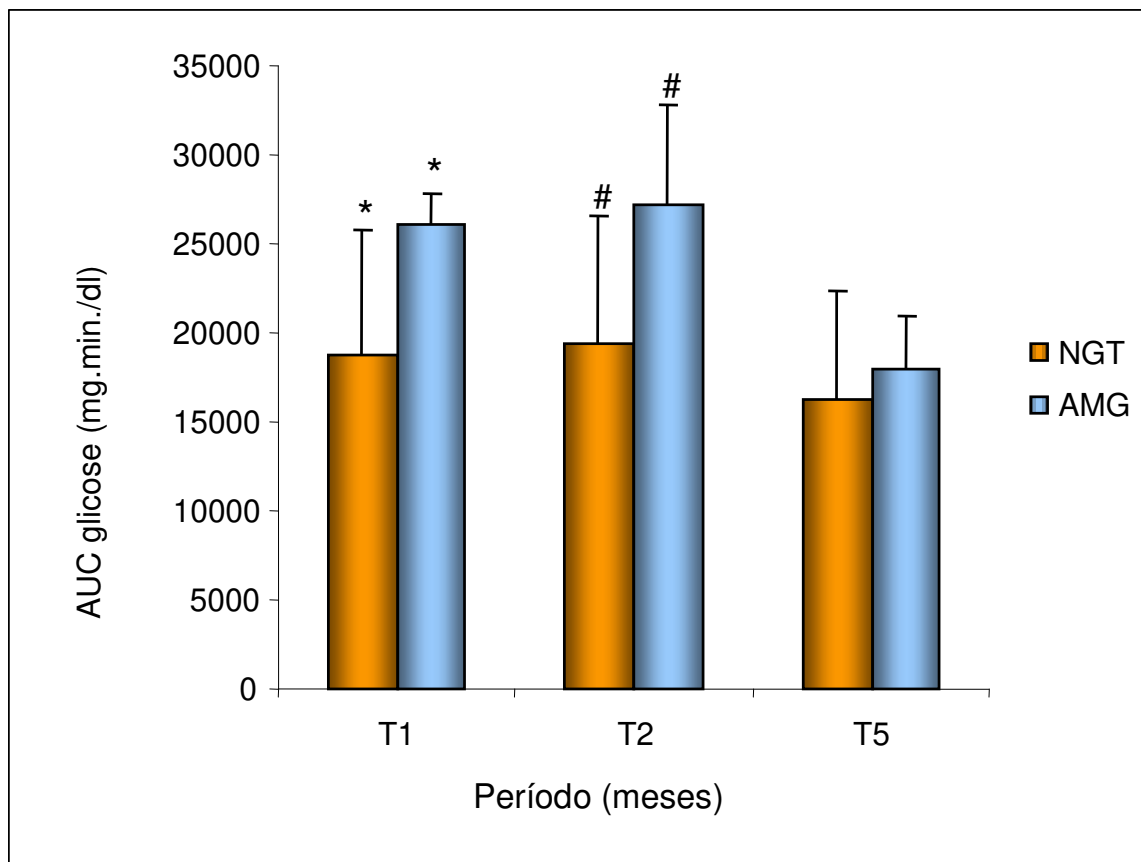


Figura 5- AUC de glicose durante os períodos T1, T2, e T5. * T1 vs T5 $p < 0,05$; ANOVA para medidas repetidas. (T1 = período inicial, T2 = pré-operatório e T5 = 9 meses após a cirurgia).

5.2.2- Níveis de Insulina e Área sob a curva de insulina (AUC insulina)

Os níveis plasmáticos de insulina durante o TTGO para os grupos AMG e NGT realizados nos períodos T1, T2 e T5 são apresentados nas Figuras 6 e 7, e Tabelas 5 e 6 respectivamente. Semelhante ao comportamento da glicemia, os níveis de insulina mudaram do T1 para T5 entre ambos os grupos, AMG e NGT (Figura 6 e 7). A maior redução foi a partir da primeira hora de sobrecarga de glicose, incluindo os valores de jejum. E neste caso também, não houve diferença entre T1 e T2 em ambos os grupos, mas ao compararmos os períodos T1 vs. T5 nos tempos 90 e 120 e T2 vs. T5 nos tempos 60, 120, 150 e 180 minutos houve diferença estatística significativa.

Ao analisarmos a Figura 8 notamos que a diminuição da AUC insulina foi evidenciada somente após o 9º mês de pós-operatório.

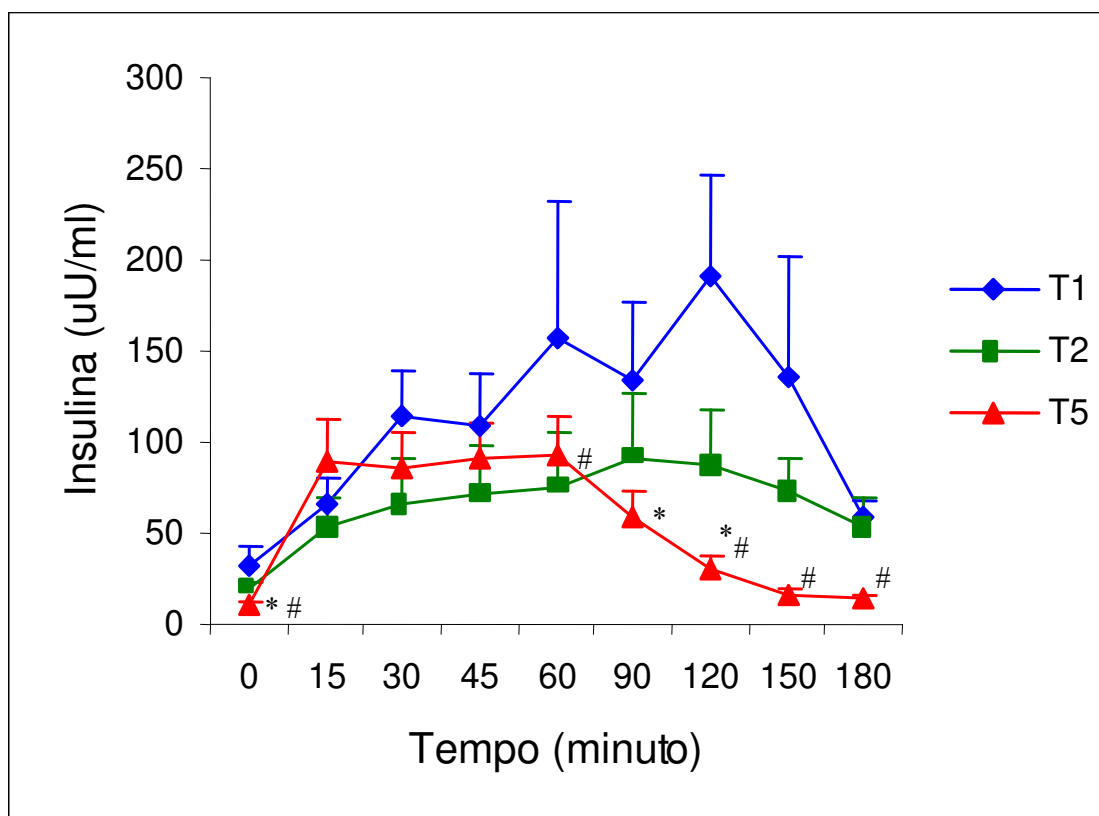


Figura 6- Níveis de insulina durante o TTGO do grupo **AMG**, durante os períodos T1, T2, e T5. * T1 vs T5 $p < 0,05$; # T2 vs T5 $p < 0,05$; ANOVA para medidas repetidas.

(T1 = período inicial, T2 = pré-operatório e T5 = 9 meses após a cirurgia).

Tabela 5- Níveis de Insulina do Grupo **NGT**. Médias dos níveis de insulina (uU/ml) em T1, T2 e T5 e seus respectivos erros padrão.(T1 = período inicial, T2 = pré-operatório e T5 = 9 meses após a cirurgia).

<i>Variáveis/Tempo</i>	<i>0</i>	<i>15</i>	<i>30</i>	<i>45</i>	<i>60</i>	<i>90</i>	<i>120</i>	<i>150</i>	<i>180</i>
Insulina T1 (uU/ml)	21,85	65	117,31	120,34	128,83	100,25	117,89	62,91	37,24
Erro Padrão ($\pm$)	2,93	13,66	18,46	20,12	24,28	23,77	23,01	10,77	12,20
Insulina T2 (uU/ml)	17,37	55,28	73,95	90,68	83,33	82,09	71,66	51,35	46,1
Erro Padrão ($\pm$)	2,02	12,23	14,31	12,40	11,60	8,55	6,53	7,11	16,06
Insulina T5 (uU/ml)	12,08	91,24	119,85	124,63	124,08	87,85	24,35	13,52	10,51
Erro Padrão ($\pm$)	0,61	15,95	19,46	18,57	22,38	22,45	3,62	1,40	1,77

Tabela 6- Níveis de Insulina do Grupo **AMG**. Médias dos níveis de insulina (uU/ml) em T1, T2 e T5 e seus respectivos erros padrão.(T1 = período inicial, T2 = pré-operatório e T5 = 9 meses após a cirurgia).

<i>Variáveis/Tempo</i>	<i>0</i>	<i>15</i>	<i>30</i>	<i>45</i>	<i>60</i>	<i>90</i>	<i>120</i>	<i>150</i>	<i>180</i>
Insulina T1 (uU/ml)	32,95	65,65	113,53	109,81	157,64	133,49	190,4	135,47	58,5
Erro Padrão ($\pm$)	9,66	15,45	26,08	27,25	74,84	42,76	55,91	66,64	9,15
Insulina T2 (uU/ml)	18,8	53,57	65,93	70,64	74,84	91,71	88,03	73,76	53,69
Erro Padrão ($\pm$)	4,37	16,66	24,92	26,74	31,20	34,48	28,94	17,57	16,06
Insulina T5 (uU/ml)	10,2	89,86	86,16	91,66	92,82	58,34	30,47	16,92	13,95
Erro Padrão ($\pm$)	1,55	22,25	19,86	18,56	21,39	14,61	7,63	2,79	1,47

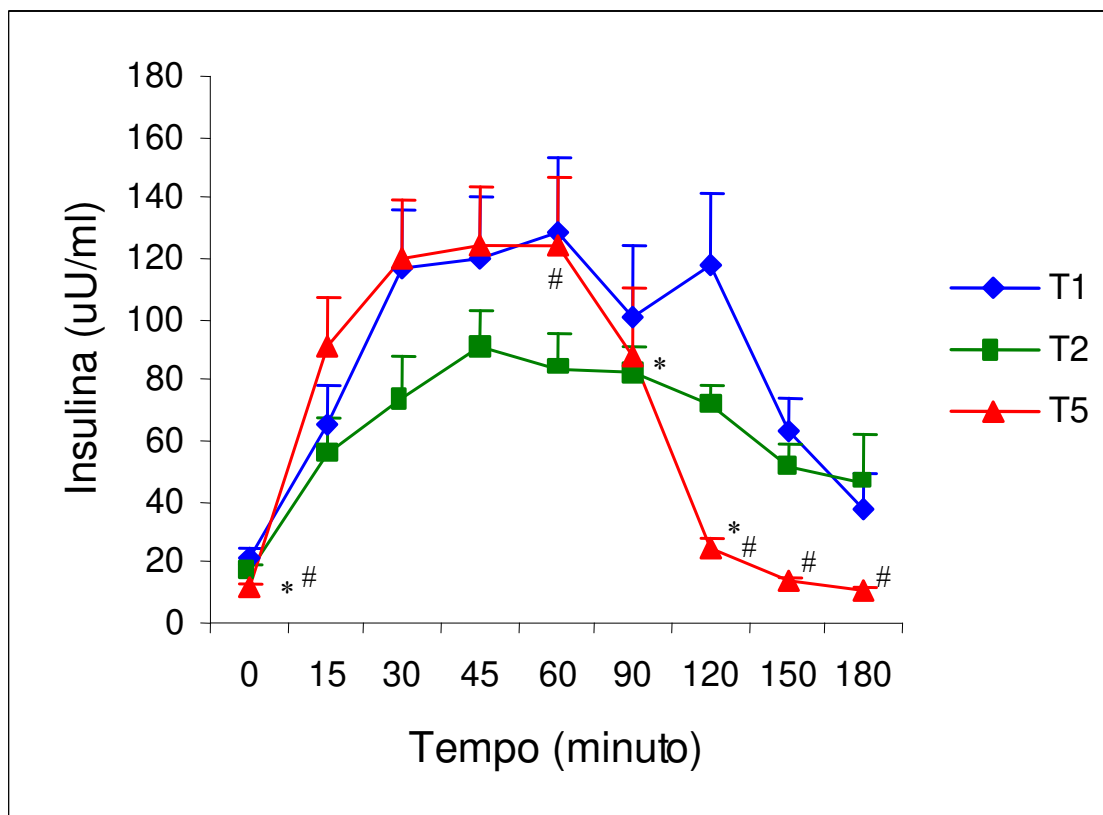


Figura 7- Níveis de insulina durante o TTGO do grupo **NGT**, durante os períodos T1, T2, e T5. * T1 vs T5 $p < 0,05$; # T2 vs T5 $p < 0,05$; ANOVA para medidas repetidas. (T1 = período inicial, T2 = pré-operatório e T5 = 9 meses após a cirurgia).

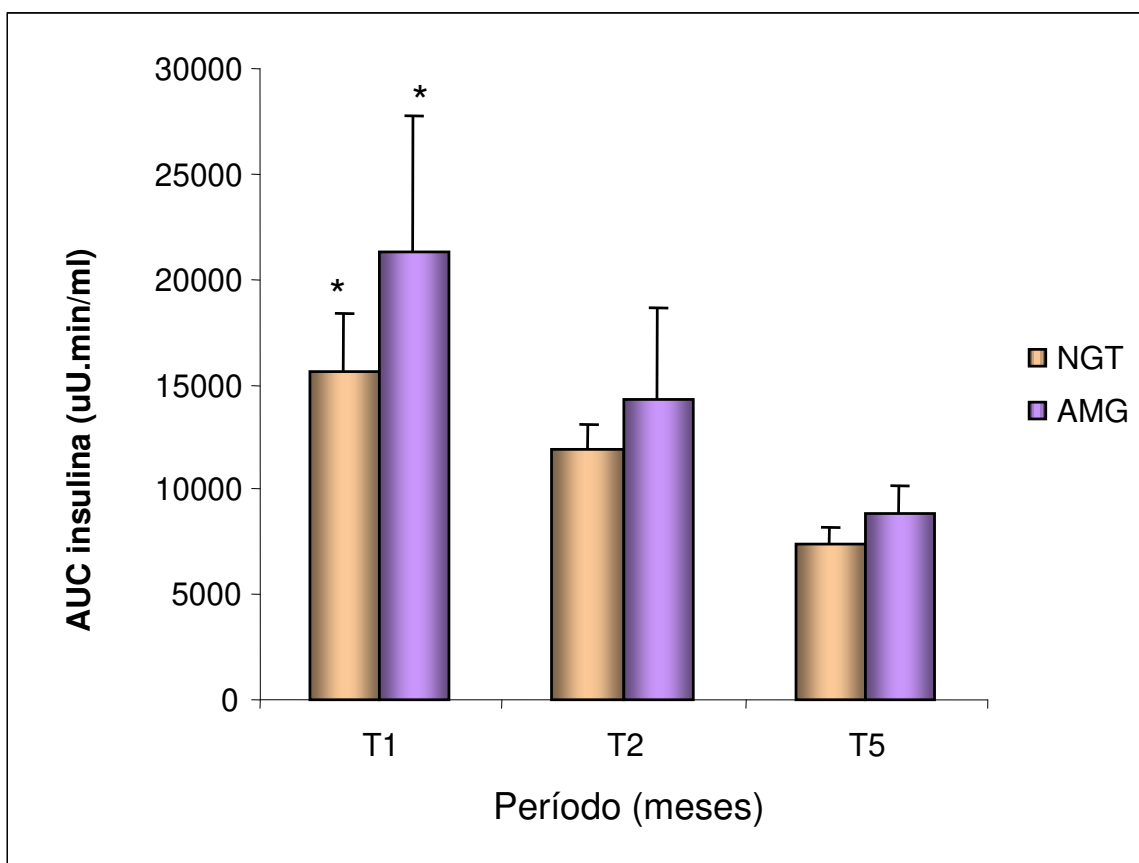


Figura 8- AUC de insulina durante os períodos T1, T2, e T5. * T1 vs T5 $p < 0,05$; ANOVA para medidas repetidas. (T1 = período inicial, T2 = pré-operatório e T5 = 9 meses após a cirurgia).

5.2.3- Níveis de Peptídeo- C e Área sob a curva de Peptídeo C (AUC Pet-C)

As Figuras 9 e 10, e Tabelas 7 e 8 apresentam os resultados dos níveis plasmáticos de peptídeo-C para os 2 grupos, NGT e AMG, durante o TTGO nos períodos: inicial (T1), pré-operatório (T2) e aos 9 meses do pós-operatório (T5). Nos pontos da curva do peptídeo – C do grupo NGT as alterações foram em relação aos valores basais, que correspondem à primeira fase de secreção, e diminuição no tempo 180. Por outro lado, no grupo do AMG, houve diminuições significativas nas concentrações basais e nos tempos 120, 180, no período T5 quando comparado ao T1 (Figura 9 e 10).

Na Figura 11 demonstramos a AUC Pet-C ao longo do emagrecimento, porém não encontramos diferenças estatísticas entre os períodos e nem entre os grupos.

