

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

JORGE LUIZ DE MATTOS ZEVE

**EFEITOS DA GASTROPLASTIA E *BYPASS*
GASTROINTESTINAL NO TRATAMENTO
DO DIABETES TIPO 2**

**Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do título de
Doutor em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.**

Orientador: Prof. Dr. Carlos Alberto Bezerra Tomaz

Brasília-2012

JORGE LUIZ DE MATTOS ZEVE

**EFEITOS DA GASTROPLASTIA E *BYPASS* GASTRO-INTESTINAL NO
TRATAMENTO DO DIABETES TIPO 2**

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Aprovado em 02 de julho de 2012

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Carlos Alberto Bezerra Tomaz (Presidente)
Universidade de Brasília - UnB

Prof. Dr. Eliana de Cássia Pinheiro (Examinador interno)
Universidade de Brasília - UNB

Prof. Dr. Josemberg Marins Campos (Examinador externo)
Universidade Federal do Pernambuco - UFPE

Prof. Dr. Paulo Afonso Nunes Nassif (Examinador externo)
Faculdade Evangélica do Paraná - FEPAR

Prof. Dr. Valdir Filgueiras Pessoa (Examinador interno)
Universidade de Brasília - UnB

*Dedico este trabalho
a minha família
que sempre me apoiou,
Sempre*

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao estado do Tocantins, meu segundo “ESTADO NATAL”, no qual tive e criei meus filhos; e que facilitou este estudo concedendo uma bolsa pelo Governo do Estado através da Secretaria de Ciência e Tecnologia.

Muito obrigado a Ana minha esposa, meus filhos Christiana e Ricarddo, pelo apoio e paciência nos momentos que deles me afastei para direcionar meu tempo para este trabalho.

Aos membros da equipe multidisciplinar que atende no Serviço de Cirurgia Bariátrica do Gastrocentro, em especial ao Dr. José Augusto Campos que esteve presente em todos os procedimentos cirúrgicos e a Dra Luciana Regina Zeve Sansana, endocrinologista que conduziu com dedicação os cuidados clínicos aos pacientes.

Meus profundos agradecimentos ao Prof. Carlos Alberto Bezerra Tomaz, meu orientador, pelo apoio e incentivo para desenvolvimento do estudo, e que com sua experiência me conduziu no decorrer da pós-graduação.

Obrigado ao colegiado da Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília pelos ensinamentos, e a Universidade, pela oportunidade de ter cursado em tão brilhante e conceituada instituição.

Não poderia de esquecer meus amigos cirurgiões de vários serviços deste país, João Henrique, Paulo, Jurandir, Dr. Osvaldo, Josemberg, e outros membros da Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica, pelos momentos onde pudemos discutir sobre publicações e cirurgia de diabetes.

Meus pais pela dedicação durante toda a vida em possibilitar as melhores condições de estudo para todos os filhos, pelos ensinamentos de

ética e honestidade, não poderia deixar de reforçar o obrigado a minha mãe lara pelo indiscutível profissionalismo na revisão do texto.

A Deus, que permitiu a vida!

Muito obrigado!

“A cultura forma sábios;
a educação, homens”
(Louis Bonald)

RESUMO

O diabetes do tipo 2 (DM2) é caracterizado por hiperglicemia, por uma secreção deficiente de insulina pelas células β do pâncreas e/ou, aumento da resistência periférica à ação hormonal. Cerca de 90% dos diabéticos tipo 2 são obesos ou têm sobrepeso. A evidente melhora clínica observada em cirurgias, como o gastroplastia com *bypass* gastrointestinal em Y de Roux ou derivação gástrica em Y de Roux (DGYR), abriu caminhos para a pesquisa de fatores diversos, que não a perda de peso, como responsáveis pelo retorno à euglicemia e redução de medicações desses pacientes. O controle glicêmico ocorre de forma precoce, precedendo a perda de peso, sugerindo que possa ser um efeito direto da cirurgia. Desta forma, o tratamento cirúrgico surge como uma forma de controle do diabetes com resultados promissores. O objetivo foi avaliar a eficácia e segurança do tratamento cirúrgico do DM2 em obesos com IMC acima de 35 Kg/m². Os pacientes foram divididos em dois grupos: o primeiro grupo foi submetido à DGYR e o segundo a tratamento clínico, visando o controle do diabetes e perda de peso, com avaliação de parâmetros laboratoriais e complicações do diabetes. Realizou-se o estudo inicial, após uma perda de 10% de peso e após um ano. No grupo clínico, 20 indivíduos iniciaram o estudo e somente 11 perderam 10%, sendo incluídos na análise. No grupo cirúrgico, todos os 17 pacientes perderam o peso proposto. Não foi feita a análise com um ano de estudo no grupo clínico, pois somente quatro indivíduos mantiveram o acompanhamento e tiveram reganho de peso. Como resultados foi evidenciado que, com a perda de 10% de peso, 100% dos pacientes do grupo clínico e 11,8% do grupo cirúrgico continuaram com necessidade de medicamento ($p < 0,001$). O tempo para perda de peso de um mês para o grupo cirúrgico foi significativamente menor que de $4,6 \pm 0,3$ meses do grupo clínico ($p < 0,001$). Com perda de peso, ocorreu redução significativa nos dois grupos da glicemia de jejum, do índice HOMA-IR, insulina, HbA1c, hemoglobina e AST; o peptídeo C e ureia diminuíram de forma significativa somente no grupo cirúrgico e não ocorreu variação do hematócrito, albumina,

ALT e creatinina . Com um ano de acompanhamento, o grupo cirúrgico apresentou uma diferença significativa nas variáveis peso, IMC, glicemia, HbA1c, peptídeo C, insulina e o HOMA-IR. O percentual de pacientes com neuropatia (31,3%) foi menor que o número de casos no início do estudo (52,9%) ($p>0,05$). Este trabalho demonstrou que a DGYR é um procedimento seguro, com resultados comprovados no controle do DM2 em obesos com IMC acima de 35 Kg/m², mantendo-se este controle durante o primeiro ano de acompanhamento.

Palavras chave: Obesidade; Cirurgia Bariátrica; Derivação Gástrica em Y de Roux; Diabetes Mellitus tipo 2.

ABSTRACT

The type 2 diabetes (DM2) is characterized by hyperglycemia, by a deficient insulin secretion by pancreatic β cells and / or increased peripheral resistance to the hormonal action. About 90% of type 2 diabetics are obese or overweight. The obvious clinical improvement observed in surgeries such as Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) has opened avenues for research by different factors than weight loss, as responsible for the return to euglycemia and reduction of medications. Glycemic control occurs early, preceding weight loss, suggesting that it could be a surgical direct effect. Thus, surgical treatment appears as a means of control of diabetes with promising results. The objective of this study was to evaluate the efficacy and safety of surgical treatment of T2DM in obese patients with BMI above 35 kg/m². Patients were divided into two groups. The first group underwent RYGB and the second were submitted to clinical treatment, for the control of diabetes and weight loss, assessing laboratory and complications of diabetes. Subjects were examined after a loss of 10% by weight and after one year. In the clinical group, 20 subjects began the study but only 11 lost 10% and, therefore, was included in the analysis. In the surgical group, all 17 patients lost weight proposed. No analysis was performed with a year in the clinical group, as only four individuals kept up and had regained weight. As a result it became evident that, with the loss of 10% of weight, 100% of patients in the clinical group and 11.8% of the surgical group continued need for medication ($p < 0.001$). The time for weight loss, a month for the surgical group, was significantly lower than 4.6 ± 0.3 months in the clinical group ($p < 0.001$). With weight loss, there was significant reduction in both groups fasting glucose, HOMA-IR index, insulin, HbA1c, hemoglobin, AST, urea and C-peptide decreased significantly only in the surgical group and there was no variation in hematocrit, albumin, ALT and creatinine. With a year of monitoring, the surgical group showed a significant difference in the variables weight, BMI, blood glucose, HbA1c, C-peptide, insulin and HOMA-IR. The percentage of patients with neuropathy (31.3%) was lower than the number of cases at baseline (52.9%) ($p > 0.05$). Based on these data we can conclude that RYGB

is a safe procedure, with proven results in control of T2DM in obese patients with BMI above 35 kg/m², maintaining control during the first year of monitoring.

Keywords: Obesity; Bariatric Surgery; Gastric Bypass; Diabetes Mellitus type 2.

LISTAS DE FIGURAS

Figura 01	Duodenal switch	25
Figura 02	<i>Bypass</i> duodeno-jejunal	26
Figura 03	Gastroplastia com <i>bypass</i> gastrointestinal (DGYR)	27
Figura 04	Derivação biliopancreática (Scopinaro)	27
Figura 05	Banda gástrica ajustável	29
Figura 06	Gastrectomia vertical	33
Figura 07	Gastrectomia vertical e interposição ileal	35
Figura 08	Gastroplastia com <i>bypass</i> gastrointestinal - Técnica de Capella (DGYR)	43
Figura 09	Distribuição de frequências da variável “Uso de DO” em cada grupo após a perda de 10% do peso	51
Figura 10	Média \pm erro padrão do tempo necessário para redução de 10% do peso em cada grupo	52
Figura 11	Média \pm erro padrão do peso corporal dos participantes incluídos em cada grupo no momento de inclusão no estudo e após perda de 10% do peso corporal de início	53
Figura 12	Média \pm erro padrão da glicemia no início e após perda de 10% do peso inicial nos grupos Clínico e Cirúrgico	54
Figura 13	Média \pm erro padrão da concentração plasmática de Peptídeo C no início e após perda de 10% do peso inicial nos grupos Clínico e Cirúrgico..	55
Figura 14	Média \pm erro padrão da concentração plasmática de Hemoglobina glicosilada no início e após perda de 10% do peso inicial nos grupos Clínico e Cirúrgico	56
Figura 15	Média \pm erro padrão das variáveis concentração plasmática de Insulina e HOMA-IR no início e após perda de 10% do peso inicial nos grupos Clínico e Cirúrgico	57

Figura 16 Média \pm erro padrão das variáveis hematócrito e hemoglobina no início e após perda de 10% do peso inicial nos grupos Clínico e Cirúrgico .. 58

Figura 17 Média \pm erro padrão das concentrações plasmáticas de enzimas hepáticas no início e após perda de 10% do peso inicial nos grupos Clínico e Cirúrgico 59

Figura 18 Média \pm erro padrão das concentrações plasmáticas de ureia e creatinina no início e após perda de 10% do peso inicial nos grupos Clínico e Cirúrgico 60