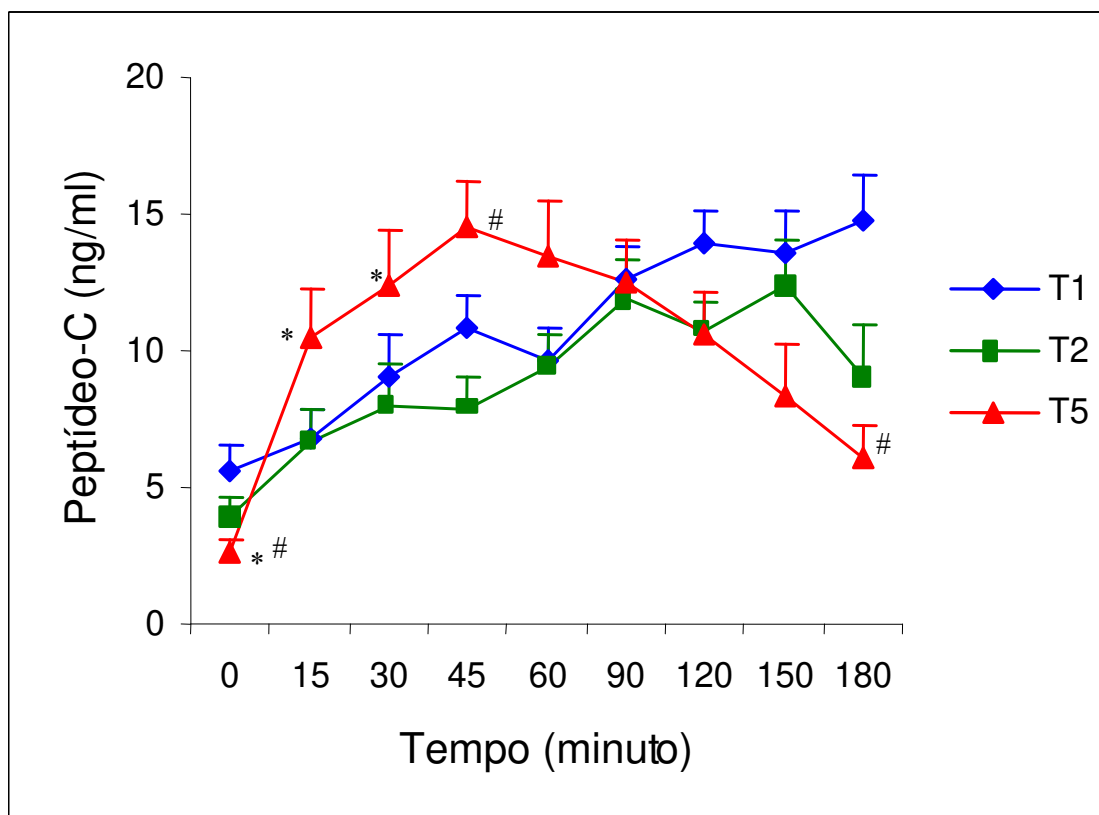


Figura 9- Níveis de peptídeo - C durante o TTGO do grupo **AMG**, durante os períodos T1, T2, e T5. * T1 vs T5 $p < 0,05$; # T2 vs T5 $p < 0,05$; ANOVA para medidas repetidas. Teste de Tukey para as diferenças. (T1 = período inicial, T2 = pré-operatório e T5 = 9 meses após a cirurgia).

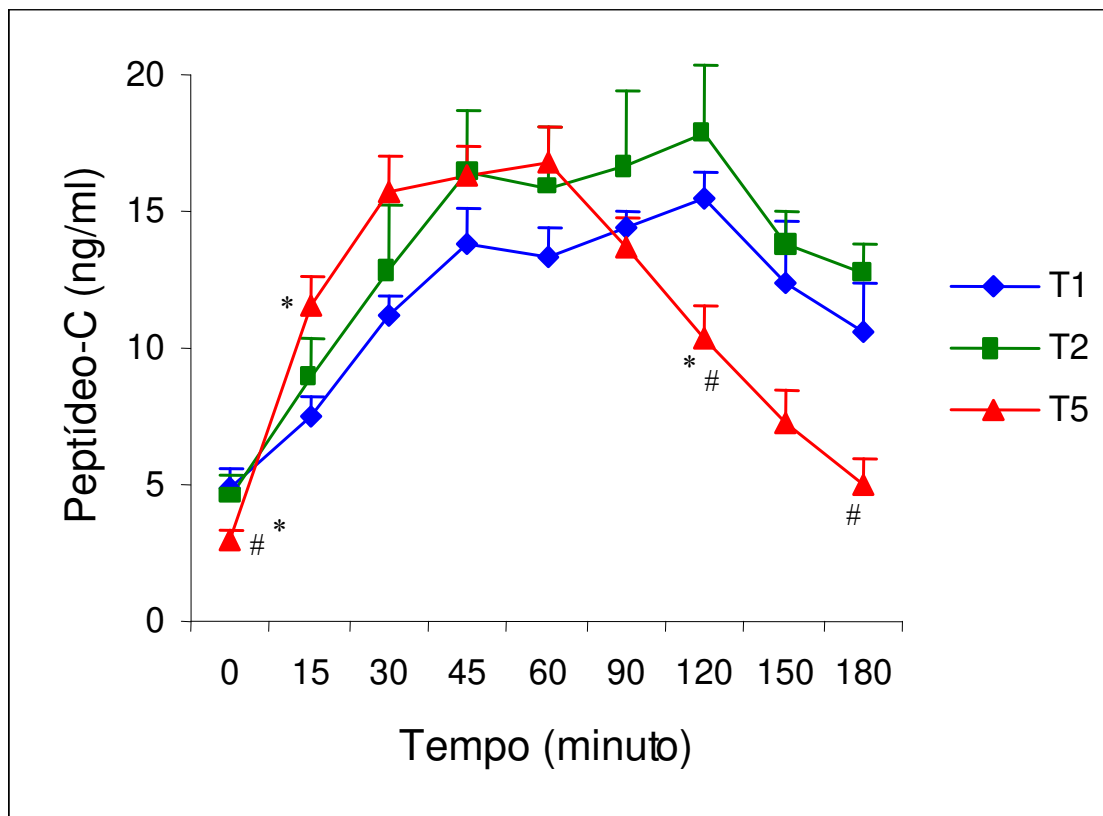


Figura 10- Níveis de peptídeo - C durante o TTGO do grupo **NGT**, durante os períodos T1, T2, e T5. * T1 vs T5 $p < 0,05$; # T2 vs T5 $p < 0,05$; ANOVA para medidas repetidas. Teste de Tukey para as diferenças.

(T1 = período inicial, T2 = pré-operatório e T5 = 9 meses após a cirurgia).

Tabela 7- Níveis de Peptídeo-C do Grupo **NGT**. Médias dos níveis de peptídeo-C (ng/ml) em T1, T2 e T5 e seus respectivos erros padrão (T1 = período inicial, T2 = pré-operatório e T5 = 9 meses após a cirurgia).

<i>Variáveis/Tempo</i>	<i>0</i>	<i>15</i>	<i>30</i>	<i>45</i>	<i>60</i>	<i>90</i>	<i>120</i>	<i>150</i>	<i>180</i>
Pet- C T1 (ng/ml)	4,92	7,49	11,16	13,84	13,36	14,38	15,52	12,43	10,55
Erro Padrão ($\pm$)	0,64	0,73	0,79	1,26	1,10	0,65	0,90	2,25	1,80
Pet- C T2 (ng/ml)	4,49	8,92	12,84	16,47	15,86	16,72	17,84	13,8	12,68
Erro Padrão ($\pm$)	0,84	1,48	2,40	2,24	2,29	2,64	2,57	1,23	1,16
Pet- C T5 (ng/ml)	2,95	11,49	15,73	16,36	16,74	13,71	10,4	7,29	5
Erro Padrão ($\pm$)	0,42	1,13	1,30	1,02	1,35	1,03	1,20	1,22	0,97

Tabela 8- Níveis de Peptídeo-C do Grupo **AMG**. Médias dos níveis de peptídeo-C (ng/ml) em T1, T2 e T5 e seus respectivos erros padrão. (T1 = período inicial, T2 = pré-operatório e T5 = 9 meses após a cirurgia).

<i>Variáveis/Tempo</i>	<i>0</i>	<i>15</i>	<i>30</i>	<i>45</i>	<i>60</i>	<i>90</i>	<i>120</i>	<i>150</i>	<i>180</i>
Pet- C T1 (ng/ml)	5,55	6,83	9,06	10,78	9,7	12,66	13,87	13,59	14,77
Erro Padrão ($\pm$)	1,04	1,05	1,48	1,26	1,11	1,16	1,23	1,58	1,67
Pet- C T2 (ng/ml)	3,95	6,65	8	7,91	9,44	11,88	10,75	12,44	9,1
Erro Padrão ($\pm$)	0,73	1,19	1,56	1,14	1,17	1,40	0,99	1,55	1,80
Pet- C T5 (ng/ml)	2,56	10,45	12,39	14,52	13,49	12,45	10,54	8,39	6,1
Erro Padrão ($\pm$)	0,51	1,86	2,03	1,72	1,96	1,60	1,55	1,80	1,20

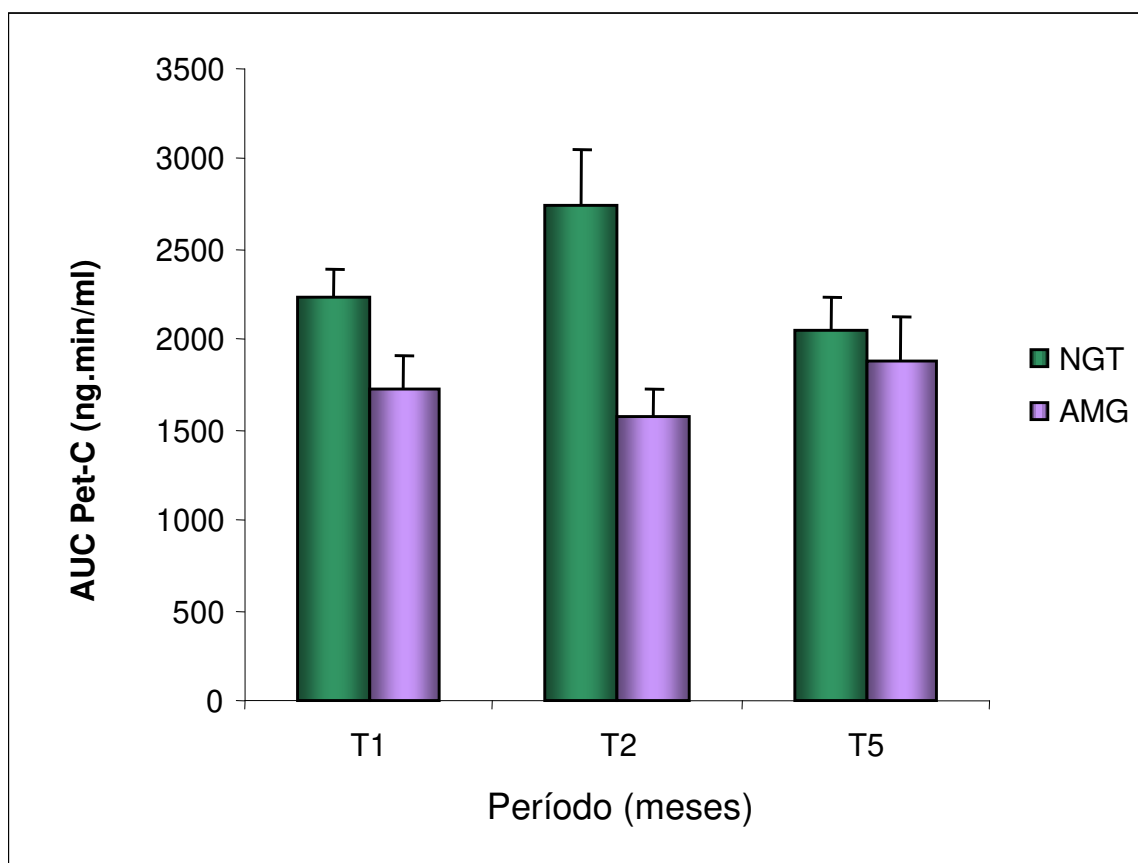


Figura 11- AUC de Pet-C durante os períodos T1, T2, e T5. * T1 vs. T5 $p < 0,05$; ANOVA para medidas repetidas. (T1 = período inicial, T2 = pré-operatório e T5 = 9 meses após a cirurgia).

5.3- Níveis de GLP-1

Em relação aos níveis plasmáticos de GLP-1, durante o TTGO, os resultados são apresentados nas Figuras 12 e 13, e Tabelas 9 e 10. Nota-se que as curvas deste peptídeo são semelhantes para os 2 grupos nos períodos T1 e T2, mas no 9º mês de pós-operatório, nos tempos 30 e 60 minutos houve aumento significativo dos níveis de GLP-1 para os 2 grupos.

Observou-se também que o grupo AMG apresentou uma maior secreção de GLP-1 aos 30 minutos $34,06 \pm 6,18$ pmol/l quando comparados aos NGT $22,69 \pm 4,04$ pmol/l apesar de não apresentar diferença estatística entre os grupos (Figura 12 e 13).

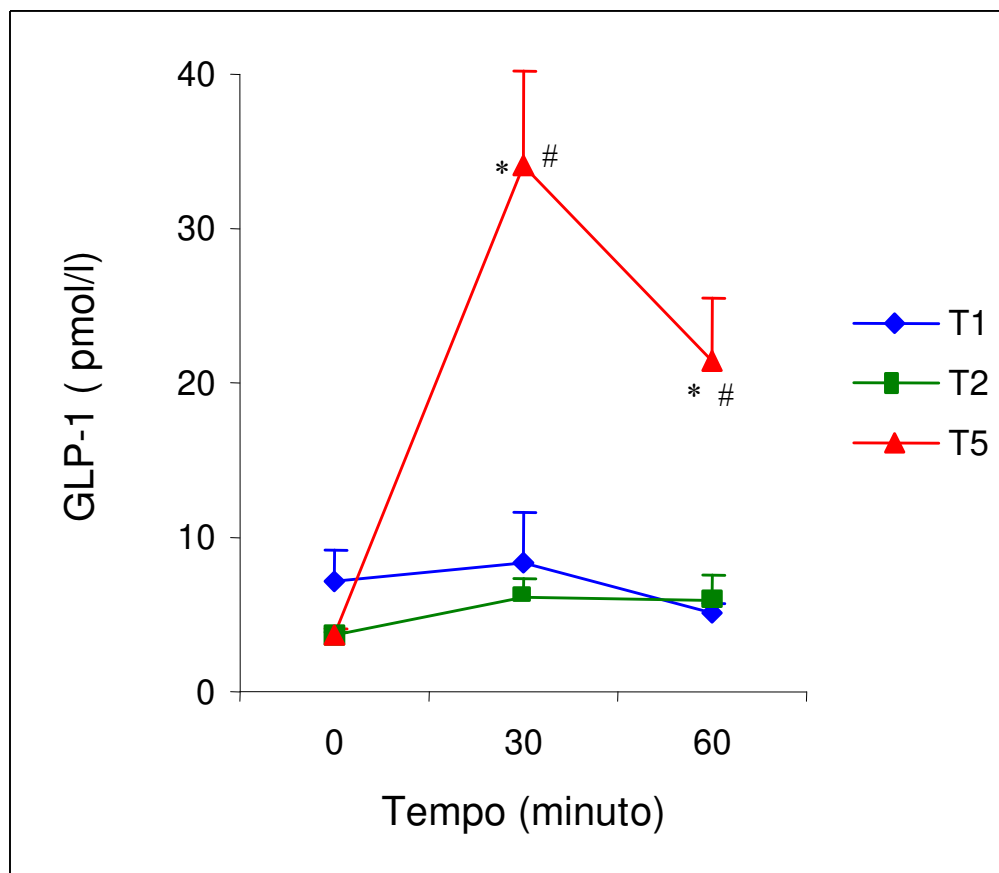


Figura 12- Níveis de GLP-1 durante o TTGO do grupo **AMG**, durante os períodos T1, T2, e T5. *T1 vs T5 $p < 0,05$; # T2 vs T5 $p < 0,05$; ANOVA para medidas repetidas. Teste de Tukey para as diferenças.

(T1 = período inicial, T2 = pré-operatório e T5 = 9 meses após a cirurgia).

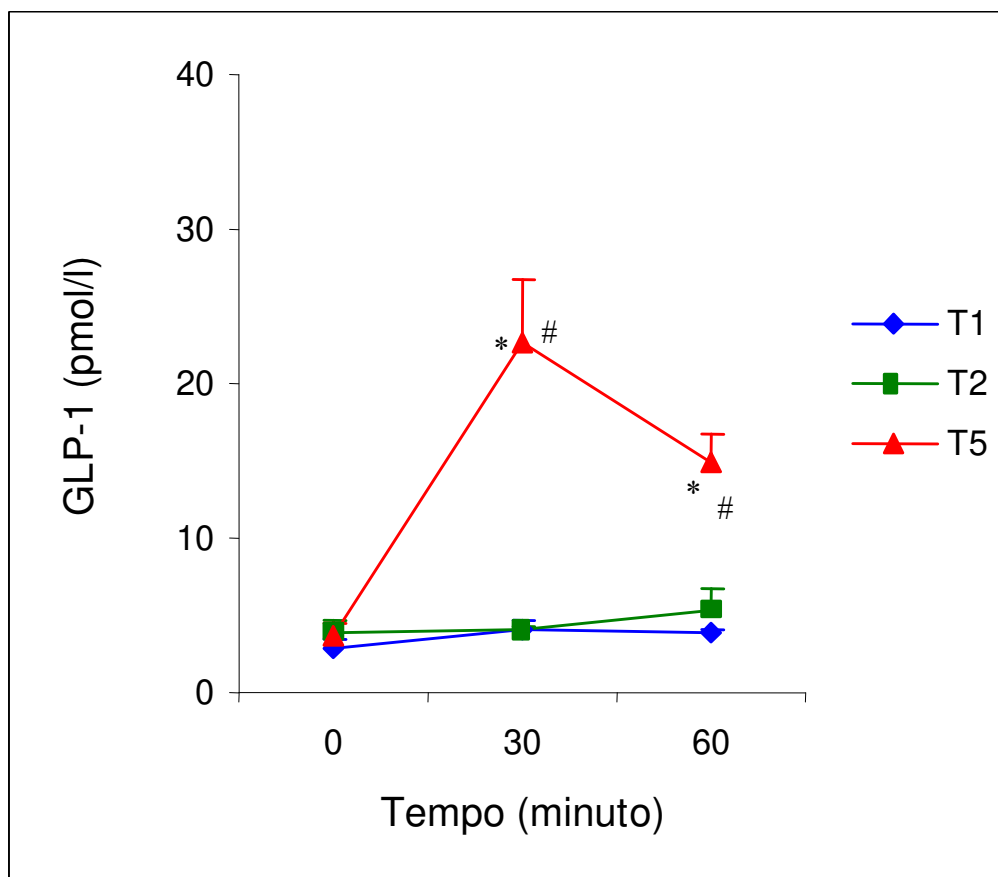


Figura 13- Níveis de GLP-1 durante o TTGO do grupo **NGT**, durante os períodos T1, T2, e T5. * T1 vs T5 $p < 0,05$; # T2 vs T5 $p < 0,05$; ANOVA para medidas repetidas. Teste de Tukey para as diferenças.