LISTAS DE TABELAS

Quadro 1 Critérios diagnósticos propostos pela Associação Americana de Diabetes.....	39
Tabela 1 Composição da amostra no momento de ingresso-sexo.....	48
Tabela 2 Composição da amostra no momento de ingresso-idade	48
Tabela 3 Composição da amostra no momento de ingresso- uso de insulina	49
Tabela 4 Composição da amostra no momento de ingresso- complicações	49
Tabela 5 Média \pm erro padrão das variáveis Tempo de evolução do diabetes e Tempo de uso de insulina no momento de ingresso no estudo	50
Tabela 6 Tabela de contingência para as variáveis Grupo e Uso de Do após perda de 10% do peso inicial	50
Tabela 7 Resultados dos exames laboratoriais em cada grupo do estudo. .	62

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Diabetes mellitus do tipo 2 (DM2)

Associação Americana de Diabetes (ADA)

Diabetes mellitus do tipo 1 (DM1)

Índice de massa corporal (IMC)

infarto agudo do miocárdio (IAM)

Acidente vascular cerebral (AVC)

Sistema único de saúde (SUS)

Gastroplastia com *bypass* gastrointestinal ou derivação gástrica em Y de Roux (DGYR)

Derivações biliopancreáticas (BPD)

Bypass duodeno-jejunal (DJB)

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1)

Banda gástrica ajustável por laparoscopia (LGBA)

Índice homeostático (HOMA)

Hemoglobina glicosilada (HbA1c)

Polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP)

International Diabetes Federation (IDF)

Teste de tolerância à glicose (TTG)

Conselho Federal de Medicina (CFM)

Diabetostáticos orais (DO)

Aspartato aminotransferase (AST)

Alanina aminotransferase (ALT)

Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA)

Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT)

Action in Diabetes and Vascular Diseases: Preterax and diamicrom modified release controlled evaluation (ADVANCE)

Action to control cardiovascular risk in diabetes (ACCORD)

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)

Diabetes Surgery Summit (DSS)

Associação Europeia de Estudo do Diabetes (EASD)

Comparasion of surgery vs. medicines for Indian diabetes (COSMID)

Retinopatia diabética não proliferativa (RDNP)

Retinopatia diabética proliferativa (RDP)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	20
1.1 OBESIDADE E DIABETES.....	21
1.2 TRATAMENTO CIRÚRGICO DO DIABETES	23
2 OBJETIVOS.....	37
2.1 OBJETIVO GERAL.....	37
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	37
3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	38
3.1 APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	38
3.2 SUJEITOS	38
3.2.1 Seleção.....	38
3.2.2 Tipo de Estudo.....	39
3.2.3 Critérios de Inclusão	39
3.2.4 Critérios de exclusão	40
3.3 PROCEDIMENTOS	41
3.3.1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	41
3.3.1.1 Esclarecimento verbal	41
3.3.1.2 Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido	41
3.3.2 Tempo de Estudo	42
3.3.3 Grupo A	42
3.3.3.1 Avaliação pré-operatória.....	42

3.3.3.2 Procedimento cirúrgico	42
3.3.3.3 Pós-operatório imediato	43
3.3.3.4 Seguimento Tardio	43
3.3.3.5 Comparação com o grupo B.....	44
3.3.3.6 Reavaliação das complicações do Diabetes	44
3.3.3.7 Equipamentos necessários	44
3.3.4 Grupo B	44
3.3.4.1 Avaliação pré-tratamento.....	44
3.3.4.2 Tratamento clínico	45
3.3.4.3 Comparação com o grupo A	45
3.3.5 Parâmetros de estudo	46
3.3.5.1 Exames laboratoriais	46
3.3.5.2 Análise da função renal	46
3.3.5.3 Avaliação oftalmológica	46
3.3.5.4 Avaliação neurológica.....	46
3.4 ANÁLISE DE RESULTADOS	46
4 RESULTADOS	48
4.1 DESCRIÇÃO DA AMOSTRA	48
4.2 VARIÁVEIS DE DESFECHO ENTRE OS DOIS GRUPOS	50
4.2.1 Uso de medicação após perda de 10% do peso inicial.....	50
4.2.2 Peso.....	51
4.2.3 Glicemia	53
4.2.4 Peptídeo C.....	54
4.2.5 Hemoglobina glicosada	55
4.2.6 Insulina e HOMA-IR.....	56

4.2.7 Avaliação do hematócrito e hemoglobina.....	57
4.2.8 Avaliação da função hepática.....	58
4.2.9 Ureia e creatinina.....	59
4.3 RESULTADOS APÓS 1 ANO – GRUPO CIRÚRGICO.....	60
4.3.1 Neuropatia.....	63
4.4 REMISSÃO DO DIABETES.....	63
5 DISCUSSÃO.....	65
5.1 INÍCIO DO ESTUDO.....	65
5.2 ANÁLISE DOS DOIS GRUPOS APÓS PERDA DE 10% DE PESO....	67
5.3 RESULTADOS DO GRUPO SUBMETIDO A RYGB.....	72
5.4 PAPEL DA RESISTÊNCIA À INSULINA.....	75
5.5 REMISSÃO DO DIABETES.....	77
5.6 DIMINUIÇÃO DO RISCO DE COMPLICAÇÕES.....	80
5.7 PÓS-OPERATÓRIO.....	84
5.8 INCRETINAS.....	85
5.9 CIRURGIA PARA DIABETES-QUANDO?.....	87
5.9.1 Pacientes com DM2 podem ser operados independentemente do seu IMC ?.....	90
5.10 LIMITAÇÕES PARA INDICAR CIRURGIA PARA TODOS OS DIABÉTICOS TIPO 2.....	92
5.11 PERSPECTIVAS.....	93
6 CONCLUSÕES.....	95

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 97

ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA 107

ANEXO B – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA 108

1 INTRODUÇÃO

O diabetes do tipo 2 (DM2) é uma doença metabólica com etiologias diversas, caracterizado por hiperglicemia, por uma secreção deficiente de insulina pelas células β do pâncreas e ou, aumento da resistência periférica à ação desta. A ocorrência de hiperglicemia crônica do diabetes frequentemente está associada com dano, disfunção e insuficiência de vários órgãos. A progressão da doença é a causa mais comum de cegueira, amputações e insuficiência renal em adultos no ocidente, e, como fator de risco coronariano independente, aumenta a incidência de infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular cerebral (AVC) (01).

A prevalência da doença tem tido um crescimento em grandes proporções. Estima-se que, aproximadamente 150 milhões de pessoas no mundo sofram de DM2, com aumento previsto para aproximadamente 300 milhões em 2025, com o surgimento de 1 caso novo a cada 5 segundos. Esta epidemia é observada tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento e deve-se à maior longevidade das pessoas, associada a hábitos inadequados, como consumo de gorduras saturadas, sedentarismo e maior obesidade (02, 03).

No Brasil, o oitavo país com maior número de casos, essa doença afetava 4,5 milhões de brasileiros no ano de 2000, com perspectiva do dobro deste número até 2030, segundo informações da Organização Mundial de Saúde (04, 05).

O diabetes é classificado em tipo 1 e tipo 2, classificação proposta pela Associação Americana de Diabetes (ADA) e baseia-se na etiologia da doença (05).

No diabetes do tipo 1 (DM1) é caracterizado por uma deficiência na produção de insulina, decorrente em geral da destruição autoimune das células β . Ocorre uma hiperglicemia permanente quando 90% das ilhotas estão improdutivas. A doença tem uma relação com susceptibilidade genética, e apresenta uma incidência mundial entre 10 a 20%. Predomina em crianças e adolescentes, sendo que cerca de 80% dos casos, surgem antes

dos 18 anos. Geralmente os pacientes têm índice de massa corporal (IMC) normal, porém a presença de obesidade não exclui o diagnóstico.

Entre 80 e 90% dos casos de diabetes são do tipo 2, que surge habitualmente após os 40 anos de idade e a maioria dos pacientes é obesa. Contudo, pode acometer adultos mais jovens, mesmo crianças e adolescentes, e também indivíduos magros. Aproximadamente 80% a 90% dos pacientes com DM2 têm também a síndrome metabólica, caracterizada por um aglomerado de fatores (dislipidemia, obesidade abdominal, resistência insulínica, tolerância alterada à glicose e hipertensão) implicando em risco cardiovascular elevado (06, 07).

Como uma significativa proporção de diabéticos tipo 2 é formada por assintomáticos ou oligossintomáticos, o diagnóstico da doença em geral é tardio, após quatro a sete anos do início da doença. Esta é a explicação para o fato das complicações micro e macrovasculares já estarem presentes quando da detecção da hiperglicemia. Os diabéticos apresentam em comparação aos não diabéticos, uma mortalidade de duas a três vezes maior que a população geral; têm uma elevada morbidade, cegueira, insuficiência renal, amputações não traumáticas dos membros inferiores, e doenças cardiovasculares. Essa evolução do diabetes poderia ser controlada ou parcialmente evitada pelo diagnóstico e tratamento precoces da doença e suas complicações (08).

Medidas comportamentais e dietéticas, bem como o tratamento medicamentoso, são algumas ferramentas empregadas atualmente na tentativa de prevenção e controle do DM2.

1.1 OBESIDADE E DIABETES

A associação entre obesidade e diabetes é bem definida. Estudos recentes (06, 07) mostram que o grau de obesidade está muito associado com a incidência desta patologia. Cerca de 90% dos diabéticos tipo 2 são obesos ou têm sobrepeso. O DM2 se caracteriza por três anormalidades: resistência à insulina, aumento da produção hepática de glicose e insuficiência pancreática na produção de insulina (09). Nos Estados Unidos, a

terceira pesquisa do *National Health and Nutrition Examination* demonstrou que a incidência de diabetes em homens de 25 a 54 anos, com índice de massa corpórea (IMC: peso em quilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros) entre 30 a 34,9 kg/m² é 10,1 vezes maior (10).

A prevalência da obesidade está crescendo no Brasil, principalmente na população com baixo nível socioeconômico (11). Definida como IMC maior ou igual a 30 Kg/m², a obesidade está associada a um aumento de risco para outras doenças, particularmente a doença cardiovascular, resistência à insulina, DM2, dislipidemia, apneia do sono, problemas ortopédicos, pneumopatias e distúrbios psicológicos. Segundo dados da Organização Mundial de Saúde, na maior parte da América Latina, a obesidade é o segundo maior fator de risco para aumento da morbi-mortalidade das doenças acima citadas (12). Como a perda de peso contribui sobremaneira para o sucesso da terapêutica em diabéticos, o combate à obesidade ganha cada vez mais importância.

As primeiras cirurgias bariátricas, as quais iniciaram-se na década de 50 eram dissabsortivas, diminuindo o tamanho do intestino delgado de 6-7 metros para 45 cm de extensão, cursavam com diarreia e má absorção e resultavam em uma perda ponderal alta (14).

O Brasil, que só fica atrás dos Estados Unidos no número de cirurgias, teve o procedimento regulamentado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) em 1999, seguindo diretrizes internacionais. Entre 1999 e 2006, foram realizadas no Brasil mais de 10 mil cirurgias bariátricas pelo SUS; apesar de o número anual de cirurgias vir crescendo, até hoje atendeu somente 0,29% do número estimado de obesos mórbidos no país (15).