(T1 = período inicial T2 = pré-operatório e T5 = 9 meses após a cirurgia).

Tabela 9- Níveis de GLP-1 do Grupo **NGT**. Médias dos níveis de GLP-1 (pmol/l) em T1, T2 e T5 e seus respectivos erros padrão. (T1 = período inicial, T2 = pré-operatório e T5 = 9 meses após a cirurgia).

<i>Variáveis/Tempo</i>	<i>0</i>	<i>30</i>	<i>60</i>
GLP-1 T1 (pmol/l)	2,93	4,12	3,78
Erro Padrão (±)	0,45	0,53	0,25
GLP-1 T2 (pmol/l)	3,88	4,06	5,36
Erro Padrão (±)	0,82	0,26	1,28
GLP-1 T5 (pmol/l)	3,73	22,69	14,84
Erro Padrão (±)	0,69	4,04	1,96

Tabela 10- Níveis de GLP-1 do Grupo **AMG**. Médias dos níveis de GLP-1 (pmol/l) em T1, T2 e T5 e seus respectivos erros padrão. (T1 = período inicial, T2 = pré-operatório e T3 = 9 meses após a cirurgia).

<i>Variáveis/Tempo</i>	<i>0</i>	<i>30</i>	<i>60</i>
GLP-1 T1 (pmol/l)	7,13	8,27	5,2
Erro Padrão (±)	2,11	3,38	0,58
GLP-1 T2 (pmol/l)	3,64	6,04	5,94
Erro Padrão (±)	0,26	1,25	1,58
GLP-1 T5 (pmol/l)	3,77	34,06	21,45
Erro Padrão (±)	0,30	6,18	4,04

5.4- Avaliação da Resistência à Insulina (HOMA-IR) e Níveis de Adiponectina

Na tabela 11, observa-se que os valores do HOMA-IR dos obesos dos grupos NGT e AMG apresentaram uma redução significativa no período T5 em relação aos períodos T1 e T2, porém não há diferença entre os grupos NGT e AMG. O mesmo ocorreu em relação aos níveis de adiponectina em que houve o aumento das concentrações, para os 2 grupos após o emagrecimento cirúrgico. Nota-se ainda que os níveis de jejum de insulina diminuíram após 9 meses de cirurgia (T5) se comparados aos períodos T1 e T2, já na glicemia de jejum, houve uma discreta redução mas sem significância estatística durante os períodos nem entre os grupos.

Tabela 11- Dados de jejum do TTGO. * T1 vs T5 $p < 0,05$; # T2 vs T5 $p < 0,05$; ANOVA para medidas repetidas.

<i>Variáveis</i>	<i>Período</i>	<i>NGT</i>	<i>AMG</i>
<i>Glicemia jejum (mg/dl)</i>	T1	85,15 ± 3,42	99,29 ± 6,89
	T2	80,94 ± 2,58	86,31 ± 3,94
	T5	77,7 ± 1,88	70,93 ± 6,01
<i>Insulina jejum (uU/ml)</i>	T1	21,85 ± 2,93	32,95 ± 9,66
	T2	17,37 ± 2,02	18,88 ± 4,37
	T5	12,08 ± 0,91 * #	10,2 ± 1,55 * #
<i>HOMA-IR</i>	T1	4,71 ± 0,76	9,58 ± 3,67
	T2	3,70 ± 0,54	4,67 ± 1,34
	T5	1,97 ± 0,35 * #	1,73 ± 0,24 * #
<i>Adiponectina (ug/ml)</i>	T1	6,43 ± 1,23	5,04 ± 1,2
	T2	8,35 ± 1,48	7,12 ± 1,73
	T5	17,17 ± 4,89 * #	15,43 ± 5,52 * #

Para melhor analisar a variação dos níveis de adiponectina, apresentamos a Figura 14 e Tabelas 12 e 13 que demonstram que não ocorreu diferença significativa entre os períodos T1 e T2 em ambos os grupos, mas entre os períodos T1 vs. T3, T1 vs. T4, e T1 vs. T5 houve diferenças significativas, porém deve-se ressaltar que não houve diferença entre os grupos NGT e AMG (T3: avaliação 3 meses após a cirurgia; T4: avaliação 6 meses após a cirurgia), mesmo considerando os níveis mais elevados do grupo NGT.

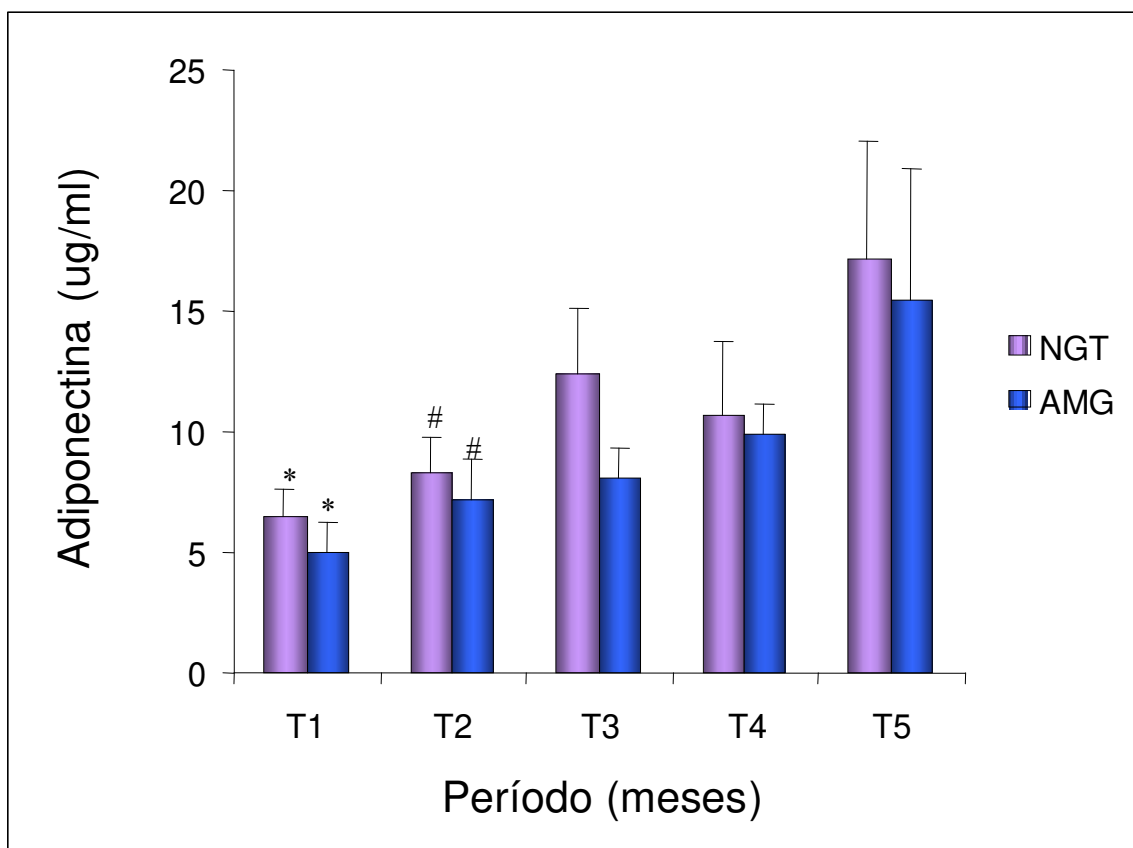


Figura 14- Níveis de Adiponectina durante os períodos de emagrecimento. * T1 vs T3, T1 vs T4 e T1 vs T5; # T2 vs T3 e T2 vs T5 $p < 0,05$; ANOVA para medidas repetidas. Sem diferença estatística entre NGT e AMG.

(T1 = período inicial, T2 = pré-operatório, T3= 3 meses após a cirurgia, T4 = 6 meses após a cirurgia, T5 = 9 meses após a cirurgia).

Tabela 12- Níveis de Adiponectina e Grelina do Grupo **NGT**. Médias dos níveis de Adiponectina (ug/ml) e Grelina (pg/ml) em T1, T2, T3, T4 e T5 e seus respectivos erros padrão.

<i>Variáveis/Tempo</i>	<i>T1</i>	<i>T2</i>	<i>T3</i>	<i>T4</i>	<i>T5</i>
Adiponectina (ug/ml)	6,43	8,35	12,41	10,66	17,17
Erro Padrão (±)	1,23	1,48	2,71	3,10	4,89
Grelina (pg/ml)	360,33	367,6	289,19	316,48	238,63
Erro Padrão (±)	37,37	52,16	11,14	55,69	49,66

Tabela 13- Níveis de Adiponectina e Grelina do Grupo **AMG**. Médias dos níveis de Adiponectina (ug/ml) e Grelina (pg/ml) em T1, T2, T3, T4 e T5 e seus respectivos erros padrão.

<i>Variáveis/Tempo</i>	<i>T1</i>	<i>T2</i>	<i>T3</i>	<i>T4</i>	<i>T5</i>
Adiponectina (ug/ml)	5,04	7,12	8,04	9,91	15,43
Erro Padrão (±)	1,21	1,73	1,31	1,24	5,53
Grelina (pg/ml)	367,08	353,56	332,61	404,41	314,65
Erro Padrão (±)	50,48	80,21	46,06	78,67	57,40

5.5- Grelina

Em relação à grelina os resultados são apresentados na Figura 15 e Tabelas 12 e 13 não houve alteração significativa ao longo dos períodos de emagrecimento, assim como não houve diferença significativa entre os grupos.

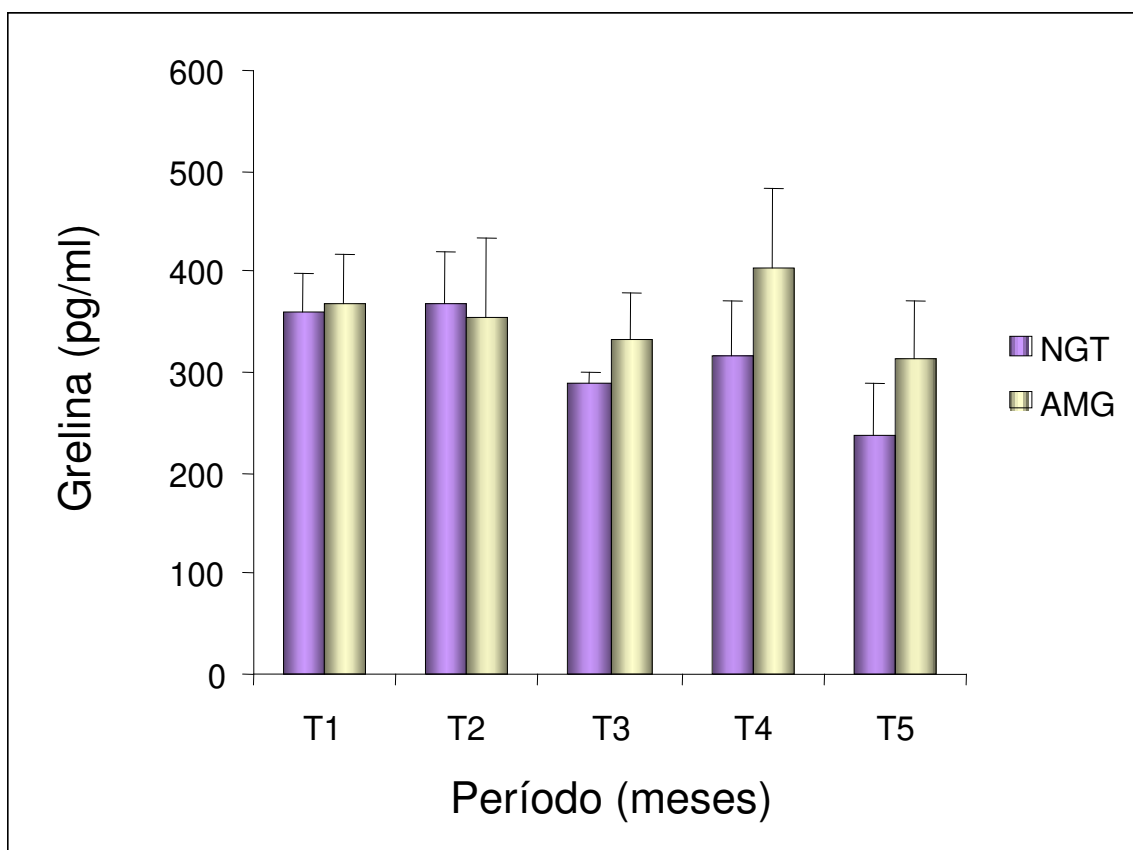


Figura 15- Níveis de Grelina durante os períodos de emagrecimento. (T1 = período inicial, T2 = pré-operatório, T3= 3 meses após a cirurgia, T4 = 6 meses após a cirurgia, T5 = 9 meses após a cirurgia). Sem diferença estatística entre NGT e AMG.

5.6- Citocinas Inflamatórias e PCR

Quanto às citocinas inflamatórias nota-se que os níveis de TNF- α diminuíram ao longo do emagrecimento cirúrgico, e as diferenças são significativas entre o período inicial (T1) e 6 meses após a cirurgia (T4), assim como entre o inicial e 9 meses após a cirurgia (Figura 16 e Tabelas 14 e 15).

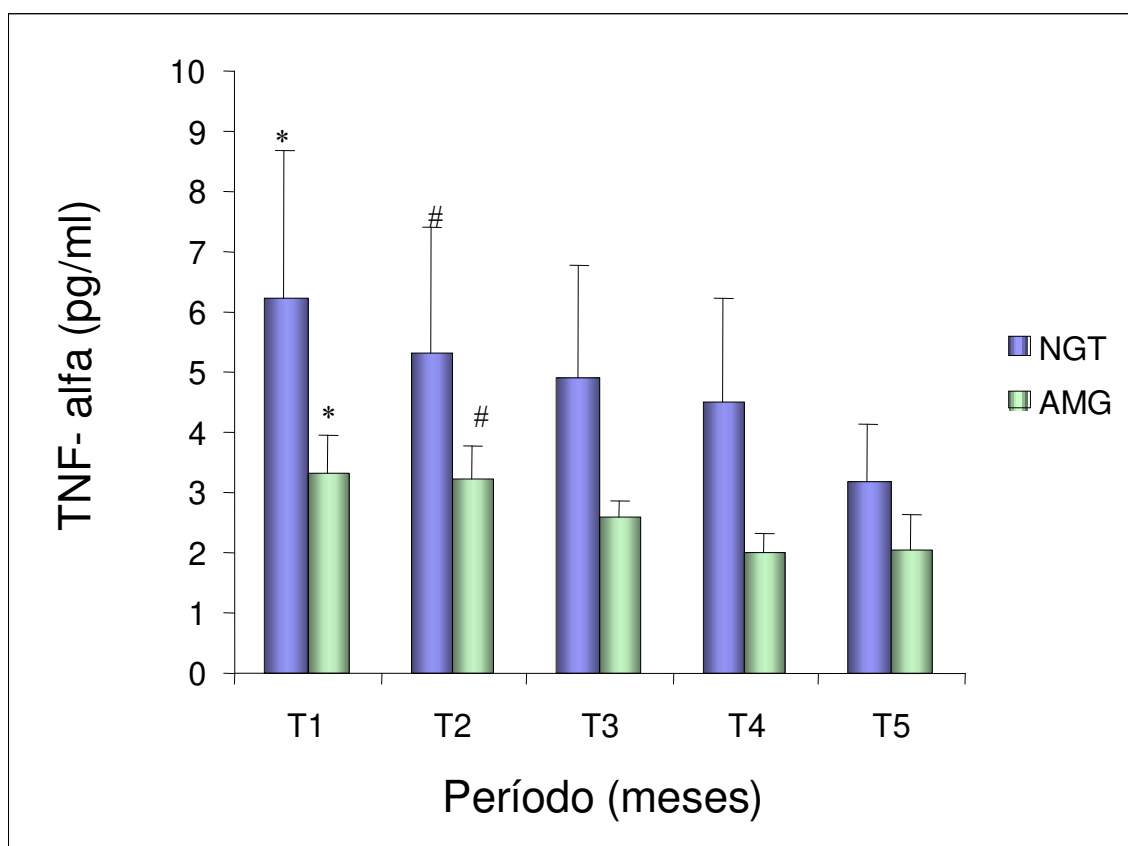


Figura 16- Níveis de TNF- α durante os períodos de emagrecimento. * T1 vs T5 e T1 vs T4; # T2 vs T5 e T2 vs T4 $p < 0,05$; ANOVA para medidas repetidas. Sem diferença estatística entre NGT e AMG.

(T1 = período inicial, T2 = pré-operatório, T3 = 3 meses após a cirurgia, T4 = 6 meses após a cirurgia, T5 = 9 meses após a cirurgia).

Já em relação aos níveis de IL-6 não ocorreram alterações significativas durante todo o período de emagrecimento tanto intra como entre grupos. (Figura 17 e Tabelas 14 e 15).