Pacientes com obesidade grave, ou seja, IMC maior ou igual a 40 Kg/m², têm ainda maior risco de apresentar as comorbidades acima descritas (13). Para estes indivíduos, bem como para aqueles com IMC igual ou maior que 35 Kg/m² e que já apresentam doenças associadas, a cirurgia bariátrica demonstra a eficácia desses procedimentos na melhora das doenças, incluindo o DM2 (14).

1.2 TRATAMENTO CIRÚRGICO DO DIABETES

A evidente melhora clínica dos diabéticos tipo 2 observada em cirurgias, como o gastroplastia com *bypass* gastrointestinal ou também chamada Derivação gástrica em Y de Roux (DGYR) e as derivações biliopancreáticas (BPD), abriu caminhos para a pesquisa de fatores diversos, que não a perda de peso, como responsáveis pelo retorno à euglicemia e redução de medicações em 80 a 100% desses pacientes. Estudos demonstram a ação de peptídeos intestinais, agindo periférica e centralmente, no controle da glicemia e na regulação da ingestão alimentar (16).

O DGYR e BPD incluem, dentre outros elementos, a exclusão duodenal e da parte inicial do jejuno. Como vários peptídeos liberados nessas porções do intestino estão envolvidos na coordenação do funcionamento das células beta, tanto no estado fisiológico normal quanto diabético, mudanças no eixo enteroinsular poderiam explicar o efeito antidiabético dessas cirurgias (17).

O controle do diabetes não seria uma resposta secundária ao tratamento da obesidade, mas à exclusão duodenojejunal. Este fato é ratificado por diversos estudos, que demonstram a melhora do diabetes poucos dias após o tratamento cirúrgico nos obesos e, também, a resolução do diabetes em pacientes não obesos submetidos ao *bypass* duodeno-jejunal (DJB), sem associação com cirurgia gástrica restritiva (18).

A hipótese de que o efeito do DGYR e BPD sobre o diabetes é mediada pela mudança no padrão de secreção dos hormônios gastrointestinais é apontada por diversas evidências. Observa-se o aumento do enteroglucagon e da resposta do peptídeo gastroinibitório à glicose oral, elevação dos níveis do fator de crescimento semelhante à insulina do tipo 1 (IGF-1), e redução da leptina plasmática em paciente obesos diabéticos ou não, antes da efetiva perda de peso. Outro dado observado foi o elevado nível de peptídeo plasmático semelhante ao glucagon do tipo 1 (GLP-1) após o DJB, acreditando-se que isso responderia pela mecanismo de controle do diabetes após as cirurgias bariátricas. Duas teorias foram propostas para explicar o efeito benéfico do DJB (bem como DGYR e BPD) no diabetes tipo

2. Uma delas afirma que o controle do diabetes seria o resultado da descarga dos nutrientes do quimo diretamente no intestino distal, aumentando um sinal fisiológico que melhoraria o metabolismo glicêmico, sendo o GLP-1 o potencial candidato a mediador desse processo. Esta incretina é secretada pelas células L do intestino distal em resposta aos nutrientes intestinais. Ele estimula a secreção de insulina e a proliferação, bem como o efeito antiapoptótico, das células beta. A segunda hipótese baseia-se na exclusão do duodeno e do jejuno proximal do trânsito alimentar, possivelmente evitando a secreção de um sinal específico que promove a resistência insulínica e o diabetes tipo 2. Esta segunda teoria foi devidamente comprovada em estudos experimentais e, posteriormente, em humanos (16,19, 20).

Por outro lado para explicar a melhora do DM2 após a cirurgia bariátrica, foi proposto que a redução da glicemia estaria relacionada à perda de peso e à dieta restrita dos pacientes após a cirurgia. Este raciocínio logo caiu em descrédito, com os trabalhos de Rubino et al. e Scopinaro (20,21), demonstrando que a melhora do diabetes costuma ocorrer logo na primeira semana após a cirurgia e que os pacientes, que são submetidos à derivação biliopancreática à Scopinaro ou à Duodenal *Switch*, (Figura 1) são os que apresentam os maiores índices de melhora, embora estejam com dieta normal, inclusive para carboidratos, vinte a trinta dias após a cirurgia. Assim a normalização da glicemia acontece em uma fase precoce do período pós-operatório, antes mesmo que haja perda de peso significativa para explicar tal melhora (22). Este dado sugere que a alteração anatômica e funcional provocadas pela cirurgia são os fatores que mais contribuem para a melhora e, na maior parte dos casos, normalização dos parâmetros relacionados à síndrome metabólica. Duas hipóteses são levantadas, a de que a redução da ingestão calórica, imediatamente após a cirurgia, poderia ser responsável por esta melhora e a segunda, advoga que a exclusão de parte do trato gastrointestinal, que tem importante atividade endócrina, seria o mecanismo responsável pela normalização rápida da glicemia (23).



Figura 1. Duodenal switch (http://www.sbcbm.org.br/pacientes_duvidas_frequentes.php)

Pories et al.(24) submeteram a tratamento cirúrgico, através de DGYR desde 1980, 515 pacientes obesos mórbidos; destes 288 (55,95%) eram diabéticos ou tinham intolerância à glicose. Os pacientes foram avaliados no pré-operatório, semanalmente no primeiro mês, e mensalmente até o sexto mês de pós-operatório. Foram realizadas biópsia do fígado, tecido muscular, omento e pâncreas para avaliar a resistência à insulina. Depois da operação, somente 30 (5.8%) dos pacientes permaneceram diabéticos. Os pacientes que tiveram falência no tratamento tinham diabetes com maior tempo de doença. A cirurgia também corrigiu os níveis de glicemia de jejum e hemoglobina glicosilada em 52 pacientes obesos severos não insulino dependentes.

A meta-análise feita por Buchwald et al.(25), mostra 2738 citações, com a experiência em 22094 pacientes, entre 1990- 2002. Observa-se uma completa resolução do diabetes em 83,6% dos pacientes submetidos a DGYR, e 97,9% após BPD. As técnicas puramente restritivas são as que têm menor prevalência de resolução (71,6% para gastroplastia e 47,9% para banda gástrica).

Com os estudos experimentais e clínicos evidenciando a melhora do diabetes através do desvio alimentar do trânsito duodenal, Rubino e Gagner (26) estudaram o *bypass* duodenojejunal (DJB) simples (Figura 2), sem septação gástrica, como forte potencial de cura cirúrgica do diabetes. Este procedimento foi realizado clinicamente por Cohen et al. (27), com verificação de euglicemia e redução da hemoglobina glicosilada para níveis normais, já verificado antes mesmo da alta hospitalar em alguns casos.

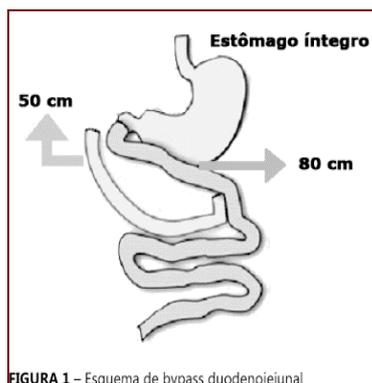


FIGURA 1 – Esquema de bypass duodenojejunal

Figura 2. Bypass duodeno-jejunal (Cohen et al. ABCD, arq. bras. cir. dig. 2010; 23(1): 40-45)

O Diabetes Surgery Summit (DSS), realizado em abril de 2007 em Roma, definiu os critérios para emprego dessa forma de tratamento no DM2. Os pacientes obesos ($IMC \geq 30$ Kg/m²) e portadores de DM2 são candidatos ao tratamento cirúrgico com realização do *bypass* duodenojejunal associado ou não a procedimento gástrico restritivo. Aprovou-se em consenso, o emprego do DGYR como técnica de escolha, sendo o DJB uma possibilidade alternativa de tratamento cirúrgico (28).

Os principais mecanismos que explicam a perda de peso após a cirurgia bariátrica estão relacionados à restrição gástrica e à má absorção intestinal. As diversas técnicas utilizadas se diferenciam principalmente quanto ao volume residual do estômago e grau de má absorção produzido e relacionado ao segmento de intestino isolado (29).

Capella et al.(30) descreveram um dos procedimentos mais utilizados para tratamento da obesidade atualmente que é a DGYR, a qual associa a redução do estômago, a uma bolsa de 30 a 50ml de capacidade com desvio intestinal com alça biliopancreática de 60 a 80cm e alça alimentar de 80 a 100cm. Assim, o volume gástrico é reduzido através da criação de uma pequena bolsa junto à curvatura menor do estômago e o alimento é redirecionado para o jejuno medial ou distal. Desta maneira, a maior parte do estômago, o duodeno e o jejuno proximal deixam de fazer parte do circuito de passagem do alimento, com uma redução no comprimento do trajeto de alça comum ao alimento e ao suco biliopancreático, para cerca de 450 cm (Figura 3).

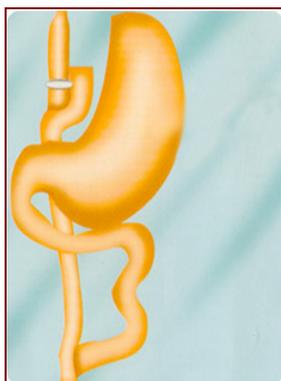


Figura 3. Gastroplastia com *bypass* gastrointestinal (DGYR) (http://www.sbcbm.org.br/pacientes_duvidas_frequentes.php)

Scopinaro et al.(31), desenvolveram outra técnica muito utilizada, porém com componente disabsortivo, é a BPD, que tem como principal característica desviar as secreções biliopancreáticas para o íleo terminal, ficando assim a absorção de nutrientes limitada a essa porção intestinal, de cerca de 50 cm. Diferente da técnica descrita anteriormente, o volume gástrico final é maior com cerca de 400ml. A derivação biliopancreática leva a uma perda de peso significativamente maior quando comparada à DGYR, porém pode causar complicações como desnutrição proteica, hipocalcemia, desmineralização óssea, diarreia, úlcera gástrica, deficiência de ferro, vitamina B12 e vitaminas lipossolúveis. Por estes motivos, tem sido reservada para os super obesos (IMC > 50 Kg/m²) (Figura 4).

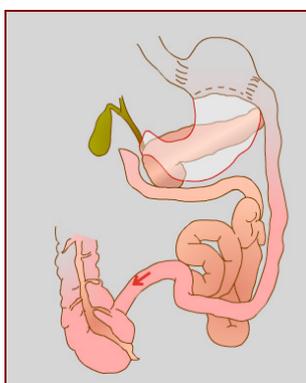


Figura 4. Derivação biliopancreática (Scopinaro) (<http://www.ifso.com/index.aspx?id=bpd>)

Muscelli et al.(32) demonstraram recentemente que grandes perdas de peso levam a um ganho diferente com relação a sensibilidade à insulina, dependendo do tipo de cirurgia realizada: DGYR versus BPD. Apesar de ter ocorrido uma perda de peso semelhante nos dois grupos, os pacientes submetidos à BPD atingiram níveis de sensibilidade à insulina duas vezes maior em relação aos pacientes submetidos à DGYR, sendo inclusive maior que os controles magros.