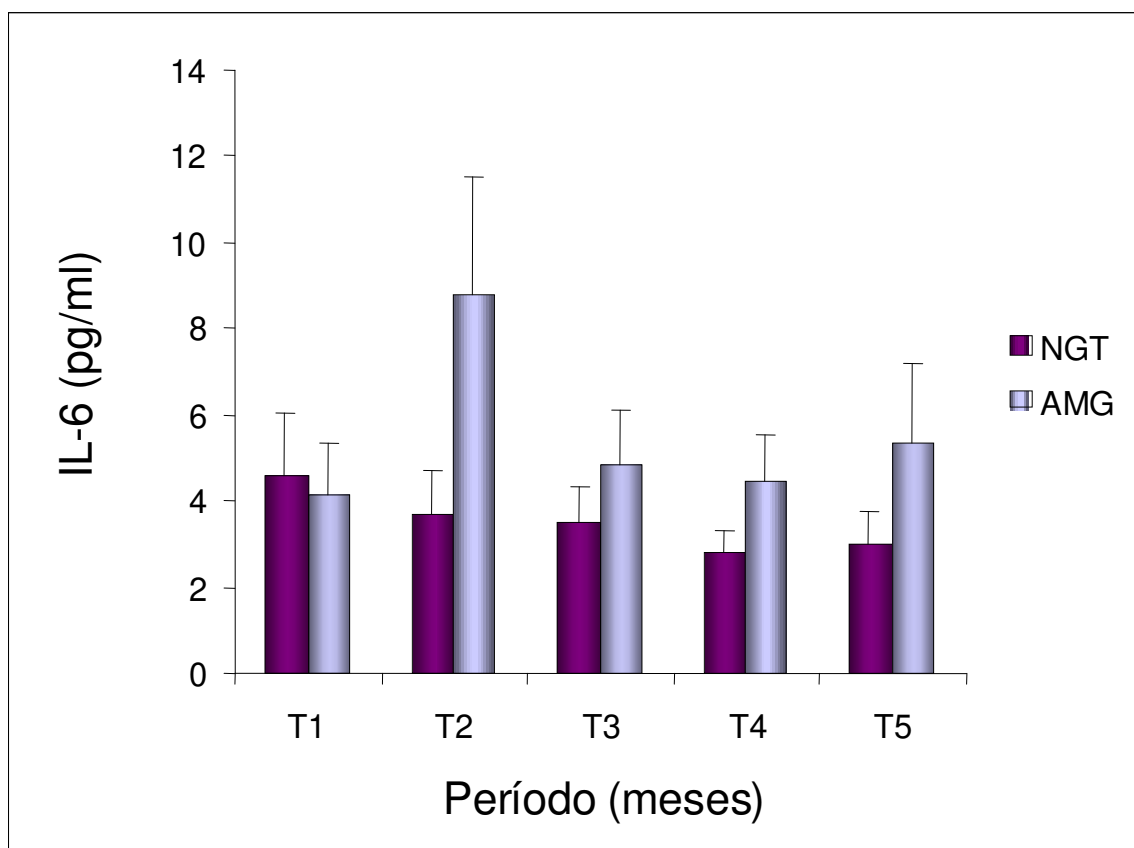


Figura 17- Níveis de IL-6 durante os períodos de emagrecimento. (T1 = período inicial, T2 = pré-operatório, T3= 3 meses após a cirurgia, T4 = 6 meses após a cirurgia, T5 = 9 meses após a cirurgia). Sem diferença estatística entre NGT e AMG.

Na Figura 18, e Tabelas 14 e 15 apresentamos os resultados referentes à Proteína-C reativa que apresentou diferenças significativas entre quase todos os períodos, mas não ocorreu entre os períodos T1 e T2 e nem entre pacientes NGT e AMG.

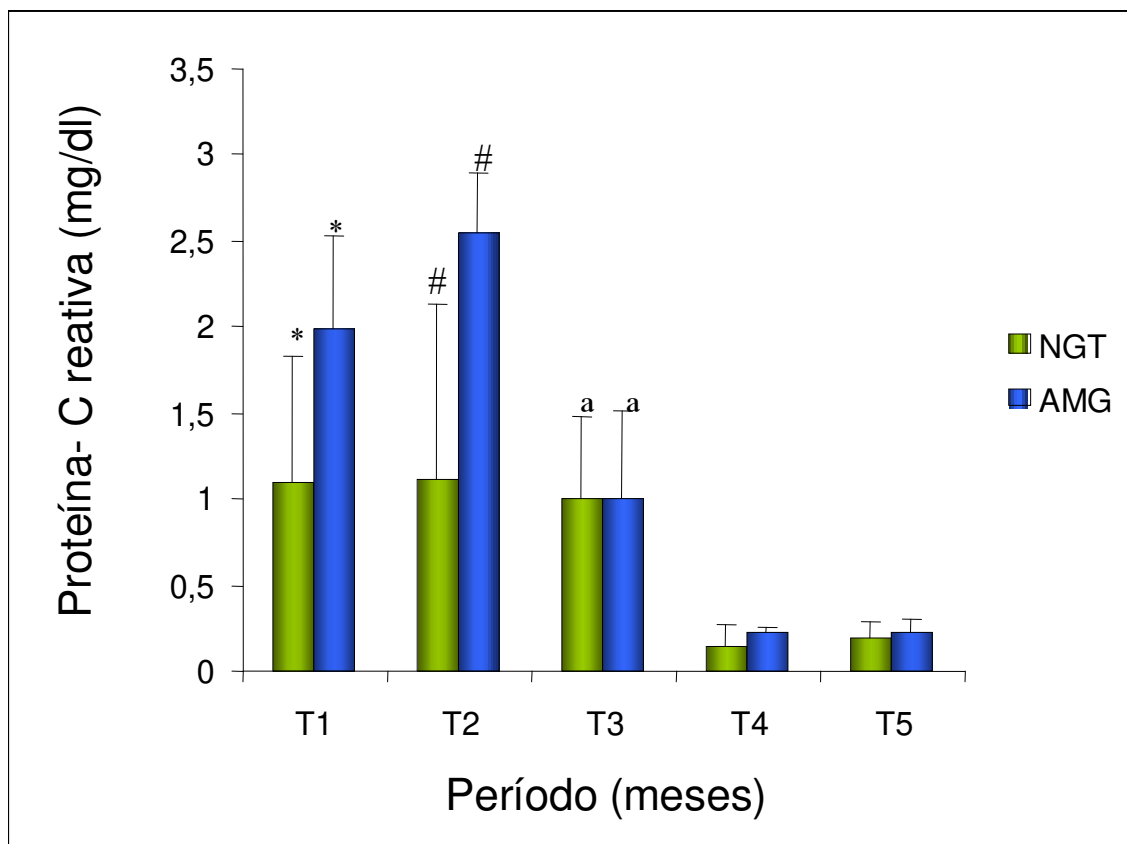


Figura 18- Níveis de PCR durante os períodos de emagrecimento. * T1 vs T4 e T1 vs T5; # T2 vs T4 e T2 vs T5; ^a T3 vs T4 e T3 vs T5 $p < 0,05$; ANOVA para medidas repetidas. Sem diferença estatística entre NGT e AMG. (T1 = período inicial, T2 = pré-operatório, T3= 3 meses após a cirurgia, T4 = 6 meses após a cirurgia, T5 = 9 meses após a cirurgia).

Tabela 14- Níveis de Citocinas Inflamatórias e PCR do Grupo **NGT**. Médias dos níveis de Citocinas Inflamatórias e PCR em T1, T2, T3 , T4 e T5 e seus respectivos erros padrão.

<i>Variáveis/Tempo</i>	<i>T1</i>	<i>T2</i>	<i>T3</i>	<i>T4</i>	<i>T5</i>
IL-6 (pg/ml)	4,59	3,68	3,53	2,78	3,01
Erro Padrão (±)	1,48	1,03	0,77	0,52	0,71
PCR (mg/dl)	1,1	1,12	1	0,15	0,19
Erro Padrão (±)	0,72	1,00	0,47	0,12	0,10
TNF- α (pg/ml)	6,21	5,3	4,89	4,51	3,17
Erro Padrão (±)	2,48	2,12	1,88	1,74	0,95

Tabela 15- Níveis de Citocinas Inflamatórias PCR do Grupo **AMG**. Médias dos níveis de Citocinas Inflamatórias e PCR em T1, T2, T3, T4 e T5 e seus respectivos erros padrão.

<i>Variáveis/Tempo</i>	<i>T1</i>	<i>T2</i>	<i>T3</i>	<i>T4</i>	<i>T5</i>
IL-6 (pg/ml)	4,16	8,76	4,81	4,43	5,37
Erro Padrão (±)	1,21	2,75	1,29	1,10	1,80
PCR (mg/dl)	1,99	2,54	1	0,22	0,23
Erro Padrão (±)	0,53	0,36	0,51	0,04	0,08
TNF- α (pg/ml)	3,32	3,24	2,57	1,99	2,04
Erro Padrão (±)	0,64	0,53	0,28	0,31	0,59

5.7- Correlações entre variáveis nos diferentes períodos de acompanhamento

Foram avaliadas as correlações entre variáveis como adiponectina, GLP-1, HOMA-IR, TNF- α , IL-6 e PCR; assim como GLP-1, glicemia, insulina, peptídeo-C, PCR, IL-6 e TNF- α com IMC e circunferência da cintura, mas não foram observados resultados significativos.

6- DISCUSSÃO

6.1- Características Gerais

O tratamento cirúrgico na obesidade grave é considerado um método eficaz para a redução de peso. As medidas gerais de controle de peso, como restrição calórica, uso de medicamentos, mudanças comportamentais, entre outras, têm sido insuficientes para promover o emagrecimento nestes pacientes (Mason, 1997; Wardle, 1996). Como demonstrado por Tuomilehto, (2001), a perda de peso tem, cada vez mais, sido relacionada à diminuição do risco de desenvolver DM tipo 2 em grandes obesos. Sabe-se que perda de peso cirúrgica é usualmente rápida e a maior parte dessa perda acontece nos primeiros 6 a 12 meses de seguimento, continuando por até 2 anos, com manutenção por vários anos (Smith, 1995; Kolanowsky, 1997), além de ser acompanhada da melhora de várias co-morbidades.

Neste estudo ambos os grupos apresentavam, antes da realização da cirurgia, alterações relacionadas ao metabolismo da glicose, insulina, e, também, alterações em relação à citocinas inflamatórias, proteína de fase aguda e adipocinas, alterações essas que se mantiveram mesmo após a realização da restrição alimentar (dieta). O IMC manteve-se de obeso classe III sendo $41,77 \pm 2,07 \text{ kg/m}^2$ para NGT e $43,69 \pm 2,7 \text{ kg/m}^2$ para grupo AMG e somente após os 9 meses da cirurgia houve redução significativa do IMC dos grupos passando a ser de $28,18 \pm 1,06 \text{ kg/m}^2$ e $31,97 \pm 1,8 \text{ kg/m}^2$ para NGT e AMG respectivamente. Assim, os indivíduos do grupo NGT passaram a ser classificados como sobrepeso, e os AMG como obesos grau I, mesmo com peso não estabilizado podendo futuramente atingir níveis menores de IMC. Somente após este emagrecimento mais expressivo é que as alterações nos níveis de glicose, insulina plasmáticas, citocinas inflamatórias, PCR e adipocinas ficaram mais evidentes.

6.2- Metabolismo da Glicose, Resistência à Insulina e melhora Metabólica.

Os níveis glicêmicos dos pacientes do grupo NGT, assim como AMG, somente demonstraram alterações após a realização da cirurgia. A avaliação dos grupos, após perda de 10% de peso no período pós-operatório não foi possível, pois os participantes não

apresentavam condições gástricas para ingerir o volume de líquido necessário para a realização do TTGO.

No acompanhamento após o emagrecimento pós-cirúrgico observamos uma diminuição de todos os pontos das curvas glicêmicas de ambos os grupos, na avaliação realizada no 9º mês do pós-operatório. As curvas glicêmicas dos grupos AMG e NGT ficaram semelhantes, demonstrando, assim a melhora do DM tipo 2 e intolerância à glicose após a cirurgia.

A melhora no metabolismo da glicose, após emagrecimento, é observada tanto em pacientes com DM tipo 2, intolerantes ou com tolerância normal à glicose. Reduções nas doses de medicamentos necessários para o controle da hiperglicemia nos pacientes DM tipo 2 são frequentemente referidas. Alguns estudos demonstram a total suspensão da medicação em função do emagrecimento (Sjostrom, 2000). Geloneze, (2000b) demonstrou que a perda de peso pode acarretar uma interrupção precoce no uso de medicamentos anti-diabéticos orais antes da perda de peso em sua totalidade, isso foi observado em pacientes pós - 2 meses de cirurgia. Em concordância com estes dados, o presente estudo observou que, mesmo não havendo a estabilização do peso, no 9º mês do pós-operatório, já houve redução significativa na posologia de medicamentos, anti-diabéticos orais.

Houve, também, mudanças significativas com redução dos níveis de jejum da insulina plasmática, que foi mais acentuada após 9 meses da realização da cirurgia chegando a valores dentro da faixa de normalidade, ou seja, $12,08 \pm 0,91$ uU/ml para NGT e $10,2 \pm 1,55$ uU/ml para AMG.

Em relação à insulina e ao peptídeo-C a diminuição foi mais acentuada no 9º mês pós-cirurgia, mostrando assim a normalização da secreção de insulina antes mesmo da estabilização do peso e até da normalização do IMC. E estes dados estão de acordo com os encontrados por estudos prévios do nosso grupo (Marin, 2007; Pereira, 2003).

Marin, 2007, no seguimento de pacientes obesos mórbidos emagrecidos pós-cirurgia, observou que o emagrecimento esteve associado ao aumento da sensibilidade à insulina e a diminuição da secreção basal que atingiu valores semelhantes ao grupo

controle, através da realização do clamp euglicêmico. Em nosso estudo utilizamos o cálculo HOMA-IR, para avaliar a resistência à insulina. Notamos uma relação direta entre o emagrecimento dos indivíduos (diminuição do IMC), diminuição da circunferência da cintura e do HOMA-IR, mas esta diferença somente foi significativa após o maior emagrecimento (após cirurgia). Há que se ressaltar que os indivíduos do grupo AMG apresentaram uma maior redução do HOMA-IR, em termos quantitativos quando comparados aos indivíduos do grupo NGT o que pode ter influenciado, inclusive na diminuição das doses da medicação anti-diabética.

Notamos que em ambos os grupos houve um melhora na secreção de primeira fase da insulina, isso se torna mais evidente ao analisarmos a curva do peptídeo- C. Sabe-se que indivíduos com alterações na primeira fase de secreção apresentam maior intolerância à glicose, maior efeito hiperglicêmico do glucagon, aumento da gluconeogênese, hiperinsulinemia tardia e hiperglicemia pós-prandial (Geloneze, 2006). A consequência destas alterações é a glicotoxicidade que pode, também, atuar na célula beta gerando a redução da expressão do gene da insulina, redução do processamento da pró-insulina e aumento do processo de apoptose celular. Com a redução do peso e a diminuição dos níveis glicêmicos ocorreria recuperação da função glicostática do pâncreas favorecendo assim a melhora da secreção e consequentemente metabólica (Geloneze, 2006).

6.3- Incretinas

Em 1992, Pories chamou a atenção para uma melhora dramática do DM tipo 2 em indivíduos obesos mórbidos após *bypass* gástrico. Esta observação tem sido confirmada por muitos outros autores (Greenway, 2002; Rubino, 2002; Pories, 1992; Patriti, 2004; Schauer, 2003). Vários estudos têm proposto mecanismos pelos quais a perda de peso cirúrgica melhora o metabolismo da glicose, resistência à insulina e DM tipo 2. Foi proposto em, 1969, por Unger e Eisentraut o papel do sistema digestório na modulação da secreção de insulina. Eles denominaram este mecanismo de “eixo entero-insulinar”. Em 1979, Creutzfeldt, et al, atualizaram este modelo, sugerindo que sinais neural, hormonal e alimentar no intestino participam da regulação da função da célula beta, e as incretinas

teriam um importante papel neste mecanismo. Creutzfeldt definiu incretinas como hormônios intestinais que são liberados através do contato dos nutrientes com a mucosa intestinal e que estimulam a liberação da insulina em níveis fisiológicos. Sirinek e colaboradores (1986) sugerem que o eixo entero-insulinar é mediado por mudanças na hiperinsulinemia seguida de bypass gástrico em obesos mórbidos.

O GLP-1, uma das incretinas mais estudadas, tem sido relatado como um potencial mediador para melhora na tolerância a glicose, devido aos seus múltiplos benefícios no metabolismo da glicose (Holst,2004; Vilsboll,2004), e também tem sido demonstrado que a perda de peso observada pela cirurgia, foi acompanhada por melhora do controle do DM tipo 2 e aumento nos níveis de GLP-1(Blandine,2007).

Os efeitos fisiológicos periféricos do GLP-1 são conhecidos por afetar a motilidade gástrica, inibir a secreção ácida, e, também, a do glucagon. No sistema nervoso central, O GLP-1 induz a saciedade, levando a redução de ganho de peso. E no pâncreas, induz a expansão da massa de célula beta, aumentando a secreção de insulina.

Acredita-se também que este peptídeo aumente a secreção de insulina através de mecanismos que envolvam a regulação dos canais de íons (incluindo a sensibilidade ao ATP, nos canais de potássio, e os canais de cálcio) e assim como pela regulação da homeostase intra-celular e da exocitose (MacDonald,2002). Na sensibilidade à insulina tem sido discutida a sua atuação melhorando a captação de glicose em músculo e tecido adiposo, tanto em humanos como em camundongos (Perfetti, 2000).

Em nosso estudo, demonstramos que o aumento nos níveis de GLP-1 são significativos, no período pós-operatório T5 (9º mês) tanto para o grupo NGT como AMG, momento em que observamos melhora na sensibilidade à insulina. Possivelmente este aumento nos níveis de GLP-1, juntamente com a diminuição do peso, da inflamação entre outros, influenciaram para esta melhora metabólica pudesse ocorrer.

Uma provável explicação para a elevação do GLP-1 somente após a realização da cirurgia, seja devido a transposição ileal na qual o contato direto dos nutrientes com as células-L intestinais é precoce, acarretando assim, maior secreção desta incretrina (Cummings,2004).

Além do GLP-1, outra incretina que tem sido estudada é a grelina. *In vivo* a grelina estimula a secreção de GH (Asakawa, 2001). Este peptídeo é produzido pelo estômago e duodeno e relaciona-se ao aumento de apetite e obesidade em roedores (Date Y, 2000). A administração de grelina leva a hiperfagia, diminui a oxidação lipídica e aumenta a adiposidade em roedores (Tritos, 2003). E, investigações recentes, também indicam que a grelina pode atuar como uma incretina e participar da modulação da secreção da insulina e resistência à insulina (RI) (Kim, 2004, Holdstock, 2003).

Apesar de todas estas atribuições à grelina, o presente estudo não encontrou diferenças nos seus níveis entre os grupos NGT e AMG até aos 9 meses de seguimento pós-operatório, apenas uma ligeira tendência à diminuição dos níveis e, portanto, seria necessário acompanhar este grupo até a estabilização do peso, ou aumentar o número de participantes e, então, novamente avaliá-los.

6.4- Obesidade, Citocinas Inflamatórias e Proteínas de Fase Aguda

O aumento nos níveis de marcadores inflamatórios e proteínas de fase aguda tem sido evidenciado em indivíduos obesos mórbidos (Van Dielen, 2001). Baseado neste fato o estudo de Kopp, 2003, demonstrou a redução de níveis circulantes de PCR, IL-6 depois da perda de peso por gastroplastia cirúrgica em indivíduos obesos mórbidos esteve associado com a diminuição da inflamação e a diminuição de marcadores inflamatórios, e foi também relacionado à melhora da RI, peso e glicemia.

Uma das hipóteses que correlaciona o aumento de peso, com inflamação deve-se ao fato de que com o aumento do peso, expansão do tecido adiposo, ocorra à infiltração de macrófagos no tecido adiposo branco (Neels, 2006). Este acúmulo de macrófagos contribuiria para a produção aumentada de citocinas inflamatórias agravando o quadro de resistência à insulina (Hostamisligil, 2005). A expansão do tecido adiposo, durante o ganho de peso leva a hipóxia local, consequentemente o recrutamento de macrófagos que se localizam em volta de adipócitos mortos. Esta comunicação entre adipócitos e macrófagos pode agravar o estado de inflamação, resultando no aumento da secreção de citocinas

inflamatórias, adipocinas e fatores angiogênicos (Neels, 2006) que irão agir em diferentes locais, contribuindo para o desenvolvimento ou agravamento da resistência à insulina.

Em nosso estudo avaliamos esta relação da obesidade, citocinas inflamatórias (IL-6 e TNF- α) e proteína de fase aguda (PCR). Tantos os níveis de TNF- α e PCR diminuíram ao longo do emagrecimento (Tabelas 5 e 6).

Estes resultados estão em concordância com os apresentados por Selvin, 2007, que demonstrou que a PCR diminui conforme a perda de peso ocorre. Ressalta-se que no presente estudo houve uma diminuição da PCR e TNF- α em termos quantitativos entre todos os períodos, apesar de não haver diferença estatística entre todos eles.

Em relação a IL-6 não observamos alterações em seus níveis nos diferentes períodos do estudo, isso pode ser devido ao fato de ainda não ter ocorrido a estabilização do peso, sendo necessária reavaliação posterior.

Um outro ponto importante a ser ressaltado em nosso estudo foi à diminuição nos níveis de TNF- α , PCR e também na RI (diminuição do HOMA-IR), e associado a isso, o aumento nos níveis de jejum da adiponectina (Tabela 3).

A adiponectina é referida como um importante mediador da ação da insulina e do metabolismo da glicose (Matsuzawa, 1999), através da ativação da AMP quinase (Tomas, 2002; Yamauchi, 2002).

Esta adipocina apresenta efeitos anti-inflamatórios por inibir a atividade fagocitária e produção de TNF- α pelos macrófagos (Yokota et al, 2000) e pode ser relacionada à sensibilidade à insulina. Níveis reduzidos de adiponectina foram observados na obesidade e *Diabetes Mellitus* tipo 2 e parecem estar mais relacionados ao grau de resistência à insulina que à adiposidade e à glicemia, sugerindo que os baixos níveis encontrados na obesidade, *Diabetes Mellitus* tipo 2 seriam explicados por representarem estados de resistência à insulina (Weyer et al, 2001). Além disso, a adiponectina é a única proteína secretada pelo tecido adiposo que tem sua expressão diminuída nos estados de obesidade e DM tipo 2. Fruebis, et al, 2001, demonstraram que a administração de adiponectina em ratos, induziu a perda de peso, apesar da manutenção da ingesta alimentar.

Os mecanismos envolvidos parecem estar relacionados à redução dos ácidos graxos circulantes e o aumento da oxidação lipídica no músculo, melhorando dessa forma a sensibilidade à insulina. Este mesmo autor demonstrou em outro estudo a melhora na glicemia e a associou à diminuição da liberação glicose hepática e aumento da captação da glicose na musculatura (Fruebis, et al, 2001).

No presente estudo, demonstramos que os níveis de adiponectina encontrados em indivíduos obesos mórbidos estavam diminuídos, e apresentaram aumento durante o emagrecimento. Porém não houve diferença significativa entre os níveis de adiponectina nos períodos T1 e T2, mostrando que a perda de peso pós-dieta, cerca de 10% do peso não foi suficiente para ocasionar mudanças metabólicas que interferissem em sua secreção. A diferença entre os níveis de adiponectina só se tornaram evidentes após 9 meses da cirurgia, demonstrando que foi necessário uma grande perda de peso para melhorar os níveis de adiponectina.

Diante destes fatos, demonstramos que o emagrecimento, em especial em grande obesos, conduz a melhora no metabolismo de carboidratos, em relação à sensibilidade à insulina, contribuindo para a diminuição no risco de desenvolver DM tipo 2. Esta melhora, também, se expressou na redução do quadro inflamatório, assim como aumento nos níveis de adiponectina e GLP-1. Ressaltamos que o grau de emagrecimento exerceu grande influência neste quadro de melhora metabólica, sendo que a perda de peso no período pós-operatório foi mais expressiva neste sentido.

7- CONCLUSÃO

O presente estudo permitiu concluir que a perda de peso por dieta necessitaria ser mais expressiva para que ocorresse melhora metabolismo da glicose e aumento nos níveis de GLP-1 e adiponectina, como a que ocorreu no emagrecimento cirúrgico. Também, deve-se ressaltar que no período pós-operatório houve uma maior restrição alimentar que também contribuiu para uma maior perda de peso.

Nota-se ainda que indivíduos do grupo AMG apresentaram normalização da curva de glicose, insulina e peptídeo-C, diminuição da resistência à insulina, como também aumento expressivo de GLP-1, e adiponectina mesmo não tendo ocorrido à estabilização de peso.

A perda de peso foi significativa para ambos os grupos, NGT e AMG, mas apesar disso, em termos quantitativos a melhora metabolismo da glicose foi mais pronunciada em pacientes do grupo AMG, mesmo antes da estabilização do peso.

8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) ADA 2007. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*.2007 2007; 30:S4 2-7.
- 2) Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. **Trends Endocrinol Metab** **2000**;11:327-32.
- 3) ARNER, P. The adipocyte in insulin resistance: key molecules and the impact of the thiazolidinediones. *Trends in Endocrinol and Metab*,14:137-145, 2003.
- 4) ASAKAWA, A; INUI, A; KAGA, T et al. Ghrelin is an appetite- stimulatory signal from stomach with structural signal from stomach with structural resemblance to motilin. **Gastroenterology**,120:337-45, 2001.
- 5) ASHLEY, F.W.; KANNEL, W.B. Relation of weight change to changes in atherogenic traits: the Framingham study. **J Chronic Dis**, 27:103-114, 1974.
- 6) AVENELL, A.; BROOM, J.; BROWN, T.J. et al. SYSTEMATIC Review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement. **Health Technol Assess**, 8:iii-iv, 1-182, 2004.
- 7) BASTARD, J.P; JARDEL, C. et al. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. **J Clin Endocrinol Metab**, 85(9): 3338-42, 2000.
- 8) BERG, A.H.; COMBS, T.P.; SCHERER, P.E. ACPR30/ adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. **Trends Endocrinol Metab**, 13: 84-89, 2002.
- 9) BERGMAN, R. N et al Central role of the adipocyte in the metabolic syndrome. **J Invest Med**, 49:119-126, 2001.
- 10)BLANDINE, L.; STANLEY, H. ; KRYSTLE, W.; YASMIN, K. Incretin levels and effect are markedly enhanced 1 month after roux-en-Ygastric bypass surgery in obese patients with type 2 diabetes. **Diabetes Care**,30 (7): 1709-1716, 2007.
- 11)BLEIL, S.I.O padrão alimentar ocidental: consideração sobre as mudanças de hábito no Brasil.**Cadernos de Debate**, IV 1-25,1998.

- 12) BONADONNA, R.C.; GROOP, L.; KRAEMER, N.; FERRANNINI, E.; DEL PRATO, S.; DEFRONZO, R.A. Obesity and insulin resistance in humans: a dose-response study. **Metabolism**, 39(5) 452-459, 1990.
- 13) BOJANOWSKA, E. Physiology and pathophysiology and glucagons-like peptide-1(GLP-1): the role of GLP-1 in the pathogenesis of diabetes mellitus, obesity and stress. **Med Sci Monit** ,11: RA 271-8,2005.
- 14) BLUHER, M.; KRATZSCH, J.; PASCHKE, R. Plasma levels of tumor necrosis factor alpha, angiotensin II, growth hormone, and IGF-I are not elevated in insulin resistant obese individuals with impaired glucose tolerance. **Diabetes Care**, 24(2):328-34, 2001.
- 15) BROLIN, R.E. Mobidy obesity. **Gastrointest Abdom Surg**, 8:3-22,1995.
- 16) BRUUN, J.M.; LIHN, A.S.; VERDICH, C.; PEDERSEN, S.B.; TOUBRO, S.; ASTRUP, A.; RICHELSEN, B. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations humans **Am J Physiol Endocrinol Metab**, 285:527-533,2003.
- 17) CASPAR-BAUGUIL, S.; COUSIN, B.; GALINIER, A. et al. Adipose as an ancestral immune organ: Site-specific change in obesity. **FEBS letters**,579:3487-3492,2005.
- 18) COLDITZ, G.; WILLET, W.; ROTNIZTKY, A.; MASON, J.E. Weight as a risk factor for clinical diabetes in womem. **Am J Epidemiol**, 132:501-13,1990.
- 19) COUTINHO, D.C.; LEÃO, M.M.; RECINE, E. ; SICHIERI, R. Condições Nutricionais da população brasileira: adultos e idosos. **Brasília: INAM**; 1991.
- 20) CREUTZFELDT, W. The incretin concept today. **Diabetologia**,16:75-85,1979.
- 21) CUMMINGS, D.E; PURNELL, J.Q.; FRAYO, R.S.; SCHMIDOVA, K.; WISSE, B.E.; WEIGLE, D.S. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. **Diabetes**, 50:1714-19, 2001.
- 22) CUMMINGS, D.A; OVERDUIN, J.; FOSYRT-SCHUBERT K. Gastric bypass for obesity: mechanism of weight loss and diabetes resolution. **J Clin Encrinol Metab**, 89(6): 2608-2615,2004.

- 23) DATE, Y.; KOJIMA, M.; HOSODA, H. et al Ghrelin , a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in distinct endocrine cell type in gastrointestinal tracts of rats and humans. **Endocrinology**,141:4255-61,2000.
- 24) DANDONA, P.; WEINSTOCK, R.; THUSU, K.; ABDEL-RAHMAN, E.; ALJADA, A.; WADDEN,T. Tumor necrosis factor- α in sera of obese patients: fall with weight loss. **J Clin Endocrinol Metab** ,83:2907-2910, 1998.
- 25) DEFRONZO, R.A.; FERRANNINI, E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. **Diabetes Care**, 14: 173-194, 1991.
- 26) DEFRONZO R. A; BONADONNA R.G; FERRANINI E. A balanced overview. **Diabetes Care**,151: 318-368,1992.
- 27) DEMARIA, E.J; Bariatric Procedures. In Chapters from ACS Surgery – From ACS Sugery Principles & Practice. Disponível em: [Http://www.medscape.com/viewpublication/725_about](http://www.medscape.com/viewpublication/725_about). Acesso em 27/05/2005
- 28) FEHMANN, H.C.; HABENER, J.F. Function receptors for the insulinotropic hormone glucagon-like peptide 1 9 7-37) on a somatostatin secretion cell line. **FEBS Lett**, 279: 335-40, 1991.
- 29) FERNANDES-REAL, J.M.; VAYREDA, M.; RICHART., C; GUTIERREZ,C.; BROCH, M.; AHMAD, S. Circulating interleukin 6 levels , blood pressure, and insulim sensitivity in apparently healthy men and women. **J Clin Endocrinol Metab**, 86: 1154-1159,2001.
- 30) FESTA, A. et al 2000.Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). **Circulation**, 102: 42-47, 2000.
- 31) FLINT, A.; RABEN, A.; ASTRUP, A. et al. Glucagon-like peptide-1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. **J Clin Invest**, 101:515-20, 1998.
- 32) FOBI MAL; LEE, H.; IGWE, D. et al. Revision of falied gastrci bypass to distal Roux-en-Y gastric bypass : a review of 65 cases. **Obes Surg**,11:190-195,2001.

- 33) FRUEBIS, J. et al. Proteolytic cleavage product of 30k-Da adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. **Proc Natl Acad Sci**, 98:2005-2010, 2001.
- 34) FULCHER, G.R.; FARRER, M.; WLAKER, M.; RODHAM, D.; CLAYTON, B.; ALBERTI, K. G.M. A comparison of measurements of lean body mass derived by bioelectrical impedance, skinfold thickness and total body potassium, A study in obese and no-obese normal subjects. **Scand J Lab Invest**, 51:245-53, 1991.
- 35) GALEL, S.M.; CASTRACANE, D. ; MANTZOROS, C.S. Grelina e controle da energia de homeostase. **NewsLab**, 64:134-138, 2004
- 36) GELONESE, B.; LAMOUNIER, N.R.; COELHO, O.R. Hiperglicemia Pós-prandial: tratamento do seu potencial aterogênico. **Arq Bras Cardiol**, 87:660-670, 2006.
- 37) GELONESE, B.; PAREJA, J.C. ; PARISI, C; FRANCO, D; TAMBASCIA, M.A Acute reversion of glucose intolerance after bariatric surgery. **Diabetes**. 2000b; 49(suppl1): A 358 (abstract).
- 38) GRECO, A.V.; MINGRONE, G.; GIANCATERINI, A. et al. Insulin resistance in morbid obesity: reversal with intra-myocellular fat depletion. **Diabetes**, 51:144-51, 2002.
- 39) GREENWAY, S.E.; GREENWAY, F.L. 3 rd; KLEIN, S. Effects of obesity surgery on non-insulin-dependent diabetes mellitus. **Arch Surg**, 137: 1109-17, 2002.
- 40) GUTZWILLER, J.P.; DEGEN, L.; HEUSS, L. et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and eating. **Physiol Behav**, 82: 17-9, 2004.
- 41) HAVEL, P.J. Peripheral signals conveying metabolic information to the brain: short-term and long-term regulation of food intake and energy homeostasis. **Exp Biol Med**, 226: 963-977, 2001.
- 42) HAVEL, P.J.; Update on adipocyte hormones. Regulation of energy balance and carbohydrate/lipid metabolism. **Diabetes**, 53:S143-S151, 2004.
- 43) HELLER, R.S; KEIFFER, T.J.; HABERBER, J.F. Insulinotropic glucagon-like peptide 1 receptor expression in glucagon-producing-cells of the rat endocrine pancreas. **Diabetes**, 46:785-91, 1997.

- 44) HOLDSTOCK, C, C; ENGSTROM, B.E; OHRVALL, M et al. Ghrelin and adipose tissue regulatory peptides: gastric bypass surgery in obese humans. **J Clin Endocrinol Metab**,88: 3177-83, 2003.
- 45) HOLZ, G.G.; KUHTREIBER, W.M.; HABENER, J.P. Pancreatic beta cells are rendered glucose-competent by the insulinotropic hormone glucagon-like peptide-1 (7-37). **Nature**, 361:362-5,1993.
- 46) HOST J.J. On the physiology of GIP and GLP-1. **Horm Metab Res**, 34: 747-54, 2004.
- 47) HOTAMISLIGIL, G.S. Molecular mechanisms of insulin resistance and the role of adipocyte. **Int J Obes Relat Metab Disord** ,24:S23-S27,2000.
- 48) HOSTAMISLIGIL, G.S; WELLEN, K.E. Inflammation, stress, and diabetes. **J Clin Invest**.115:1111-1119, 2005.
- 49) HOSTAMISLIGIL, G.S.; SPIEGELMAN, B.M. Tumor necrosis factor alpha: a key component of the obesity-diabetes link. **Diabetes**, 43(11):1271-8,1994.
- 50) HOSTAMISILGIL, G.S.; PERALDI, P.; BUDAVARI, A.; ELLI, R.; WHITE, M.; SPIEGELMAN, B. IRS-1 mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha and obesity-induced insulin resistance. **Science**, 271:665-8,1996.
- 51) HOTTA, K.; FUNAHASHI, T.; ARITA, Y.; TAKAHASHI, M.; MATSUDA, M.; OKAMOTO, Y. et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, 20:1595-99, 2000.
- 52) HU, F.B.; MANSON, J.E.; STAMPFER, M.J.; COLDITZ, G.; LIU,S.; SOLOMON, C.G.; WILLETT, W.C. Diet, life style and risk of type 2 diabetes mellitus in women. **The New England Journal of Medicine**, 345 (11): 790-97, 2001.
- 53) KADOWAKI, T.; YAMAUCHI, T. Adiponectin and Adiponectin receptors. **Endocrine Rev**, 26(3):439-51, 2005.
- 54) KAZUMI, T.; KAWAGUCHI, A.; SAKAI, K.; HIRANO, T.; YOSHINO, G. Cdna cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, ap M 1. **Biochem Biophys Res Commun**, 221: 286-89, 2002.