Pinkney et al.(33) realizaram um estudo onde a DGYR foi realizada em 165 pacientes com DM2 e 165 com intolerância à glicose. Após um acompanhamento de seis a sete anos, 83% dos diabéticos e 99% do grupo de intolerância estavam euglicêmicos. Conclui-se que os benefícios são evidentes poucos dias após a cirurgia, quando se observa um declínio de 50% da insulina plasmática no 6º dia de pós-operatório; sendo assim a cirurgia pode ser o mais apropriado tratamento para pacientes selecionados com diabetes intratável e obesidade severa.

Outra técnica cirúrgica é a colocação de uma banda gástrica ajustável por laparoscopia (LGBA) (Figura 5), a qual foi analisada no estudo de Carroll et al.(34), onde 34 pacientes obesos foram submetidos a tratamento cirúrgico e foram utilizados 17 controles com peso normal, para avaliação da perda do tecido adiposo e da resistência à insulina. Para isso, os autores dosaram a glicose, insulina, hemoglobina glicosilada, lipidograma e proteína C reativa (PCR) A resistência à insulina foi quantificada pelo modelo de avaliação de índice homeostático (HOMA) e o tecido adiposo visceral por métodos tomográficos de imagem. Os autores concluíram que, seis meses após o procedimento cirúrgico, ocorreu significativa melhora dos marcadores de risco cardiovascular e metabólicos Contudo a redução do tecido adiposo não foi associada à melhora da resistência à insulina.

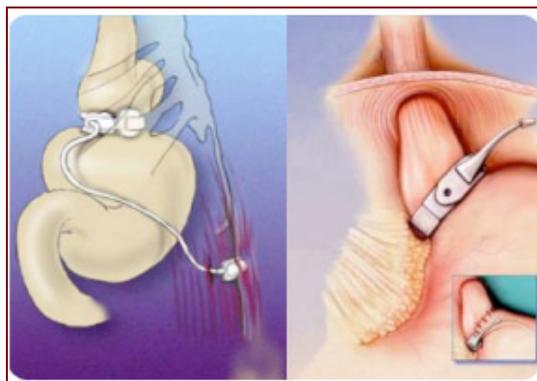


Figura 5. Banda gástrica ajustável.
(http://www.sbcbm.org.br/pacientes_duvidas_frequentes.php)

Bowne et al.(35) compararam a LGBA em pacientes superobesos à DGYR em um estudo prospectivo de pacientes submetidos à cirurgia para obesidade entre fevereiro de 2001 e junho de 2004, incluindo pacientes superobesos (IMC maior que 50). De um total de 106 pacientes operados, 60 (57%) e 46 (43%) foram submetidos respectivamente a LGBA e DGYR. Pacientes superobesos têm uma maior incidência de comorbidades, incluindo hipertensão arterial, diabetes mellitus, disfunção pulmonar, apneia do sono, artrite degenerativa, predispondo o paciente a um maior risco cirúrgico. O acompanhamento médio foi 16,2 meses. Pacientes submetidos à DGYR tiveram uma maior resolução da diabetes mellitus ($p < 0,05$ e apneia do sono ($p < 0,01$) quando comparado à LGBA.

Os procedimentos descritos (DGYR e BPD) incluem o desvio do duodeno e parte do jejuno. Vários peptídeos são liberados nesta parte do trato digestório com função de regulação das células beta pancreáticas, produtoras de insulina, nos estados fisiológicos e no diabetes. Mudanças induzidas pela cirurgia no eixo enteroinsular podem explicar o efeito anti-diabetogênico das cirurgias. Assim, a melhora do diabetes não seria um efeito do tratamento da obesidade, e sim, um efeito direto na exclusão duodeno-jejunal, podendo este efeito ser alcançado em indivíduos sem obesidade. Para testar esta hipótese, Rubino e Marescaux (16) estudaram o efeito do *bypass* duodenojejunal em camundongos Goto-Kakizaki (GK), o modelo mais usado para o estudo do diabetes em animais sem obesidade. A cirurgia manteve intato o volume do estômago, com manutenção da ingestão calórica e manutenção do peso dos animais. O resultado deste estudo foi a

melhora rápida e intensa do diabetes, independente de modificações dietéticas e no peso dos animais. Os autores concluem que este procedimento deva ser implementado em humanos com diabetes para reverter a doença, sem causar os potenciais danos nutricionais comuns aos procedimentos bariátricos usuais, como deficiência de vitaminas e anemia ferropriva.

Schauer et al.(36) estudaram pacientes DM2 obesos com índice de massa corporal acima de 35 Kg/m², operados de julho de 1997 a maio de 2002. Os pacientes foram estratificados pelo tempo de diagnóstico e severidade e preparados para cirurgia de acordo com o protocolo do serviço. A técnica utilizada foi a DGYR com pequenas variações do início ao final da casuística. A avaliação do controle do diabetes foi realizada com os marcadores bioquímicos, estimativa da glicemia com oito horas de jejum e dosagem da hemoglobina glicosilada (HbA1c), além da avaliação da necessidade de uso de medicações. O diabetes foi considerado curado quando a dosagem de glicemia de jejum estava abaixo de 110mg/DL, normalização do HbA1c, e não requisição medicação no pós-operatório. Durante cinco anos, 1160 pacientes foram operados, sendo que 240 (21%) tinham intolerância à glicose ou DM2. Seguimento foi possível em 191 pacientes (80%). Após a cirurgia, houve redução do IMC de 50.1 kg/m² para 34 kg/m² de média, sendo a perda média do excesso de peso de 60%, a redução da glicemia de jejum e da hemoglobina glicosilada foi de 83%. Também ocorreu uma significativa redução do uso de diabetostáticos orais de 80% e da insulina em 79%. Pacientes com menor tempo de doença (menos que 5 anos), e com grande perda de peso mostraram uma completa resolução do diabetes.

Desta forma, o efeito de melhora do DM2 ligado à cirurgia bariátrica, antes associado a um simples mecanismo de redução do peso e dieta alimentar, tem se mostrado um sistema complexo, porém extremamente eficaz, intimamente relacionado ao eixo enteroinsular de produção hormonal no estômago e intestino delgado.

Vetter et al.(37) em estudo de revisão sobre a ligação entre o intestino e o pâncreas, chamado de eixo enteroinsular; referiram que foi

citado pela primeira vez em 1902, quando Bayliss e Starling identificaram um composto, que chamaram de secretina da mucosa intestinal; esta tinha ação via corrente sanguínea estimulando a secreção pancreática, de tal maneira que a presença de uma falha neste eixo enteroinsular desencadearia o diabetes. Sessenta e cinco anos mais tarde, Perley e Kipnis demonstraram que os alimentos ingeridos estimulam mais a liberação de insulina do que a solução de glicose parenteral. Em 1979, Creutzfeldt definiu como incretinas os hormônios gastrointestinais que estimulam a liberação de insulina.

São vários os hormônios (incretinas) que se tem evidência de participação no eixo enteroinsular, dentre eles são estudados a participação do glucagon-like peptídeo (GLP-1), o polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP), o peptídeo YY (PYY) e a grelina..

Holst (38) e Vahl et al.(39) estudaram o GLP-1, que é um produto do gene do pré-pró-glucagon, expresso no sistema nervoso central e nas células L do intestino delgado. O hormônio é rapidamente secretado após alimentação, de maneira proporcional à ingestão calórica. O GLP-1 é principalmente secretado na forma GLP-1 (7-36) NH₂, enquanto o restante é secretado como GLP-1 (7-37) NH₂. Ambos são bioativos e interagem com receptores específicos nas células β pancreáticas, trato gastrointestinal e sistema nervoso central. O GLP-1 circulante é rapidamente clivado pela enzima dipeptil-peptidase IV (DPP IV) em GLP-1 (9-36) NH₂, supostamente inativo e cujo clearance é mais demorado que a degradação do GLP-1 (7-36)NH₂, sendo, portanto a forma mais presente no plasma no estado pós-prandial.

Rask et al.(40) e Wynne et al.(41) avaliaram que o GLP-1 tem efeito sacietógeno e possivelmente influencia o peso corpóreo a longo prazo. Evidências sugerem que a secreção e a resposta ao estímulo alimentar de GLP-1 estão reduzidas em obesos e que a perda de peso normaliza estes níveis. Além do papel no controle da fome induzindo a saciedade, o GLP-1 também aumenta a secreção de insulina (glicose e dose-dependente), por estimular a expressão do gene da insulina e por potencializar todos os passos da biossíntese. Há ainda redução da motilidade gástrica e

esvaziamento, da secreção ácida do estômago e da secreção de glucagon.

Fetner et al.(42) citam que em modelos animais o GLP-1 aumenta a população de células β através da regulação da gênese, proliferação e apoptose. Pela ação da adenilato ciclase, o GLP-1 atua em ilhotas pancreáticas para aumentar a secreção de insulina. O aumento subsequente dos níveis de insulina dentro das ilhotas inibe a secreção de glucagon, possivelmente através da ativação direta do GLP-1 em receptores específicos. Finalmente, o GLP-1 aumenta glicogênese em hepatócitos e músculo esquelético e aumenta a lipogênese em adipócitos, o que pode melhorar a sensibilidade à insulina.

O GIP é sintetizado e secretado no duodeno e jejuno proximal pelas Celulas K, principalmente em resposta à glicose e à gordura. Estimula a síntese e secreção de insulina. Rubino e Marescaux (16) observaram que houve redução do GIP após a realização da cirurgia bariátrica no grupo de diabéticos, mas não no grupo de obesos não diabéticos.

Vilsboll et al.(43) sugerem que o GIP aumente a captação de nutrientes e acúmulo de triglicérides no tecido adiposo e que este possa predispor ao desenvolvimento da obesidade. Especula-se também que haja um estado de “resistência ao GIP” em pacientes diabéticos, devido à diminuição na expressão do receptor de GIP (GIPR).

Rask et al.(40) observaram falha na resposta do GIP ligado ao grau de resistência à insulina, frente ao estímulo de uma refeição mista. Ela age sobre as células do pâncreas para aumentar a secreção de insulina através dos mesmos mecanismos como GLP-1, embora seja menos potente, e também estimula a lipoproteína lipase. Dependente da glicose não afeta o esvaziamento gástrico ou saciedade (44).