- 55) KANETY, H.; FEINSTEIN, R.; PAPA, M.Z.; HEMI, R.; KARASIK, A. Tumor necrosis alpha induced phosphorylation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1). Possible mechanism for suppression of insulin-stimulated tyrosine phosphorylation of IRS-1. **The Journal of Biological Chemistry**, 270 (40):23780-4, 1995.
- 56) KERN, P.A.; RANGANATHAN, S.; LI, C.; WOOL, L.; RAGANATHAN, G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, 280(5): E-745-51, 2001.
- 57) KERSHAW, E.E.; FLIER, J.S.; Adipose tissue as an endocrine organ. **J Clin Endocrinol Metab**, 89:2548-2556, 2004.
- 58) KIEFFER, T.J.; HABENER, J.F. The glucagon-like peptides. **Endocrine Rev**, 20: 876-913, 1999.
- 59) KIM, M.S.; NAMKOONG, C.; KIM, H.S et al. Chronic central administration of ghrelin reverses the effects of leptin. **Int J Obes.**, 27 (Epub ahead of print), 2004.
- 60) KOLANOVSKY. Surgical treatment for morbid obesity. **Br Med Bul**, 53: 433-444, 1997.
- 61) KOPP, C.W.; KOPP, H.P; STEINER, S. et al. Weight loss reduces tissue factor in morbidly obese patients. **Obes Res**, 11:950-956, 2003.
- 62) LIU, L.S; SPELLEKEN, M.; ROHRIG, K.; HAUMER, H.; ECKEL, J. Tumor necrosis factor alpha acutely inhibits insulin signaling in human adipocytes: implications of the p80 tumor necrosis factor receptor. **Diabetes**, 47(4):515-22, 1998.
- 63) LUQUE, M.A; GONZALEZ, N.; MARQUEZ, L. et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose metabolism in human myocytes. **J Endocrinol**, 173:465-73, 2002.
- 64) MACDONALD, P.E; EL-KHOLY, RIEDEL, M.J. et al. The multiple actions of GLP-1 on the process of glucose-stimulated insulin secretion. **Diabetes**, 51:S434-S442, 2002.
- 65) MARIN, M. Resistência à insulina e função da célula beta: Efeito da perda de peso após bypass gástrico. (Tese-Doutorado-Universidade Estadual de Campinas), 2007.

- 66) MASON, E.C.; TANG, S.; RENQUIST, K.E.; BARNES, D.T.; CULLEN, J.J.; DOHERTY, C.; MAHER, J.W. A decade of change in obesity surgery. National Bariatric Surgery Registry (NBSR) Contributors. **Obes Surg.** 7(3): 189-97, 1997.
- 67) MATARESE, G.; LACAVA, A. The intricate interface between immune system and metabolism. **Trends Immunol**, 25: 193-200, 2004.
- 68) MATSUBARA, M.; MARUOKA, S.; KATAYOSE, S. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia. **J Clin Endocrinol Metab**, 87:2764-69, 2002.
- 69) MATSUZAWA, Y; FUNAHASHI, T; NAKAMURA, T. Molecular mechanism of metabolic syndrome X: contribution of adipocytokines adipocyte-derived bioactive substances. **Ann NY Acad Sci**, 892:146-54, 1999.
- 70) MATTHEWS, D.R.; HOSKER, J.P.; RUDENSKI, A.S.; NAYLOR, B.A.; TREACHER, D.F.; TURNER, R.C. Homeostasis model assessment; insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**. 28:412-419, 1985.
- 71) MCAULEY, K.A; WILLIAMS, S.M; MANN, J.I., et al. Diagnosing insulin resistance in the general population. **Diabetes Care**, 24:460-464, 2001.
- 72) MIGRONE, G.; ROSA, G.; DI ROCCO, P.; MANCO, M.; CAPIRISTO, E.; CASTAGNETO, M. et al. Skeletal muscle triglycerides lowering is associated with net improvement of insulin sensitivity, TNF- α reduction and GLUT4 expression enhancement. **Int J Obes**; 26:1165-72, 2002.
- 73) MOHAMED-ALI, V.; GOODRICK, S.S.; ROWESH, A.; KATZ, D.R.; MILES, J.M.; YUDKIN, J.S; KLEIN, S.; COPPACK, S.W. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6 but not tumor necrosis factor α , in vivo. **J Clin Endocrinol Metab**. 82(12) 4196-200, 1997.
- 74) MOKDAD et al. Prevalence of obesity, diabetes and obesity-related health risk factor. **JAMA**, 289(1):79-79, 2003.

- 75) MOLLER, D.E. Potential role of TNF- α in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. **Trends Endocrinol Meta**, 11: 212-217, 2000.
- 76) MONTEIRO, C.A.; CONDE, W. L.; POKIN, B. M. Is obesity replacing or adding to under nutrition? Evidence from different social classes in Brazil. **Public Health Nutrition**, 5 (1A): 105-12, 2002.
- 77) MUSCELLI, E; CAMASTRA, S.; CATALANO, C.; GALVAN, A.Q.; CIOCIARO, D.; FERRANNINI, E. Metabolic and cardiovascular assessment in moderate obesity: Effect of weight loss. **J. Clin Endocrinol Metab.**, 82(9): 2937-43, 1997.
- 78) NAKAZATO, M.; MURAKAMI, N.; DATE, Y.; KOJIMA, M.; MATSUO, H.; KANGAWA, K.; MATSUKURA, S. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. **Nature**, 409: 194-198, 2001.
- 79) NAUCK, A.; HEINSAAT, M.M.; ORSKOV, C.; HOLST, J. J.; EBERT, R.; CREUTZFELDT, W. Preserved incretin activity of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type 2 diabetes. **J Clin Invest**, 91: 301-07, 1993.
- 80) NAWROCKI, A.R.; SCHERER, P.E. The delicate balance between fat and muscle: adipokines in metabolic disease and musculoskeletal inflammation. **Curr Opin Pharmacol**, 4: 281-289, 2004.
- 81) NEELS, J.G.; OLEFSKY, J. Inflamed fat? What starts the fire? **J Clinical Invest**, 116: 33-35, 2006.
- 82) NHLBI Obesity Education Initiative Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report. **Obes Res**, 6 (Suppl 2): 71S-82S, 1998.
- 83) PAREJA, J.P.; PILLA, V.F.; CHAIM, E.A. et al. 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**, 42: 196-200, 2005.

- 84) PARK, Y.W.; ZHU, S.; PALANIAPPAN, L.; HESHLA, S.; CARNETHON, M.R.; HEYMSFIELD; S.B. The metabolic syndrome: prevalence and associate risk factor finding in the US population from the Third nation Health and Nutrition examination Survey. **Arch Intern Med**, 163(4):427-36, 2003.
- 85) PATRITI, A, FACCHIANO, E; SANNA, A et al. The enteroinsular axis and recovery from type 2 diabetes after bariatric surgery. **Obes Surg**, 14: 840-8, 2004.
- 86) PERFETTI, R.; ZHOY, J.; DOYLE, M.E. et al. Glucagon-like peptide-1 induces cell proliferation and pancreatic-duodenum homeobox-1 expression and increases endocrine cell mass in the pancreas of old, glucose-intolerant rats. **Endocrinology**, 141:4600-5, 2000.
- 87) PERFETTI, R.; MERKERL, P. Glucagon-like peptide-1: a major regulator of pancreatic beta –cell function. **Eur J Endocrinol**, 143:717-725, 2000.
- 88) PEREIRA, J.A; PAREJA, J.C.; CHAIN, E.; LAZARIN, M.A.C.T; SOUZA, AL; MUSCELI, E. Effect of weight loss on insulin resistance , energy expenditure and glucose induced thermogenesis in morbidly obese patients. **Obesity Research**, 9(S3): 149 S, 2001.
- 89) POITOUT, V.; ROBERTSON, R.P. Minireview; secondary beta-cell failure in type 2 diabetes: a convergence of glucose toxicity. **Diabetes Metab**, 28:3S61-69, 2002.
- 90) POTEIGER, J.A., JACOBSEN, D.J., DONNELLY, J.E. A comparison of methods for analyzing glucose and insulin areas under the curve following nine months of exercise in overweight adults. **Int. J Obes**. 26:87-9, 2002.
- 91) PORIES, WJ; MACDONALD, K.G, MORGAN E.J et al. Surgical treatment of obesity and its effect on diabetes; 10-y follow-up. **Am J Clin Nutr**, 55(suppl): 582S-585S, 1992.
- 92) PORRIES, W.J.; MACDONALD, K.G.; FLINCKINGER, E.G.; et al. Is the type II diabetes mellitus (NIDDM) a surgical disease? **Ann Surg**, 215:633-42, 1992.
- 93) PRADHAN, A.D.; MANSON, J. E.; RIFAI, N.; BURING, J.E; RIDKER, P.M. C-reactive protein , interleukin 6, and risk of developing type 2 Diabetes Mellitus. **JAMA**, 286(3): 327-34, 2001.

- 94) REAVEN, G.M. Role of insulin resistance in human disease. **Diabetes**, 37 (12): 1595-607, 1998.
- 95) REDONDO, A.; TRIGO M.V.; ACITORES, A. et al. Cell signalling of the GLP-1 action in rat liver. **Mol Cell Endocrinol**, 204:43-50, 2003.
- 96) RUBINO, F.; GAGNER, M. Potential of surgery for curing type 2 diabetes mellitus. **Ann Surg**, 236:554-9, 2002.
- 97) SCHAUER, P.R.; BURGUERA, B.; IKRAMUDDIN S et al. Effect of laparoscopic Roux- en Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus. **Ann Surg**, 238:467-84; discussion 484-65, 2003.
- 98) SCHIRRA, J.; KATSCHINSKI, M.; WEIDMANN, C et al. Gastric emptying and release of incretin hormones after glucose ingestion in humans. **J Clin Invest**, 97:92-103, 1996.
- 99) SELTZER, H.S.; ALLEN, E.W.; HERRAN, A.L.; BRENNAN, M.T. Insulin secretion in response to glycemia stimulus: relation of delayed initial release to carbohydrate intolerance in mild diabetes mellitus. **J Clin Invest**, 46(3):323-35, 1967.
- 100) SEIDELL, J.C. Prevalence of obesity in Europe. **Bibl Nutr Dieta**, 1989; 44: 1-7.
- 101) SELVIN, E.; PAYNTER, N.P.; ERLINGER, T.P. The effect of weight loss on C-reactive protein. **Arch Intern Med**, 167:31-39, 2007.
- 102) SHIMADA, K.; MIYAZAKI, T.; DAIDA, H. Adiponectin and atherosclerotic disease. **Clin Chim Acta**, 344:1-12, 2004.
- 103) SIERVOGEL, R.M.; WISEMANDLE, W.; MAYNARD, L.M.; GUO, S.S.; ROCHR, A.F.; CHUMLES, W.C.; TOWNE, B. Serial changes in body composition throughout adulthood and their relationship to change in lipid and lipoprotein level. The Fels longitudinal Study **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, 18(11): 1759-64, 1998.
- 104) SIRINEK, K.R.; O'DORISIO T.M.; HILL, D et al. Hyperinsulinism, glucose-dependent insulinotropic polypeptide, and enteroinsular axis in morbidly obese patients before and after gastric bypass. **Surgery**, 78:1-7, 1986.

- 105) SJOSTROM, C.D; PELTONEM, M; WEDEL H; SJOSTROM, L. Differentiated long-term effects of intentional weight loss on diabetes and hypertension. **Hypertension**, 36: 20-5, 2000.
- 106) SMITH, S.C.; GOODMAN, G.N.; EDWARDS, C.B. Roux- en y gastric bypass: a 7-year retrospective review of 3855 patients. **Obes Surg**,5:314-318,1995.
- 107) STEFAN, N.; VOZAROVA, B.; FUNAHASHI, T.; MATSUZAWA, Y.; WEYER, C.; LINDSAY, R.S; YOUNGREN, J.F.; HAVEL, J.P.; PRATLEY, R.E; BOGARDUS, C.; TATARANNI, P.A. Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation, and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans. **Diabetes**, 51: 1884-88,2002.
- 108) STERN, J.S.; HIRSCH, J.; BLAIR, S.N.; FOREYT, J.P.; FRANK, A.; LUMANYIKA, S.K. et al. Weighing the options: criteria for evaluating weight-management programs. The Committee to Develop Criteria for Evaluating the Outcomes of Approaches to Prevent and Treat Obesity. **Obes Res**, 3: 591-604, 1995.
- 109) STRACZKOWSKI, M.; LEWCZUK, P.; DZIENIS-STRACZKOWSKA,S.; KOWALSKA, I.; STEPIEN, A.; KINALSKA, I. Elevated soluble intercellular adhesion molecule-1 levels in obesity: relationship to insulin resistance and tumor necrosis factor α system activity. **Metabolism** 51:75-78, 2002.
- 110) SZMITKO, P.E.; TEOH, H.; STEWART, D.J.; VERMA, S. Adiponectin and cardiovascular disease: state of the art? **Am J Physiol Hear Circ Physiol** ,292: 1655-1663,2007.
- 111) TCHERNOF, A.; NOLAN, A.; SITES, C.K.; ADES, P.A.; POEHLMAN, E.T. Weight loss reduces C-reactive protein levels in obese postmenopausal women. **Circulation**, 105:564-569, 2002.
- 112) THE DIABETES PREVENTION PROGRAM RESEARCH GROUP. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. **Hypertension**,40:679-86, 2002.

- 113) THORENS, B.; WAEBER, G. Glucagon-like peptide 1 and the control of insulin secretion in the normal state and in NIDDM. **Diabetes**, 42:1219-25,1993.
- 114) TOMAS, E; TSAO, T.S; SAHA, A.K; MURREY, H.E; ZHANG, C.C; ITANI, S.I; LODISH, H.F; RUDERMAN, N.B. Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP 30 globular domain: a domain: acetyl- CoA carboxylase inhibition and AMP- activated protein kinase activation. **Proc Natl Acad Sci**, 99: 16309-16313,2002.
- 115) TRAYHURN, P.; BEATTIE, J.H. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. **Proc Nutr Soc**,60:329-339,2001.
- 116) TRAPOTE, M.A; CLEMENTE, F.; GALERA, C. et al. Inositolphosphoglycans are possible mediators of the glucagon-like peptide 1 (7-36) amide action in the liver. **J Endocrinol Invest**,19:114-8,1996.
- 117) TRITOS N.A.; MUN, E.; BERTKAU, A. et al. Serum ghrelin levels in response to glucose load in obese subjects post-gastric bypass surgery. **Obes Res**, 11:919-24, 2003.
- 118) TSCHOP, M.; SMILEY, D.L; HEIMAN, M.L. Ghrelin induces adiposity in rodents. **Nature**,407: 908-913, 2000.
- 119) TUOMILEHTO, K.; LINDSTROM, M.S.; ERIKSSON, J.G.; VALLE, T.T.; HAMALAINEN, H.; ILANNE-PARIKKA, P.; KEIKANEN-KUKAANNIEMI, S.; LAAKSO, M.; LOUHERANTA, A.; RASTAS, M.; SALMINEN, V.; UUSITUPA, M. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. **The N Engl J M** ,344: 1343-1350,2001.
- 120) VAN DIELEN, F.M.H.; VANT'T VEER,C.; SCHOLS, A.M.; SOETERS, P.B.; BUURMAN, W.A.; GREVE, J.W. Increased leptin concentration correlate with increased concentrations of inflammatory markers in morbidly obese individuals. **Int J obes Relat Metab Disord**, 25: 1759-66, 2001.

- 121) VÁZQUEZ, L.A.; PAZOS, F.; BERRAZUETA, J. R.; FERNÁNDEZ-ESCALANTE, C.; GARCÍA-UNZETA, M.T.; FREIJANES, J.; AMADO, J.A. Effects of changes in body weight and insulin resistance on inflammation and endothelial function in morbid obesity after bariatric surgery. **J Clin Endocrinol Metab**, 90(1): 316-322, 2005.
- 122) VILSBOLL, T; HOST, J.J. Incretins, insulin secretion and type 2 diabetes mellitus. **Diabetologia**, 47: 357-66, 2004.
- 123) VISSER M. Higher levels of inflammation in obese children. **Nutrition.**, 17(6): 480-1,2001.
- 124) WARDLE, J.; Obesity and behavior change: matching problem to practice.**Int J. Obes Relat Metab Disord**, 20(1): 91-98,1996.
- 125) WEYER,C; YUDKIN,J.S; STEHOUVWER, C.D; SCHALKWIJK, C.G; SCHALKWIJK, C.G; PRATLEY R. E ; TATARANNI P.A. Humoral markers of inflammation and endothelial dysfunction in relation to adiposity and in vivo insulin action in Pima Indians. **Atherosclerosis** ,161:233-242, 2002.
- 126) WEYER, C.; FUNAHASHI, T.; TANAKA, S.; HOTTA, K.; MATSUZAWA, Y.; PRATLEY, R.E. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, 86(5): 1930-35, 2001.
- 127) WILLIAMSON, D. F.; THOMPSON, T.J.; THUN, M.; FLANDERS, D.; BYERS, T. Intentional weight loss and mortality among overweight individuals with diabetes. **Diabetes Care**, 23: 1499-1504, 2000.
- 128) WILLMS, B.; WERNER, J.; HOST, J.J. et al. Gastric emptying, glucose responses, and insulin secretion after a liquid test meal: effects of exogenous glucagon-like peptide-1 (GLP-1)-(7-36) amide in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. **J Clin Endocrinol Metab**, 81: 327-32,1991.

- 129) WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva, 3-5, 1997. Geneva, Switzerland; 1998
- 130) WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of WHO Consultation on Obesity. Geneva,2000. Reprinted 2004. p 8-16.
- 131) YANG, W.S; LEE W.J; FUNAHASHI,T.; TANAKA,S.; MATSUZAWA, Y.; CHAO, C.L.; CHEN, C.L.; TAI, T.Y.; CHUANG, L.M. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory, adiponectin. **J Clin Endocrinol Metab**, 86: 3815-3819,2001.
- 132) YAMAUCHI, T; KAMON, J; MINOKASHI, Y; WAKI, H; UCHIDA, S; YAMASHITA, S; CARLING, D; KIMURA, S; NAGAI, R; KAHN, B.B; KADOWAKI, T. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP- activated protein kinase. **Nat Med**, 8:1288-1295,2002.
- 133) YOKOTA et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and function of the macrofages. **Blood**.96: 1723-1732,2000.