O PYY é uma incretina homóloga ao GLP-1 que é produzida nas células L do tubo digestório em toda sua extensão. É um polipeptídeo colocalizado com GLP-1 nas células endócrinas. Sua produção é estimulada pelos nutrientes intraluminais e ele modula e inibe várias funções do trato gastrointestinal, inclusive a pancreática, especialmente a insulina.

O PYY está presente em duas formas moleculares: PYY 1-36 e PYY 3-

36 (produto de clivagem). Aumenta a saciedade e retarda o esvaziamento gástrico através de subtipos do receptor Y-neuropeptídeo no sistema nervoso central e periférico. A presença sistêmica do PYY 3-36 aumenta a saciedade e reduz a ingestão alimentar em seres humanos (45).

Rask et al.(40) referiram que o PYY é uma incretina que pode ter um papel primário na supressão do apetite e diminuição do peso observados após algumas operações bariátricas, especialmente as que fazem um Y de Roux com o intestino.

A grelina é secretada principalmente pelo fundo gástrico e do intestino delgado proximal e age no hipotálamo para regular o apetite . Cummings et al (46) estabeleceram a relação que a grelina ligada ao seu receptor nas células pancreáticas inibe a secreção de insulina por um mecanismo parácrino. Níveis sistêmicos da grelina aumentam antes de uma refeição e diminuem depois disso. A grelina estimula o apetite, a ingestão de alimentos, o gasto de energia e suprime o catabolismo de gordura, provavelmente por um mecanismo no sistema nervoso central. Os níveis séricos de grelina são inversamente proporcionais ao peso corporal. A perda de peso por qualquer meio aumenta os níveis de grelina, o que sugere que a grelina afeta a regulação a longo prazo do peso corporal. A gastrectomia vertical (gastrectomia tipo *sleeve*) onde o cirurgião retira 80% do estômago, permanecendo um reservatório vertical tem ação na redução de grelina (Figura 6).

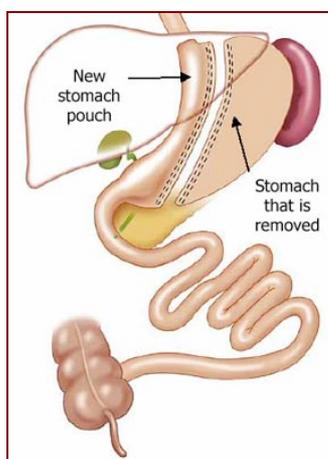


Figura 6. Gastrectomia vertical. (<http://www.ifso.com/index.aspx?id=SleeveGastrectomy1>)

A cirurgia interfere neste mecanismo enteroinsular influenciando positivamente a produção dos hormônios que, de alguma forma, atuam diretamente nas células β pancreáticas favorecendo a produção de insulina. O diabetes diminui este efeito incretínico através de mecanismos não totalmente compreendidos. Dois efeitos são bem definidos, a diminuição da secreção de insulina em resposta ao GIP e a diminuição do GLP-1. Possíveis explicações para a diminuição da atividade insulinogênica incluem defeito na expressão dos receptores. Estudos dos níveis de GIP em pacientes diabéticos têm sido inconsistentes, alguns autores identificam níveis normais, outros observam níveis de jejum e pós-prandiais elevados (47, 48). O mecanismo de secreção diminuída de GLP-1 não é totalmente conhecido, ocorrendo diminuição dos níveis na obesidade e redução ainda maior nos diabéticos, porém os tecidos alvo respondem normalmente, quando os níveis são restaurados e administrados por via venosa (49).

Níveis basais e pós-prandial de PYY e grelina são mais baixos em pessoas obesas do que em pessoas magras e pode ser ainda menor em pessoas diabéticas (50).

De Paula et al.(51) avaliaram a aplicabilidade de uma nova técnica que consiste em realizar uma gastrectomia vertical e uma interposição íleal em jejuno proximal (Figura 7); para isso no período de novembro de 2003 a março de 2005 foram submetidos à cirurgia 21 pacientes com IMC médio de 39,2 Kg/m². O seguimento médio foi de 11 meses. A porcentagem de perda de peso foi de 42,4% aos 16 meses e o IMC médio de 23,1 Kg/m². Em avaliação de seis meses todos os portadores de diabetes tipo 2 e apneia do sono estavam curados.

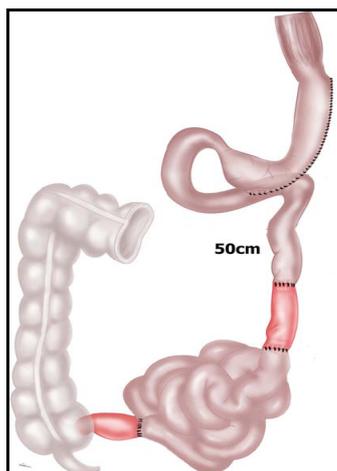


Figura 7. Gastrectomia vertical e interposição ileal.
(DePaula AL et al. Surg Endosc (2009) 23:1313–1320)

O objetivo da cirurgia para tratamento do DM2 é que, com a modificação no aparelho digestivo, pela exclusão do contato do bolo alimentar com a mucosa intestinal na sua primeira porção e por alcançar o jejuno, sem ser normalmente digerido, acarretará um estímulo adicional potente para a produção de incretinas, resultando em estímulo insulínico e melhora ou reversão do DM2. As incretinas são responsáveis por metade da liberação de insulina estimulada pela alimentação. Está bem estabelecido que a glicose intestinal estimula a secreção das incretinas, mas não está claro se esta secreção é controlada negativamente pela insulina. Segundo Rask (40), há evidências de que a resistência à insulina influencia a resposta endógena das incretinas.

Laferrère et al.(52) compararam um grupo de pacientes obesos diabéticos tipo 2 submetidos a DGYR (n=9) com outro (n=10) sendo oferecida uma dieta hipocalórica, além dos medicamentos para tratamento do diabetes. O primeiro foi analisado antes e um mês após o procedimento, e o de tratamento clínico antes e após uma perda de 10 kg. Além da análise da glicose, insulina, pró-insulina e glucagon foram dosados o GLP-1 e o GIP, em jejum e após estímulo com glicose. O GLP-1 depois da glicose oral aumentou seis vezes e o efeito das incretinas aumentou cinco vezes após a DGYR, mas não após a dieta; o nível de glicose pós-prandial também regrediu

mais após a cirurgia; já as outras variáveis não se mostraram diferentes nos dois grupos.

O controle glicêmico, embora previsível, ocorre de forma muito precoce, precedendo a perda de peso, sugerindo que o controle do diabetes possa ser mais um efeito direto da cirurgia do que secundário a melhora da resistência à insulina. Desta forma, o tratamento cirúrgico surge como uma forma alternativa de controle do diabetes com resultados promissores.

Dixon et al.(53) apresentaram os resultados do estudo efetuado por um grupo da International Diabetes Federation (IDF) de diabetologistas, endocrinologistas, cirurgiões e especialistas em saúde pública que fizeram uma revisão do papel correto das operações no tratamento e prevenção do diabetes tipo 2. Os autores referem que novas técnicas devem ser avaliadas rigorosamente quanto a eficácia e segurança, demonstrando suas equivalência ou superioridade das cirurgias tradicionais, realizando estudos em humanos após ensaios pré-clínicos. Estudos randomizados são precisos para avaliar e comparar os diferentes procedimentos para tratamento do diabetes entre eles e tratamentos não cirúrgicos emergentes.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os resultados em termos de eficácia e segurança da DGYR no tratamento cirúrgico do DM2 em obesos, comparando-se os resultados da cirurgia ao tratamento clínico visando o controle do diabetes e a perda de peso.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar e comparar, antes e após tratamento clínico ou cirúrgico sujeitos obesos diabéticos tipo 2, por meio das seguintes variáveis;

- a) Variação de peso e necessidade de uso de medicamentos.
- b) Exames laboratoriais.
- c) Complicações oftalmológicas (pelo exame de fundo de olho), função renal (microalbuminúria e clearance de creatinina) e neuropatia (utilizando a eletroneuromiografia).

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Este estudo foi aprovado nos comitês de ética em pesquisa do Centro Universitário Luterano de Palmas-TO (parecer 78/2009) e da Universidade Federal do Tocantins (parecer 075/2009).

3.2 SUJEITOS

3.2.1 Seleção

Grupo A - Sujeitos (n=17) que procuraram espontaneamente ou que foram encaminhados pelo Departamento de Endocrinologia ao Serviço de Cirurgia Bariátrica do Gastrocentro da cidade de Palmas, estado do Tocantins, com interesse em realizar tratamento cirúrgico, sendo diabéticos e preenchendo os critérios citados a seguir. Todos os indivíduos foram submetidos à cirurgia de Gastroplastia com *bypass* gastrointestinal, também chamada Derivação gástrica em Y de Roux (DGYR).

Grupo B – Sujeitos (n=20) que procuraram o ambulatório de Endocrinologia, que não tinham interesse em realizar cirurgia, ou que essa tenha sido contraindicada por critérios que não fossem aqueles de exclusão e que preencheram os critérios também citados a seguir. Todos os indivíduos deste grupo foram submetidos a tratamento clínico para controle do diabetes e perda de peso.

3.2.2 Tipo de Estudo

Prospectivo, não randomizado, controlado.

3.2.3 Critérios de Inclusão

- Pacientes obesos com IMC superior a 35 Kg/m² e portadores de diabetes tipo 2 de acordo com Associação Americana de Diabetes (quadro 1) , com elevação da glicemia de jejum e hemoglobina glicosilada acima de 6, e com acompanhamento endocrinológico adequado.
- Idade entre 18 e 60 anos.
- Capacidade de entender os procedimentos e concordar voluntariamente em participar do estudo, assinando o consentimento informado.
- Variação do peso menor que 5% nos últimos 3 meses.
- Diagnóstico e acompanhamento clínico prévio de DM2, no mínimo nos últimos 6 meses.
- Nível sérico de peptídeo C maior do que 1ng/mL
- DM2 com 8 anos de evolução no máximo. Em caso de uso de insulina, o período não deveria ser superior a 5 anos.

Quadro 1 - Critérios diagnósticos propostos pela Associação Americana de Diabetes (ADA)

<p>.Glicemia de jejum (GJ) \geq 126 mg/dL (duas ocasiões)</p> <p>.Glicemia ao acaso $>$ 200 mg/dL, em um paciente com sintomas, tais como poliúria, polidipsia e inexplicável perda de peso + GJ \geq 126 mg/dL</p> <p>.Valor de 2 horas da glicemia \geq 200 mg/dL durante o teste de tolerância à glicose (TTG).</p>

3.2.4 Critérios de exclusão

- Diabéticos tipo 1 e tipo 2 em insulinoterapia por tempo superior a 5 anos
- História de doença hepática como cirrose ou hepatite crônica ativa, ou outras patologias com alteração da função hepática, alanina aminotransferase (ALT) e/ou aspartato aminotransferase (AST) 3 vezes acima do valor normal.
- Pacientes que necessitavam de terapia anticoagulante exceto antiagregantes plaquetários.
- Anomalias congênitas ou adquiridas do trato digestório.
- Paciente grávida ou que pretendesse engravidar nos próximos 12 meses.
- História de neoplasia (< 5 anos).
- Uso de corticoide via oral ou injetável por mais de 14 dias consecutivos nos últimos 3 meses.
- Sinal laboratorial de provável falência de produção de insulina (peptídeo C menor que 1 ng/mL)
- Alcoolismo e uso de drogas.
- Histórico de doença autoimune.
- HIV positivo
- Doenças psiquiátricas descompensadas.