9- ANEXOS

9.1- Artigo submetido à Revista Obesity Surgery

Artigo aceito para publicação

GLP-1 and Adiponectin: Effect of weight loss after diet restriction and Gastric Bypass in morbidly obese patients with normal and abnormal glucose metabolism.

Camila Puzzi de Carvalho¹, Daniela Miguel Marin¹, Aglécio L de Souza¹, José Carlos Pareja², Elintom Adami Chaim², Silvia de Barros Mazon³, Conceição Aparecida da Silva¹, Bruno Geloneze¹, Elza Muscelli¹, Sarah Monte Alegre¹.

¹ Department of Internal Medicine, ² Surgery Department, Department of Clinic Pathology³, Faculty of Medical Sciences, Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, Brazil.

Address for correspondence to: Sarah Monte Alegre

Departamento de Medicina Interna
Faculdade de Ciências Médicas
Caixa Postal 6111
Universidade Estadual de Campinas
Cep: 13083-970, Campinas, SP Brazil
Phone: + 55 19 35217155
Fax: + 55 19 32894107
salegre@fcm.unicamp.br

Key words: GLP-1, adiponectin, morbidly obese, gastric surgery, glucose metabolism disorders, insulin resistance.

Background: There have been improvements in patients after weight loss, by diet restriction and surgery, on the action of insulin and glucose metabolism.

Methods: 11 normal glucose tolerant morbidly obese patients (NGT), (BMI 46.1 ± 2.27 kg/m²), and 8 abnormal glucose metabolism obese patients (AGM) (BMI 51.20 kg/m²) were submitted to diet-restriction and bariatric surgery. A prospective study was carried out on weight loss changes, glucose and insulin metabolism, and GLP-1 and adiponectin levels evaluated by OGTT over 3 periods: T1 (first evaluation), T2 (pre-surgery) and T3 (9 months after surgery).

Results: Insulin levels improved after surgery T1 was 131.1 ± 17.60 pmol/l NGT group and 197.57 ± 57.94 pmol/l AGM group, and T3 was 72.48 ± 3.67 pmol/l NGT group and 61.2 ± 9.33 pmol/l AGM group. The major reduction was at the first hour of the glucose load, as well as fasting levels.

GLP-1 levels 9 months after surgery (T3), at 30 and 60 minutes significantly increased in both groups. It was observed that AGM group had higher levels of GLP-1 at 30 minutes 34.06 ± 6.18 pmol/l when compared to NGT 22.69 ± 4.04 pmol/l. HOMA- IR from NGT and AGM groups had a significant reduction at periods T3 in relation to T1 and T2. The concentration of adiponectin levels increased for both groups before and after surgical weight loss, but there was no statistical difference between periods T1 and T2.

Conclusions: we demonstrate that weight loss by surgery leads to the improvement in the metabolism of carbohydrates in relation to sensitivity to the insulin, contributing to the reduction of type 2 diabetes incidence. This was also expressed by the improvement in the levels of adiponectin and GLP-1.

Introduction

Obesity is characterized as a metabolic disease by having insulin resistance and hyperinsulinemia¹, and it is the most important risk for the development of type 2 Diabetes Mellitus. At the beginning it was thought that skeletal muscle was the main place for the insulin resistance², but today the adipose tissue has been identified as the major spot for the resistance³.

Insulin resistance and type 2 diabetes are closely related to body mass index (BMI), a marker of overall obesity⁴. The risk of developing diabetes becomes higher with the increase of the BMI: 58 times higher in women with BMI > 35 kg/m² than in women with BMI of 22 kg/m² ⁵.

There has been an increasing number of obese patients requiring bariatric surgery to lose weight, and more than 30% of the patients who carried out this procedure have type 2 diabetes ^{6,7}. Surgery has resulted in a loss of 50 to 70% of weight, and the “cure” in 77% of the diabetes⁸.

It has been proposed that the metabolic improvement occurs because of some incretins, and these incretins could be some of the key mediators of the antidiabetic effect of certain types of bariatric surgeries⁹. One of these is the GLP-1 or glucagon-like peptide –1 (7-36) amide. It has been demonstrated that GLP-1 inhibits gastric emptying, gastric acid secretion, and inhibits glucagon secretion. In the central nervous system, GLP-1 induces satiety, leading to reduced weight gain. In the pancreas, GLP-1 is now known to induce expansion of insulin secreting beta cell mass, and enhance insulin secretion¹⁰, and thus its function has been proposed as an enterogastrone factor¹¹. GLP-1, its proven insulintropic properties *per se*^{12,13}, antidiabetic character¹¹ and stimulatory action upon both the expression of glucotransporter genes ¹⁴, and the transport and metabolism of glucose extra pancreatic tissue ^{13,15,16}, exerts a dual effect in normal rats and human adipocytes, stimulating not only the mechanism of lipogenesis but also that of lipolysis^{16,17,18,19}.

The action of this peptide on the beta cell seems to be preserved in patients with type 2 diabetes, with the intravenous infusion of 1pmol.kg⁻¹. Min-1 of GLP-1 has a fast effect in normalizing hyperglycemia²⁰. Several studies have shown that the significant loss of weight by surgery was followed by diabetes control and increasing levels of GLP-1²¹.

Besides incretins, other hormones increase after weight loss and are related to the glucose metabolism. A hormone secreted by the adipose tissue is adiponectin, the gene product of the adipose most abundant gene transcript-1 (apM1) gene which is exclusively and abundantly expressed in white tissue, it is a 244-amino acid protein with high structural homology to collagen VII, X, and complement C1q^{22,23,24,25}. Although the physiological role of adiponectin is yet to be fully determined, experimental findings show this protein accumulates in injured vessel walls²⁶ and dose-dependently inhibits TNF- α -induced cell adhesion in human aortic endothelial cells^{27,28} which have led to the proposal that adiponectin may have an anti-atherogenic effect. Moreover, adiponectin has recently been reported to have an inhibitory effect on the proliferation of myelomonocytic progenitors as well as on phagocytic activity and TNF- α production by macrophages²⁹, findings consistent with an anti-inflammatory effect of this protein³⁰.

Previous studies demonstrated that reduced circulating adiponectin levels could be reversed partially after weight loss in obese and insulin-resistant subjects^{31,32}. Low concentration of adiponectin has been also associated with the reduction of the ability of the insulin in phosphorylation of the insulin receptor, the beginning of the insulin action³³.

So weight loss is one of the most important factors for metabolic improvement in obese individuals. The aim of this study was to demonstrate the difference between weight loss by diet restriction and surgery, in the two groups: one for normal glucose tolerance (NGT) and the other for abnormal glucose metabolism (AGM). The metabolic improvement was related to insulin sensitivity and increases in adiponectin and GLP-1 levels.

METHODS

Study population

11 normal glucose tolerant morbidly obese patients (NGT), (9 female/2male BMI $46.1 \pm 2.27 \text{ kg/m}^2$), and 8 abnormal glucose metabolism patients (AGM), (7 female/1 male BMI 51.20 kg/m^2 4 with type 2 diabetes and 4 impaired glucose tolerance) were voluntarily submitted to bariatric surgery. Exclusion criteria were hormonal replacement therapy, hepatic or renal insufficiency, stage 2 arterial hypertension according to the criteria of the seventh report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of

High Blood Pressure³⁴ and any pharmacological treatment that could influence insulin secretion and sensitivity. The investigation was approved by the Institutional Review Board of the School of Medical Science (University of Campinas), and all of the subjects gave informed consent before the study began.

Bariatric Surgery

The obese volunteers were submitted to Roux-en-Y Gastric bypass (RYGB) with silastic ring surgery, which is based on a combination of restrictive plus malabsorptive mechanisms³⁵. This surgery technique consists of a 30 ml pouch vertically constructed on the lesser curvature of the stomach and separated from the rest of the stomach by stapling. A silastic ring band is placed loosely around the pouch 2.0 cm from its distal point. Reconstruction was Roux-en-Y gastro-enterostomy with the jejunal limb measuring 150 cm from the Treitz ligament.

Periods of the Study

Before Surgery: when the patients entered the FCM-Hospital Surgery Group it was called first evaluation, T1. From the second moment, when the patients lost weight by diet restriction and were ready to be operated on, it was called T2.

After surgery: 9 months after the bariatric surgery (T3).

Experimental protocol

All patients were examined in the morning after an overnight fasting (about 12h). Body composition was evaluated by electrical bioimpedance with a Biodynamic monitor (Biodynamics Corp, Seattle, WA, USA)³⁶. Arterial blood pressure was measured by a mercury sphygmomanometer (a large cuff was used for obese individuals). For the OGTT, 75 g of glucose was ingested over 5 min, and venous blood sampled at 15 min at the first hour, and sampled at 30 min over the last 2 h for determination of the glucose and insulin curve. GLP-1 was measured at the time 0, 30 and 60 minutes of the OGTT. Adiponectin was measured at time 0 of the OGTT. Glucose tolerance was defined during an OGTT according to American Diabetes Association Criteria³⁷.

Analytical Procedures

Plasma glucose was measured by glucose oxidase technique in Beckman Glucose Analyzer (Beckman, Fullerton, CA, USA). Serum concentration of insulin was measured by radioimmunoassay, by using specific kits for human insulin (less than 0.2% cross-reactivity with pro-insulin). The test sensitivity was 0.78ng/ml. Serum GLP-1 was quantified by immunofluorescence, specific for humans, from LINCO Research (USA). The test sensitivity was 2pM.

Data Analysis

Insulin secretion was evaluated from the OGTT. The total area under the time concentration curve (AUC) was calculated by the trapezoidal rule³⁸.

The insulin sensitivity was evaluated by the HOMA-IR, that was calculated by fasting glucose and fasting insulin (fasting insulin X fasting glucose)/ 22.5^{39,40}.

Statistical Analysis

For descriptive data constant variables were used (mean, SE) for both groups during all periods. To compare data from both groups during all the periods, ANOVA was used for repeated measurement analysis, and when there was a statistical difference Tukey and contrast were used to identify the difference. All data are given as mean $\pm$ SE. Statistical significance was considered when p value was ≤ 0.05 .

Results

Groups' characteristics

The obese groups were paired by sex, age, and had a BMI of $46.1 \pm 2.27 \text{ kg/m}^2$ and $51.20 \pm 4.6 \text{ kg/m}^2$ for NGT and AGM groups respectively, and also had a high percentage of free fat mass for NGT group $43.11 \pm 1.52\%$ and $46.5 \pm 2.04\%$ for AGM group (Table 1). The BMI waist and percentage of free fat mass reduction were similar in both groups. The weight loss by diet-restriction was around 10% for both groups, and 9

months after surgery it was $36.4 \pm 2.6\%$ for AGM group and $39.3 \pm 2.24\%$ NGT group (Table 1).

Glucose Levels

At period T1 of the AGM group the glucose curve showed, at 120 minutes, levels 11.22 ± 0.69 mmol/l, and 6.54 ± 0.31 mmol/l for the NGT group (Figure 1 and 2). It was observed that both groups had a significant reduction at the glucose curve only 9 months after surgery (T3) when compared to T1 and T2. At the period T3 the curves of AGM and NGT groups were similar, and did not show any statistical difference at any point of the curve between AMG (Figure 1) and NGT (Figure 2).

Insulin Levels

Plasma insulin levels during the OGTT for the AGM and NGT groups were measured at the periods T1, T2 and T3 (Figure 3 and 4). As with glucose, the insulin levels changed from T1 to T3 in both groups, AGM (Figure 3) and NGT (Figure 4). The major reduction was at the first hour of the glucose load, as well as fasting levels. At T1 after glucose load, the first phase insulin secretion in both groups was not observed showing a delay in insulin response. Only at T3 was an improvement noted of the first phase of insulin secretion.

GLP-1 levels

GLP-1 levels, during the OGTT, are shown in Figures 5 and 6. As can be seen, the curve of this peptide was similar for both groups at periods T1 and T2, but 9 months after surgery, at 30 and 60 minutes, the levels had significantly increased in both groups. It was observed that the AGM group (Figure 5) had a higher secretion of GLP-1 at 30 minutes 34.06 ± 6.18 pmol/l when compared to NGT 22.69 ± 4.04 pmol/l (Figure 6), even though a statistical difference between both groups was not seen

Insulin Sensitivity (HOMA-IR), AUC

In Table 2, it was shown that the values of HOMA- IR from NGT and AGM obese groups had a significant reduction at T3. However, there was no difference between the AGM and NGT groups.

It is shown in Table 2 (Figure 3 and 4) that the fasting insulin levels increased after 9 months after surgery (T3) when compared to T1 and T2, demonstrating the improvement of the first phase insulin secretion, and this is also emphasized by the reduction of the area under the curve (Table 2). The fasting glucose levels did not show any difference during all periods or between groups.

Adiponectin levels

Adiponectin increased its concentration levels for both groups before and after surgical weight loss. But it did not have any statistical difference between periods T1 vs. T2. The difference was noticed only 9 months after surgery (T3) (Table 2).

Discussion

The improvement in the glucose metabolism in this current study is observed both in patients from the AGM group as well as from the NGT group. Often reductions are seen in the doses of medicines for control of hyperglycemia in DM2 patients. Some studies show a total suspension of medication according to weight loss⁴¹. In agreement with these data, in this current study, it is observed that even if there was no stabilization of weight in the 9th post-operative month, there was a significant reduction in the dosage of oral anti-diabetic medicines.

There were significant changes in plasma insulin as well as a decrease in the values of AUC of insulin during the weight loss by surgery (Table 2).

The metabolic improvement that occurred in the glucose and insulin metabolism can be attributed to the increase of insulin sensitivity, reduction of HOMA-IR and improvement of adiponectin levels. In Marin, 2007 it was noted,⁴² in the segment of post operative morbidly obese patients, that the weight loss was associated with increased sensitivity to insulin and lowering of the basal secretion which reached values similar to the control group, through the hyper insulin clamp.

In our study we used the calculation HOMA-IR. A direct relationship was observed between weight loss reduction (decrease of BMI), waist circumference, and HOMA-IR

reduction during the 3 periods in both groups, but there was only a difference in periods T1 vs. T3 and T2 vs. T3, and this difference was significant after surgery. It should be emphasized that the individuals in the AGM group showed a major reduction in HOMA-IR, and also in AUC of insulin when compared with individuals in the NGT group (Table 2).

Adiponectin is referred to as an important mediator of the action of insulin and metabolism of glucose⁴³ through the activation of AMP kinase^{44,45}. This presents anti-inflammatory effects by inhibiting the phagocytic activity and production of TNF- α by macrophages⁴⁶ and may be related to insulin sensitivity. Reduced levels of adiponectin were observed in obesity and type 2 Mellitus diabetes and appear to be more related to the degree of insulin resistance than the fat and glucose levels, suggesting that low levels found in obesity, type 2 Diabetes Mellitus would be explained as representing states of resistance to insulin⁴⁷. The decrease of adiponectin can be justified by the fact that it is the only protein that is secreted by adipose tissue that has its expressions diminished in the states of obesity and DM2. Fruebis⁴⁸, 2001, demonstrated that the administration of adiponectin in rats induced weight loss, despite the maintenance of food intake. The mechanisms involved seem to be related to the reduction of circulating fatty acids and increase of lipid oxidation in the muscle, thus improving insulin sensitivity. This same author in another study showed improvement in blood glucose and the associated reduction in the liver and increase of glucose up taking in the muscle⁴⁸.

In the present study, we showed that adiponectin levels in morbidly obese individuals were diminished, and as the patients lost weight, these levels increased. But there was no significant difference between adiponectin levels in periods T1 vs. T2, showing that the weight loss by diet-restriction, around 10%, was not enough to cause metabolic changes. The difference between adiponectin levels only became clear after 9 months of surgery, demonstrating that it was necessary for a large weight loss to improve adiponectin levels.

GLP-1 and metabolic improvement

GLP-1 has been reported as a potential mediator for the improvement in glucose tolerance because of its multiple benefits in the metabolism of glucose^{49,50}, and it also has been

shown that the weight loss observed by surgery was accompanied by the improvement of control of DM2 and increase in the levels of GLP-1²¹.

In a recent review regarding the effects of bariatric surgery on type 2 diabetes, Greenway⁵¹ pointed out that “the exact mechanism for the dramatic effect of surgical procedures for obesity on type 2 diabetes remains unknown.” Among the possible hypotheses on the mechanisms responsible for the reversion of diabetes, the different effects of weight reduction, of the decreased caloric intake, and of the exclusion to flood the transit of hormonally active foregut were examined.

An even more attractive candidate mediator of the anti-diabetic effects of RYGB is GLP-1, because it exerts proliferative and anti-apoptotic effects on pancreatic beta-cells⁵². It may also improve insulin sensitivity, at least indirectly⁵³. Accordingly, methods to enhance GLP-1 signaling show great promise for the treatment of DM type 2. Moreover, GLP-1 inhibits gastric emptying and can decrease food intake⁵⁴. GLP-1 is secreted primarily by the hindgut after food ingestion, and part of this response results from direct contact between enteral nutrients and the intestinal L-cells that produce GLP-1. After RYGB, ingested nutrients more readily reach the hindgut, bypassing part of the foregut and unimpeded by pylorus. The larger postprandial bolus of nutrients in the hindgut should increase GLP-1 levels after RYGB⁵⁵.

In our study, we showed that the increase in the levels of GLP-1 is significant, in the post operative period T3 (9th month) for both the NGT and AGM groups when improvement in insulin sensitivity was noticed. Possibly, this increase in GLP-1 levels, together with the weight loss, inflammation reduction and the surgical technique, among others, influenced the occurrence of metabolic improvement.

Moreover, the diet-restriction weight loss, around 10%, was unable to generate specific metabolic improvements for individuals, thus demonstrating that in degree III obese individuals, the surgery, because of the higher weight loss, is related better to metabolic improvement than diet-restriction weight loss.

As we showed above, it is demonstrated that surgery weight loss leads to improvement in the metabolism of carbohydrates by the improvement of insulin sensitivity, contributing to a reduction in type 2 Diabetes Mellitus incidence. This improvement was also expressed for the reduction of the inflammatory state, improvement of adiponectin levels, as well as

improvement of GLP-1 levels. We emphasize that the degree of weight loss exerted great influence in this part of metabolic improvement.

It is shown that the AGM group had normalization of the glucose and insulin curves and an improvement in insulin sensitivity, as well as a greater improvement in levels of adiponectin and an expressive increase in GLP-1, even though the group did not have weight stabilization.

Acknowledgments – we thank all those who contributed to this project.

Financial support- Fundação de Amparo à Pesquisa (FAPESP; SP, Brasil)

References

1. Bonadonna RC, Groop L, Kraemer N, Ferrannini E, Del Prato S, DeFronzo RA. Obesity and insulin resistance in humans: a dose-response study. *Metabolism* 1990; 39(5) 452-59.
2. DeFronzo RA, Bonadonna RA, Ferranini E. A balanced overview. *Diabetes Care* 1990; 15: 318-368.
3. Hostamisligil GS. Molecular mechanisms of insulin resistance and the role of adipocyte. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24:S23-S27.
4. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshla S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associate risk factor finding in the US population from the Third nation Health and Nutrition examination Survey. *Arch Intern Med* 2003;163(4):427-36.
5. Colditz G, Willet W, Rotniztky A, Mason JE. Weight as a risk factor for clinical diabetes in womem. *Am J Epidemiol* 1990; 132:501-13.
6. Pories WJ, Macdonald KG Jr,Moragn EJ et al. Surgical treatment of obesity and its effect on diabetes:10-y follow-up. *Am J Clin Nutr* 1992;55:582S-585S.
7. Residori L, Garcia-Lorda P, Flancbaum L, Pi-Sunyer FX, Laferrere B. Prevalence of co-morbidities in obese patients before bariatric surgery: effect of race. *Obes Surg* 2003; 13:333-340.

8. Buchwald H, Avidor Y, Brawnwald E et al. Bariatric surgery: a systemic review and meta-analysis. JAMA 2004; 292:1724-37.
9. Blandine L, Stanley H, Krystle W, Yasmin K. 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 (7): 1709-1716.
10. MacDonald PE, El-kholy W, Riedel MJ, Salapatek AM, Light PE, Wheeler MB. The multiple actions of GLP-1 on the process of glucose-stimulated insulin secretion. Diabetes 2002; S434-S442.
11. Creutzfeldt W. The entero-insular axis in type 2 diabetes. Incretins as therapeutic agents. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2001; 109: S288-S303.
12. Egan JM, Meneilly GS, Haberner JF, Elahi D. Glucagon-like peptide augments insulin-mediated glucose uptake in obese state. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87:3768-3773.
13. Valverde I, Villanueva-Penacarrillo ML, Malaisse WJ. Pancreatic and extrapancreatic effects of GLP-1. Diabetes Metab 2002; 3S85-3S89.
14. Villanueva-Penacarrillo ML, Puente J, Redondo A, Clemente F, Valverde I. Effect of GLP-1 treatment on GLUT2 and GLUT4 expression in NDDM and IDDM rats. Endocrin 2001; 15:241-248.
15. Acitores A, Gonz  les N, Sancho V, Arn  s L, Valverde I, Malaisse WJ, Villanueva-Penacarrillo ML. Participation of protein kinases in the stimulant action of GLP-1 upon 2-deoxy-D-glucose uptake by normal rat skeletal muscle. Horm Metab Res 2005; 37:275-280.
16. Sancho V, Trigo MV, Gonz  lez N, Valverde I, Malaisse WJ, Villanueva-Penacarrillo ML. Effects of GLP-1 and exendins on kinase activity, 2-deoxy-D-glucose transport, lipolysis and lipogenesis in adipocytes from normal and streptozotocin-induced type 2 diabetic rats. J Mol Endocrinol 2005; 35:27-38.
17. Ruiz-Grande C, Alarc  n C, M  rida E, Valverde I. Lipolytic action of glucagon-like peptides in isolated rat adipocytes. Peptides 1992; 13:13-16.

18. Perea A, Vinambres C, Clement F, Villanueva-Penacarrillo ML, Valverde I. GLP-1 (7-36) amide effects on glucose transport and metabolism in rat adipose tissue. *Horm Metab Res* 1997; 9:417-421.
19. Villanueva- Penacarrillo ML, Márquez L, González N, Díaz-Miguel M, Valverde I. Effect of GLP-1 on lipid metabolism in human adipocytes. *Horm Metab Res* 2001; 33:73-77.
20. Nauck A, Heinesaat MM, Orskov C, Holst JJ, Ebert R, Creutzfeldt W. Preserved incretin activity of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type 2 diabetes. *J Clin Invest* 1993; 91: 301-07.
21. Blandine L, Stanley H, Krystle W, Yasmin K. 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 (7): 1709-1716.
22. Maeda K, Okubo K, Simomura J, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. c-DNA cloning and expression of a novel adipose-specific collagen-like factor, *ap M1* (adipose most abundant gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 221:286-289.
23. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995; 270:26746-26749.
24. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 1996; 18:10697-107030.
25. Takahashi M, Arita Y, Yamagata K et al. Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin. *Int J Obes* 2000; 24:861-868.
26. Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, et al. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res* 2000; 32:47-50.
27. Ouchi N, Kihara S, Arita T, et al. Novel modulator of endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; 100:2473-2476.

28. Ouchi N, Kihara S, Arita T, et al. Adiponectin, and adipocyte-derived plasma protein, inhibits NF-kb signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000; 102:1296-1301.
29. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the function of macrophages. *Blood* 2000; 96:1723-1732.
30. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: Close Association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *Journal Clin Endocrinol Metab* 2001; 1930-1935.
31. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, Chen CL, Tai TY, Chuang LM. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3815-3819.
32. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y. et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:1595-99.
33. Stefan N, Vozarova B, Funahashi T, Matsuzawa Y, Weyer C, Lindsay RS, Youngren JF, Havel JP, Pratley RE, Bogardus C, Tataranni PA. Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation, and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans. *Diabetes* 2002; 51: 1884-88.
34. National Institutes of Health. The Seventh Report of Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VII). NIH Publication N° 03-5233. EUA, 2003; p2-3.
35. Forbi MAL, Lee H, Igwe D et al. Revision on failed gastric bypass to distal Roux-em-Y gastric bypass: a reievw of 65 cases. *Obes Surg* 2001; 11:190-195.
36. Fulcher GR, Farrer M, Walker M, Rodham D, Clayton B, Alberti KGM. A comparison of measurements of lean body mass derived by bioelectrical impedance, skinfold thickness and total body potassium. A study in obese and non-obese normal subjects. *Scand J Lab Invest* 1991; 51: 245-53.

37. American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Clinical Practice Recommendations 2003: Committee Report. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26(1): S4-S20.
38. Potteiger JA, Jacobsen DJ, Donnelly JE. A comparison of methods for analyzing glucose and insulin areas under the curve following nine months of exercise in overweight adults. *Int J Obes* 2002; 26:87-89.
39. McAuley KA, Williams SM, Mann JJ, et al. Diagnosing insulin resistance in the general population. *Diabetes Care* 2001; 24:460-464.
40. 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; 28:412-419.
41. Sjöström CD, Peltonen M, Wedel H, Sjöström L. Differentiated long-term effects of intentional weight loss on diabetes and hypertension. *Hypertension* 2000; 36: 20-5.
42. Marin, D. Resistência à insulina e função da célula beta: Efeito da perda de peso após bypass gástrico. (Phd-Thesis Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas), 2007.
43. Matsuzawa Y, Funahashi T, Nakamura T. Molecular mechanism of metabolic syndrome X: contribution of adipocytokines adipocyte-derived bioactive Substances. *Ann NY Acad Sci* 1999, 892:146-54.
44. Tomas E, Tsao TS, Saha AK, Murrey HE, Zhang CC, Itani SI, Lodish HF, Ruderman, NB. Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP 30 globular domain: a domain: acetyl- CoA carboxylase inhibition and AMP- activated protein kinase activation. *Proc Natl Acad Sci* 2002; 99: 16309-16313.
45. Yamauchi T, Kamon J, Minokashi Y, Waki H, Uchida S, Yamashita S, Carling D, Kimura S, Nagai R, Kahn BB, Kadowaki T. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP- activated protein kinase. *Nat Med* 2002; 8:1288-1295.

46. Yokota et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and function of the macrophages. *Blood* 2000;96: 1723-1732.
47. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratlex RE. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001; 86(5): 1930-35.
48. Fruebis J et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci* 2001; 98: 2005-2010.
49. Host JJ. On the physiology of GIP and GLP-1. *Horm Metab Res* 2004; 34: 747-54.
50. Vilsboll T, Host JJ. Incretins, insulin secretion and type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2004; 47: 357-66.
51. Greenway SE, Greenway F, Klein S. Effects of obesity surgery on non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Surg* 2002; 137:1109-1177.
52. Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 and the islet β -cell: augmentation of cell proliferation and inhibition of apoptosis. *Endocrinology* 2003; 144:5145-5148.
53. Zander M, Masdbad S, Madsen JL, Host JJ. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycemic control, insulin sensitivity, and β -cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet* 2002; 359:824-830.
54. Drucker DJ. Enhancing incretin action for treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:2929-2940.
55. Cummings DA, Overduin, J, Fosyrt-Schubert K. Gastric bypass for obesity: mechanism of weight loss and diabetes resolution. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6): 2608-2615.

Figures Description

Figure 1: Plasm Glucose levels during OGTT for group **AGM** during periods T1, T2, e T3.

* T1 vs. T3 $p<0,05$; # T2 vs. T3 $p<0,05$; ANOVA for repeated measure. Tukey Test for statistic differences. (T1 = first evaluation, T2 = pre-surgery e T3 = 9th after surgery).

Figure 2: Plasm Glucose levels during OGTT for group **NGT** during periods T1, T2, e T3. *

T1 vs. T3 $p<0,05$; # T2 vs. T3 $p<0,05$; ANOVA for repeated measure. Tukey Test for statistic differences. (T1 = first evaluation, T2 = pre-surgery e T3 = 9th after surgery).

Figure 3: Plasm Insulin levels during OGTT for group **AGM** during periods T1, T2, e T3. *

T1 vs. T3 $p<0,05$; # T2 vs. T3 $p<0,05$; ANOVA for repeated measure. (T1 = first evaluation, T2 = pre-surgery e T3 = 9th after surgery).

Figure 4: Plasm Insulin levels during OGTT for group **NGT** during periods T1, T2, e T3. *

T1 vs. T3 $p<0,05$; # T2 vs. T3 $p<0,05$; ANOVA for repeated measure. (T1 = first evaluation, T2 = pre-surgery e T3 = 9th after surgery).

Figure 5: GLP-1 levels during OGTT for group **AGM** during periods T1, T2, e T3. * T1 vs.

T3 $p<0,05$; # T2 vs. T3 $p<0,05$; ANOVA for repeated measure. (T1 = first evaluation, T2 = pre-surgery e T3 = 9th after surgery).

Figure 6: GLP-1 levels during OGTT for group **NGT** during periods T1, T2, e T3. * T1 vs.

T3 $p<0,05$; # T2 vs. T3 $p<0,05$; ANOVA for repeated measure. (T1 = first evaluation, T2 = pre-surgery e T3 = 9th after surgery).

9.2- TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS INFORMACÃO

Justificativa

Esse estudo tem como objetivo avaliar o efeito do emagrecimento em alguns parâmetros metabólicos e inflamatórios tais como: GLP-1, grelina, adiponectina, citocinas inflamatórias, além da análise da correlação entre estas variáveis, em indivíduos obesos e diabéticos obesos.

Procedimentos

Se você concordar em participar, haverá um registro de seus dados (idade, sexo, pressão, etc.), uma avaliação nutricional que será composta por medidas de peso, altura e avaliação da composição corporal através de Bioimpedância. Será realizado o teste de tolerância a glicose, no qual você receberá 75 g de glicose diluídos $\pm$ 400 ml de água, que deverá ser ingeridos em tempo médio de 2-5 minutos. Será puncionada veia da fossa antecubital. E logo após será realizadas coletas de amostras de sangue aos 0,15, 30, 45, 60, 90 e 120 minutos. Além disso, serão colhidas amostras de 20 ml de sangue nos momentos pré e pós operatório, neste último aos 3,6, e 9 meses após a cirurgia, para quantificação de interleucina-6, fator de necrose tumoral- α , proteína C reativa e adiponectina, grelina e GLP-1. Todos esses procedimentos serão realizados na Unidade Metabólica do HC-UNICAMP.

Riscos

Ao participar da pesquisa, você não estará correndo nenhum risco de vida. Haverá a coleta de sangue que não acarreta risco algum à sua saúde. A coleta será realizada após jejum mínimo de 12 horas, as punções venosas serão conduzidas por pessoas habilitadas. O material utilizado para coleta será totalmente descartável, excluindo a possibilidade de qualquer contaminação. Os exames serão realizados no Laboratório de Unidade Metabólica da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp. Os exames descritos acima são seguros e não trazem risco à saúde.

Benefícios

Você será informado(a) sobre todos os resultados dos exames realizados antes e após o emagrecimento.

Participação e Afastamento

Sua participação é voluntária e você poderá deixar de participar da pesquisa a qualquer momento, sem penalização ou prejuízo à sua saúde.

Sigilo

Os resultados obtidos serão mantidos em sigilo e sua identidade não será divulgada em apresentações ou publicações.

Você receberá tratamento médico e indenização por parte do órgão financiador **caso haja danos que os justifiquem, causados diretamente pela pesquisa.**

Telefones para contato

Se você tiver alguma dúvida, comentário ou reclamação, pode entrar em contato com a equipe de pesquisa:

- Profª. Dra. Elza O. A. M. Berardi e Profª. Dra. Sarah Monte Alegre - Departamento de Clínica Médica -

F: (19) 3289-4107, Disciplina de Medicina Interna F: 3788-7878 e Enfermaria de Clínica Médica: F: 3788- 7175

- Camila Puzzi de Carvalho- Departamento de Clínica Médica - F: (19) 97122441/(19) 37887155

- ou com a **Secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa: F: (19) 3788-8936**

Consentimento:

Eu _____, data nasc.

____/____/____

RG nº _____ residente à _____

estou suficientemente informado e concordo em participar desta pesquisa.

Assinatura do paciente

Data

Eu _____, grau de parentesco

_____, data nasc. ____/____/____, RG nº _____

residente _____ estou suficientemente informado e concordo que meu filho(a) participe desta pesquisa. Recebi uma cópia deste formulário.

Assinatura do responsável

Data

9.3- FICHA PACIENTE

Ficha Paciente	Data: ____/____/____
Nome: _____	
Clínica de origem: _____	Data de nasc: ____/____/____
Endereço residencial: _____	
Telefones: _____	
Residencial: _____	Contato: _____
Comercial: _____	Falar com: _____

Dados antropométricos:		
Peso (kg): _____	Altura (cm): _____	IMC: _____
Cintura (cm): _____	Quadril (cm): _____	
Pescoço (cm): _____	Coxa (cm): _____	
PAS (mmHG): ____/____/____		
PAD (mmHG): ____/____/____		
Freq. Cardíaca (bpm): ____/____/____		

Bioimpedânciometria:	
Água corporal (L): _____	
Gordura corporal (kg): _____	Gordura corporal (%): _____
Massa Magra (kg): _____	Massa Magra (%): _____
Gasto calórico basal (Kcal/dia): _____	

Antecedentes familiares: (alguém da família possui?)			
Diabetes	sim ☐	não ☐	Quem? _____ .
Hipertensão Arterial	sim ☐	não ☐	Quem? _____ .
Cardiopatia Isquêmica	sim ☐	não ☐	Quem? _____ .
Acidente Vascular Cerebral	sim ☐	não ☐	Quem? _____ .
Obesidade	sim ☐	não ☐	Quem? _____ .
Dislipidemia	sim ☐	não ☐	Quem? _____ .
Hiperuricemia ou Gota	sim ☐	não ☐	Quem? _____ .

Você tem alguma doença? _____.

Medicamentos em uso habitual: _____

_____.

Anticoncepcionais: sim não Qual? _____.

Quanto tempo é obeso? _____

Já fez dietas? _____ Quantas vezes? _____

Dietas com medicamentos? _____ Quais? _____

Tabagismo:

Nunca fumou ☐

Fumante recente ☐ Cigarros por dia? _____.

Fumante ☐ Durante: _____ anos.

Parou de fumar ☐ Outros: _____

Etilismo:

Não Ingere ☐

Não ingere mais ☐ Por quanto tempo ingeriu? _____ anos.

Ingere ☐

Cerveja/Chopp: _____ ml por dia, _____ vezes por semana ou _____ vezes por mês

Aguardente/Whiskey: _____ ml por dia, _____ vezes por semana ou _____ vezes por mês

Vodka: _____ ml por dia, _____ vezes por semana ou _____ vezes por mês

Vinho: _____ ml por dia, _____ vezes por semana ou _____ vezes por mês

Cognac/Rum: _____ ml por dia, _____ vezes por semana ou _____ vezes por mês

Licores: _____ ml por dia, _____ vezes por semana ou _____ vezes por mês

Observações:

1 garrafa de cerveja = 600 ml

1 lata de cerveja = 355 ml

1 garrafa de vinho = 750 ml

1 garrafa de aguardente = 700 ou 1000 ml

1 batida = 1 dose de vodka ou aguardente

1 dose de aguardente, whiskey, vodka, cognac, rum, licor = 50 ml

Atividade Física:

Nenhuma ☐

Caminhadas ☐

duração: _____ minutos, _____ vezes por semana.

Prática de esportes:

qual? _____. Duração _____ minutos, _____ vezes por semana

qual? _____. Duração _____ minutos, _____ vezes por semana

Academia:

aeróbico ☐ Duração _____ minutos, _____ vezes por semana

musculação ☐ Duração _____ minutos, _____ vezes por semana

Bioquímica:							
GTTO							
	0	15	30	45	60	90	120
Ghrelina							
Adipo							
Col T							
HDL							
TGL							
Insul							
Pep C							
Glic							
TNF- α							
IL-6							
GLP-1							
ProtC rea							
Soroteca							