3.3 PROCEDIMENTOS

3.3.1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

A obtenção do consentimento livre e esclarecido foi realizada pelo pesquisador e constou das seguintes etapas:

3.3.1.1 Esclarecimento verbal

Consistiu em uma explicação verbal ao paciente realizada pelo pesquisador, abrangendo os seguintes tópicos:

- Objetivos da pesquisa.
- Justificativa e procedimentos que seriam utilizados na pesquisa.
- Riscos possíveis e benefícios esperados.
- Forma de acompanhamento dos sujeitos e assistência.
- Garantia do sigilo quanto aos dados envolvidos na pesquisa.
- Liberdade de se recusar a participar, sem nenhum prejuízo.

3.3.1.2 Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido

Esse foi apresentado pelo pesquisador para o sujeito de pesquisa; havendo anuência deste, foi preenchido e assinado em duas vias, sendo que o participante da pesquisa recebeu uma via e a outra foi arquivada pelo pesquisador.

3.3.2 Tempo de Estudo

Os pacientes tiveram um acompanhamento de 1 ano após o início do tratamento.

3.3.3 Grupo A

3.3.3.1 Avaliação Pré-Operatória

- Exames laboratoriais endocrinológicos e metabólicos completos;
- Exames pré-operatórios habituais;
- Avaliações e pareceres: endocrinológico, nutricional, psicológico, cardiológico, pneumológico e vascular;
- Realização de endoscopia digestiva alta e ultrassonografia do abdome total.
- Avaliação de complicações oftalmológicas, renais e neurológicas.

3.3.3.2 Procedimento cirúrgico

Foi realizado exclusivamente pelo pesquisador, cirurgião responsável, médico titular da Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (SBCBM), com a confecção de uma gastroplastia com *bypass* gastrointestinal (Cirurgia de Capella) (Figura 8) (30). Este procedimento é consagrado e aprovado nacional e internacionalmente, oficializado no Brasil, pela resolução nº 1766/05 de 11 de julho de 2005 do Conselho Federal de Medicina (CFM) (14). Nesta foi realizado uma gastroplastia com confecção de um reservatório com capacidade aproximada de 50ml que recebe os alimentos oriundos do esôfago, o jejuno foi seccionado a cerca de 80 cm do ângulo de Treitz e a alça distal anastomosada a este reservatório; 100cm

após este foi realizado uma entero enteroanastomose em “Y de Roux; no reservatório em alguns casos foi colocado um anel de silicone.

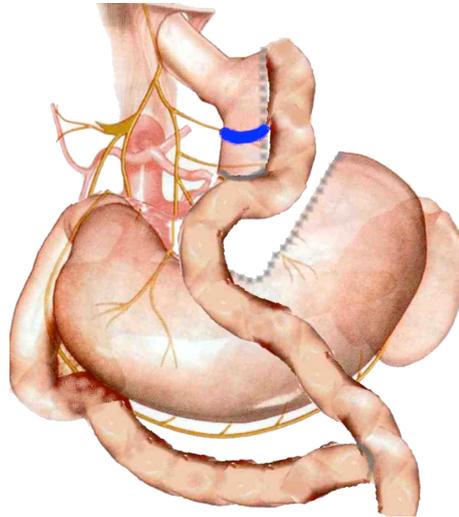


Figura 8. Gastroplastia com *bypass* gastrointestinal - Técnica de Capella (DGYR)

3.3.3.3 Pós- Operatório Imediato

Os pacientes foram avaliados pelo pesquisador até a alta hospitalar, no terceiro ou quarto dia de pós-operatório.

3.3.3.4 Seguimento Tardio

O acompanhamento posterior foi feito em ambulatórios específicos.

Os operados retornaram para curativos, retirada de pontos e drenos e no 10° dia de pós-operatório.

Todos os pacientes realizaram retornos sistemáticos no 30° dia de pós-operatório. Posteriormente foi feito o acompanhamento trimestral até o final do primeiro ano. Avaliações da glicemia de jejum e hemoglobina glicosilada foram realizadas a cada três meses. As avaliações endocrinológicas foram mantidas para os devidos ajustes e a retirada das medicações em uso no pós-operatório.

3.3.3.5 Comparação com o Grupo B

Aproximadamente, no 30º dia após a cirurgia foi observada uma perda aproximada de 10% do peso em relação àquele do pré-operatório, quando foram avaliados para fins de comparação com o grupo B, os exames de laboratório: glicemia de jejum, hemoglobina glicosilada, insulina, peptídeo C, albumina, AST, ALT, hematócrito, hemoglobina, ureia, creatinina e o HOMA-IR. Os indivíduos que não perdessem 10 % do peso de seriam excluídos do estudo.

3.3.3.6 Reavaliação das Complicações do Diabetes

Foram reavaliados com 12 meses de acompanhamento:

- Complicações neurológicas através de eletroneuromiografia de membros inferiores.
- Complicações renais utilizando a dosagem da microalbuminúria e clearance de creatinina.
- Retinopatia por meio do fundo de olho.

3.3.3.7 Equipamentos necessários

Material cirúrgico comum a todo procedimento de grande porte;

3.3.4 Grupo B

3.3.4.1 Avaliação Pré-Tratamento

- Exames laboratoriais endocrinológicos e metabólicos completos;
- Avaliações e pareceres nutricional e psicológico.
- Avaliação de complicações oftalmológicas, renais e neurológicas.

3.3.4.2 Tratamento clínico

A prescrição da medicação foi feita de acordo com protocolo da Associação Americana de Diabetes (ADA), que indica o uso de drogas da classe das sulfonilureias (glibenclamida, glicazida, glipizida e glimepirida), biguanida (metformina), glitazonas (troglitazona e priglitzona), glinidas (nateglinida e repaglinida), inibidores da alfa-glicosidase (acarbose), análogos do GLP1 (exenatide), inibidores do DPP-4 (sitagliptina e vildagliptina), insulina de ação intermediária (NPH) e prolongada (insulina glargina e detemir), de ação rápida (regular) e ultrarrápida (insulina lispro e insulina asparte), sendo orientado dieta hipocalórica (20cal/Kg/dia) e atividade física aeróbica (30 minutos 5 vezes por semana), também foi associada uma terapia medicamentosa para obesidade como: derivados beta-fenetilamínicos e fenilpropanolamínicos (dietilpropiona, fenoproporex e mazindol), derivados serotoninérgicos (sibutramina), inibidores da recaptação da serotonina (fluoxetina e sertralina) e inibidores da lipase gastrointestinal (orlistat). Todos os pacientes receberam acompanhamento do serviço de nutrição que visou uma perda aproximada de 10% do peso e fizeram retornos sistemáticos de 30 em 30 dias com avaliações laboratoriais, submetendo-se a ajustes das medicações utilizadas.

3.3.4.3 Comparação com o Grupo A

Quando ocorreu uma perda de 10% do peso inicial, independente do período, no primeiro ano de tratamento foram realizados os seguintes exames de laboratório: glicemia de jejum, hemoglobina glicosilada, insulina, peptídeo C, albumina, AST, ALT, hematócrito, ureia e creatinina e o HOMA-IR. Os pacientes que não atingiram a perda almejada foram excluídos do estudo.

3.3.5 Parâmetros de estudo

3.3.5.1 Exames Laboratoriais

Exames de glicemia de jejum, hemoglobina glicosilada, insulina, peptídeo C, albumina, AST, ALT, hematócrito, hemoglobina, ureia, creatinina e HOMA-IR (calculado pela fórmula: glicemia de jejum x 0,0555 x insulina de jejum/ 22,5)

3.3.5.2 Análise da Função Renal

Dosagem da microalbuminúria e clearance de creatinina.

3.3.5.3 Avaliação Oftalmológica

A avaliação foi feita por oftalmologista especialista em doença da retina buscando a presença de retinopatia.

3.3.5.4 Avaliação Neurológica

Foi realizada por eletroneuromiografia de membros inferiores por neurologista habilitado.

3.4 ANÁLISE DE DADOS

A evolução cirúrgica, o benefício clínico em relação ao DM 2, as melhoras clínicas das comorbidades, bem como eventuais complicações, foram analisadas em termos estatísticos.

O banco de dados foi elaborado utilizando o *software* Excel® 2007 para Windows®. As análises estatísticas foram feitas com o pacote estatístico PASW® 18 para Windows®.

As possíveis associações entre variáveis foram investigadas mediante o teste de Chi-quadrado (χ^2). Para tabelas 2×2 foi utilizado o teste exato de Fisher.

A distribuição dos dados de cada variável dentro de cada grupo foi analisada mediante o teste de Kolmogorov-Smirnov, para determinar o teste estatístico mais adequado (paramétrico ou não paramétrico).

As comparações das variáveis quantitativas entre os dois grupos (Clínico e Cirúrgico) foram feitas utilizando o teste t de Student ou o teste de Mann-Whitney, segundo o tipo de distribuição dos dados.

Algumas variáveis dentro do grupo Cirúrgico foram avaliadas em dois momentos. A análise de possíveis diferenças entre as médias de cada momento foi feita com o teste t-pareado.

O teste de ANOVA de desenho misto com as variáveis Grupo (Clínico ou Cirúrgico, fator entre sujeitos) e Tempo (início e momento de perda de 10% do peso inicial, medida repetida) foi aplicado para a análise de cada variável de desfecho. Este modelo de análise tem a vantagem de permitir a avaliação dos dois fatores de interesse de forma simultânea e mostrar a possível interação entre estes dois fatores. As análises *pos-hoc* foram feitas mediante o procedimento de comparações múltiplas ou mediante o teste t-pareado quando necessário. Foi aplicado o método de Bonferroni para a correção do nível de significância. Corrigiram-se os desvios da esfericidade com o método de Greenhouse-Geisser, no entanto, na descrição dos resultados, reportam-se os valores originais dos graus de liberdade.

Os valores são apresentados como média \pm desvio padrão da média. O nível de significância estatística foi estabelecido em 5% ($p \leq 0,05$). Todos os testes foram bicaudais.

4 RESULTADOS

4.1 DESCRIÇÃO DA AMOSTRA

No grupo clínico, dos 20 indivíduos que iniciaram o estudo, somente 11 perderam 10% do peso, sendo incluídos na análise. No grupo cirúrgico todos os 17 pacientes perderam o peso proposto e foram estudados. Não foi feita a análise com um ano no grupo clínico, pois somente quatro indivíduos retornaram com ganho de peso. As Tabelas 1, 2, 3 e 4 apresentam um resumo da composição por sexo e das características dos grupos Cirúrgico e Clínico, no momento de ingresso no estudo. Não houve associação estatisticamente significativa entre a variável Grupo e as variáveis: Sexo ($\chi^2=1,619$, $gl=1$, $p=0,249$), Uso de insulina ($\chi^2=4,043$, $gl=1$, $p=0,076$), Neuropatia ($\chi^2=0,312$, $gl=1$, $p=0,705$), *Clearance* de creatinina ($\chi^2=0,449$, $gl=1$, $p=0,503$), nem Microalbuminúria ($\chi^2=0,738$, $gl=1$, $p=0,460$). No entanto, a variável Retinopatia apresentou associação significativa com a variável Grupo ($\chi^2=7,212$, $gl=1$, $p=0,016$). A porcentagem de pacientes com retinopatia no grupo Clínico foi significativamente superior à do grupo Cirúrgico. Adicionalmente, todos os pacientes faziam uso de diabetostáticos orais no momento de ingresso (dados não apresentados).

Tabela 1. Composição da amostra no momento de ingresso- sexo.

Variável	Grupo	
	Cirúrgico	Clínico
Sexo		
Feminino	10 58,8%	9 81,8%
Masculino	7 41,2%	2 18,2%

Tabela 2. Composição da amostra no momento de ingresso- idade.

Variável	Grupo		p-valor
	Cirúrgico	Clínico	
Idade (anos)	44,9 ± 1,9	40,82 ± 2,4	0,188

Tabela 3. Composição da amostra no momento de ingresso- uso de insulina.

Variável	Grupo	
	<i>Cirúrgico</i>	<i>Clínico</i>
Insulina		
Sim	2 11,8%	5 45,5%
Não	15 88,2%	6 54,5%

Tabela 4. Composição da amostra no momento de ingresso- complicações.

Complicações do diabetes	Grupo	
	<i>Cirúrgico</i>	<i>Clínico</i>
Neuropatia		
Sim	9 52,9%	7 63,6%
Não	8 47,1%	4 36,4%
Retinopatia		
Sim	0 0%	4 36,4%
Não	17 100%	7 63,6%
Clearance creatinina		
Normal	12 57,1%	9 42,9%
Diminuído	5 71,4%	2 28,6%
Microalbuminúria		
Normal	8 53,3%	7 46,7%
Aumentada	9 69,2%	4 30,8%

A Tabela 5 apresenta o tempo de evolução do diabetes e tempo de uso da insulina. Os dois grupos são comparáveis com relação ao tempo de uso de insulina. No entanto, o tempo de evolução da doença foi significativamente superior no grupo Clínico.

Tabela 5. Média \pm erro padrão das variáveis Tempo de evolução do diabetes e Tempo de uso de insulina no momento de ingresso no estudo.

Variável	Grupo		p-valor
	Cirúrgico	Clínico	
Tempo evolução diabetes (meses)	29,7 \pm 7,9	54,4 \pm 7,8	0,006
Tempo uso de insulina (meses)	36 \pm 0	23,6 \pm 5,0	0,200

4.2 VARIÁVEIS DE DESFECHO ENTRE OS DOIS GRUPOS

4.2.1 Uso de medicação após perda de 10% do peso inicial

No momento de ingresso no estudo todos os pacientes faziam uso de diabetostáticos orais (DO) e alguns faziam uso de insulina. O teste qui-quadrado avaliou a possível associação entre a variável Grupo e a variável Uso de DO, após perda de 10% do peso inicial. Encontrou-se uma associação estatisticamente significativa entre estas duas variáveis ($\chi^2=20,905$, $gl=1$, $p<0,001$) (Tabela 6 e Figura 9). A porcentagem de pacientes que faziam uso de DO após a perda de peso foi significativamente menor no grupo Cirúrgico.

Tabela 6. Tabela de contingência para as variáveis Grupo e Uso de DO após perda de 10% do peso inicial.

Grupo	Uso de DO após perda 10%		Total
	Não	Sim	
Clínico	0 0%	11 100%	11 100%
Cirúrgico	15 88,2%	2 11,8%	17 100%
Total	15 53,6%	13 46,4%	28 100%

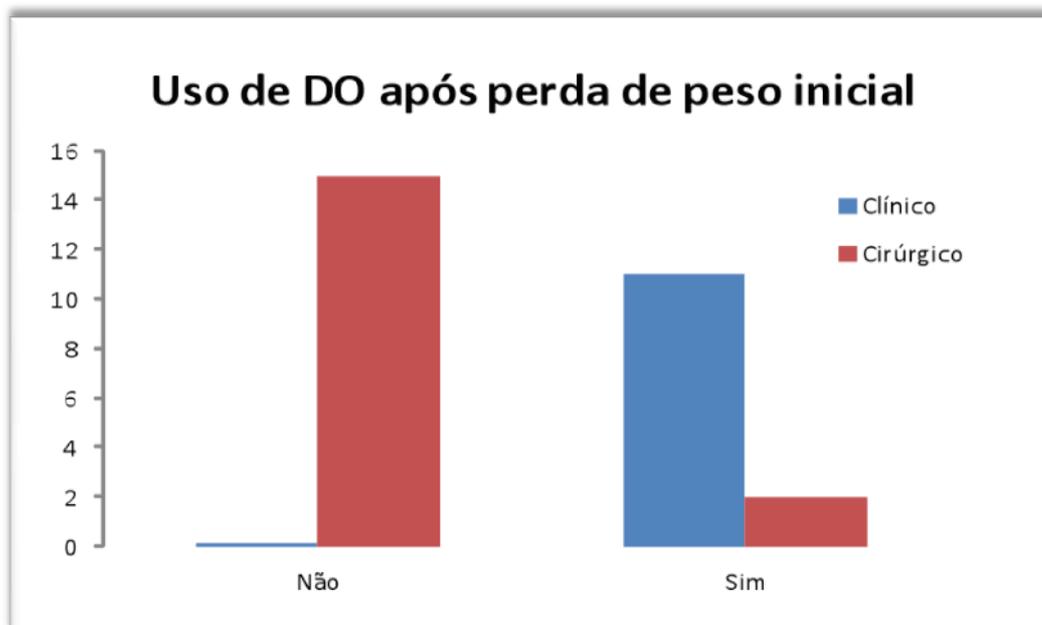


Figura 9. Distribuição de frequências da variável Uso de DO em cada grupo após a perda de 10% do peso,

A porcentagem de pacientes que faziam uso de insulina também diminuiu após a perda de peso. Os dois pacientes do grupo Cirúrgico que faziam uso não precisaram mais de insulina. No grupo Clínico, cinco pacientes faziam uso no início do estudo. Desses pacientes, um não precisou mais, dois diminuíram sua dose e dois continuaram utilizando a insulina na mesma dose inicial. Estes dados não possibilitaram realizar a análise estatística.

4.2.2 Peso

A comparação do tempo necessário para diminuir 10% do peso entre os grupos mostrou que o grupo Cirúrgico perdeu peso muito mais rapidamente que o grupo Clínico (1 ± 0 meses *versus* $4,6 \pm 0,3$ meses; $p < 0,001$) (Figura 10).

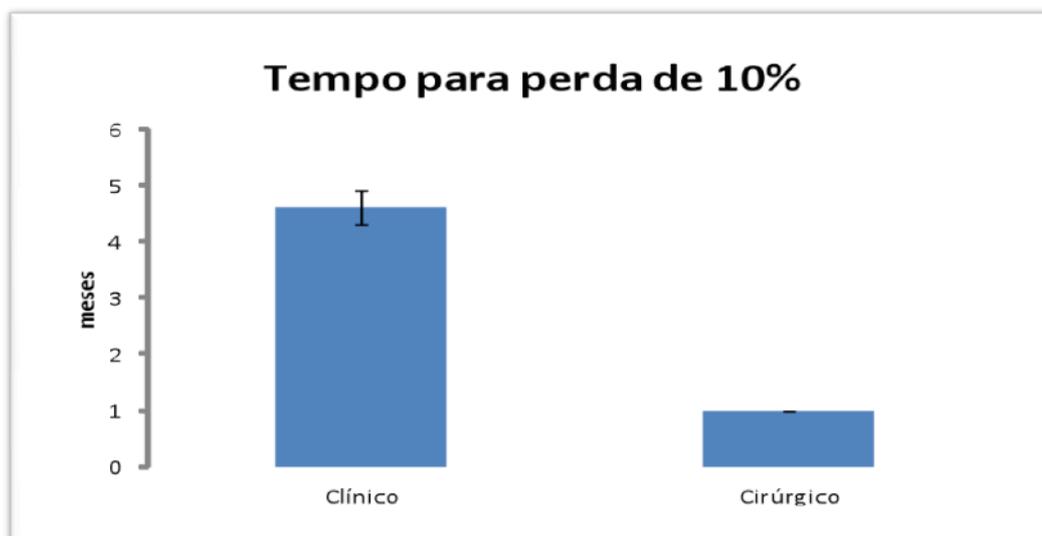


Figura 10. Média \pm erro padrão do tempo necessário para redução de 10% do peso em cada grupo.

A ANOVA de desenho misto encontrou efeito estatisticamente significativo do fator Grupo ($F_{1, 26}=7,460$, $p=0,011$). O grupo Cirúrgico apresentou uma média de peso significativamente superior ao grupo Clínico. Houve também efeito do fator Tempo ($F_{1, 26}=116,387$, $p<0,001$). O peso no início do estudo foi significativamente maior que após a perda de 10%. No entanto, não foi possível demonstrar interação entre os dois fatores ($F_{1, 26}=0,942$, $p=0,341$). Estes resultados mostram que o grupo Cirúrgico teve sempre um peso maior, no começo do estudo e após a perda de 10% desse peso, a perda foi significativa para os dois grupos, e não foi mais acentuada em um dos grupos (Figura 11).

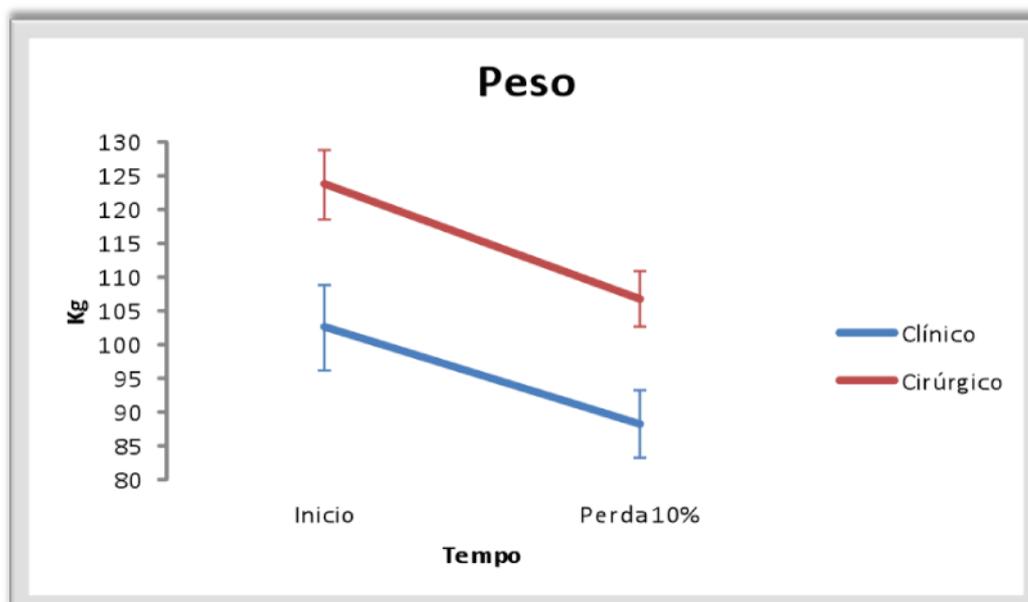


Figura 11. Média erro padrão do peso corporal dos participantes incluídos em cada grupo no momento de inclusão no estudo e após perda de 10% do peso corporal de início.

Os resultados para o IMC, como era esperado, seguiram o mesmo padrão. Houve diferença entre os grupos (Cirúrgico>Clínico; $F_{1, 26}=19,457$, $p<0,001$), entre o Início e o momento de perda de 10% do peso (Início>Perda 10%; $F_{1, 26}=342,316$, $p<0,001$) e não houve interação entre estes dois fatores ($F_{1, 26}=0,754$, $p=0,393$).

4.2.3 Glicemia

A ANOVA de desenho misto demonstrou que não houve diferenças significativas nas médias de glicemia entre os dois grupos ($F_{1, 26}=1,325$, $p=0,260$). O fator tempo influenciou significativamente os níveis de glicose ($F_{1, 26}=39,966$, $p<0,001$) (Figura 12). A interação Grupo \times Tempo não demonstrou efeito significativo ($F_{1, 26}=3,758$, $p=0,063$). A média da glicemia, após a perda de peso foi de 137,1mg/dl e 104,1mg/dl para o grupo clínico e cirúrgico respectivamente.

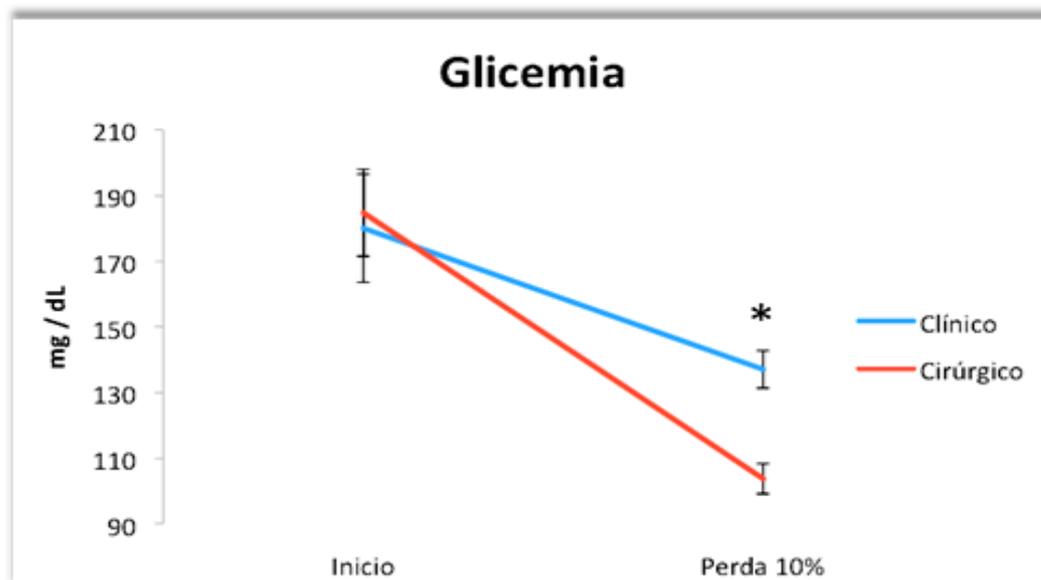


Figura 12. Média \pm erro padrão da Glicemia no Início e após perda de 10% do peso inicial nos grupos Clínico e Cirúrgico. *: Início > Perda 10% nos dois grupos.

4.2.4 Peptídeo C

A análise do Peptídeo C mostrou que o fator Grupo teve efeito estatisticamente significativo sobre essa variável ($F_{1, 26}=14,149$, $p=0,001$). A média do grupo Cirúrgico foi significativamente superior ao grupo Clínico (Figura 13). O fator Tempo teve também efeito significativo ($F_{1, 26}=6,009$, $p=0,021$). As médias no início do estudo foram significativamente superiores àquelas do momento em que os pacientes perderam 10% do seu peso inicial. Houve interação estatisticamente significativa entre os dois fatores ($F_{1, 26}=5,078$, $p=0,033$). As análises *pos hoc* mostraram que a média no momento de ingresso no estudo foi significativamente superior à média após a perda de 10% do peso, só no grupo Cirúrgico ($p=0,009$). No grupo Clínico não foi observada essa diferença ($p=0,572$). Em todos os momentos, nos dois grupos esta variável se manteve acima de 1ng/ml, o que revela presença de função da célula Beta pancreática.

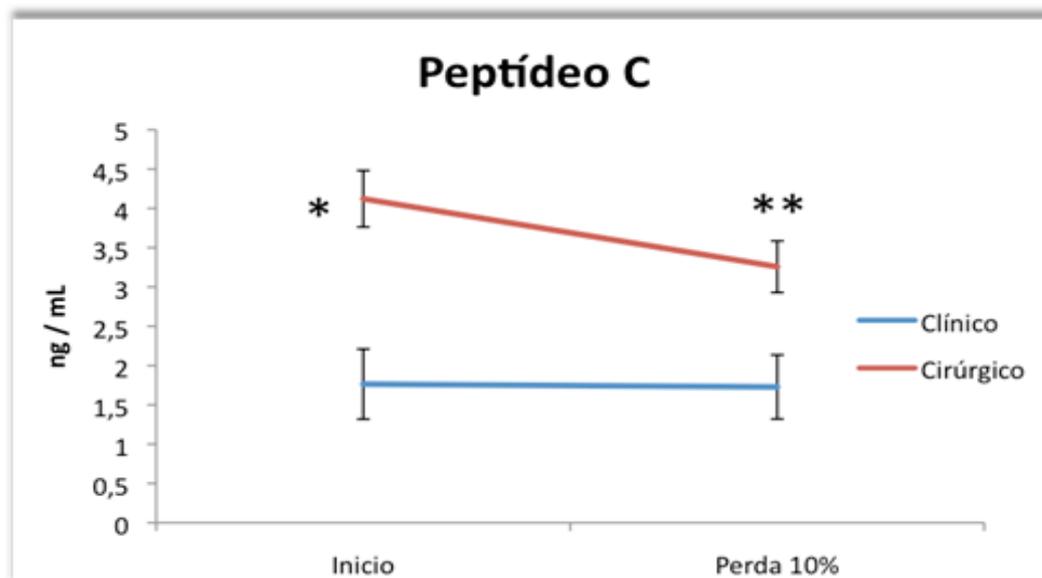


Figura 13. Média \pm erro padrão da concentração plasmática de Peptídeo C no Início e após perda de 10% do peso inicial nos grupos Clínico e Cirúrgico. *: Cirúrgico > Clínico desde o Início do estudo. **: Início > Perda 10% só para o grupo Cirúrgico.

Estes resultados mostram que o grupo Cirúrgico apresentou sempre concentrações médias de Peptídeo C superiores e que, após a perda de 10% do peso, houve uma queda significativa desses níveis só nesse grupo de estudo.

4.2.5 Hemoglobina glicosilada

Não houve efeito significativo do fator Grupo sobre as concentrações médias de Hemoglobina glicosilada ($F_{1, 26}=4,024$, $p=0,055$), porém, o fator Tempo exerceu efeito significativo sobre esta variável ($F_{1, 26}=23,610$, $p<0,001$). A concentração média após a perda de peso foi significativamente menor que no momento de ingresso no estudo (Figura 14). A interação Grupo \times Tempo não teve efeito estatisticamente significativo sobre a média de hemoglobina glicosilada ($F_{1, 26}=0,120$, $p=0,732$). Com perda de 10%, a hemoglobina glicosilada média foi de 6,3% no grupo cirúrgico e 7,35% no grupo clínico.

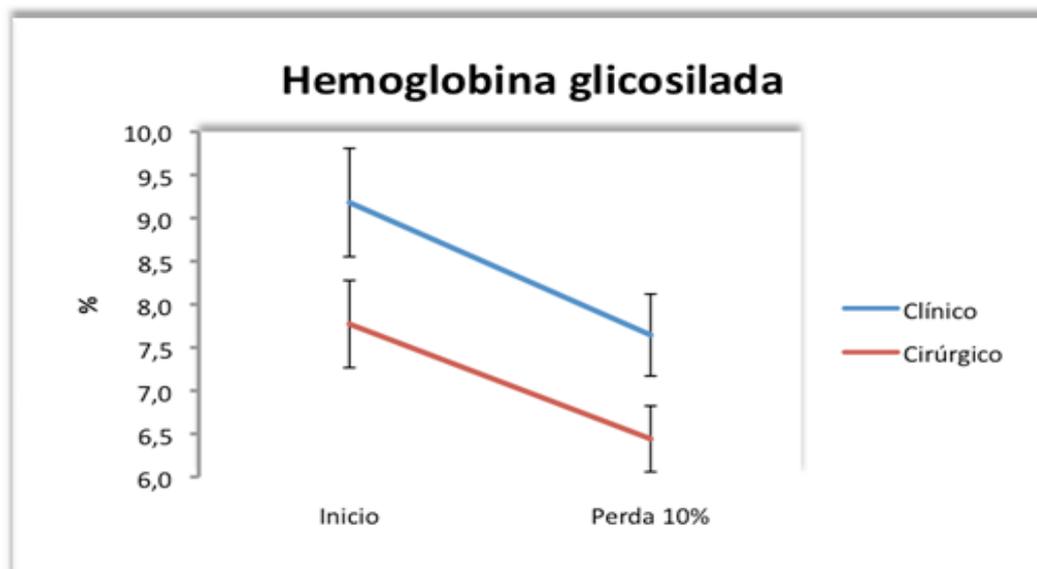


Figura 14. Média \pm erro padrão da concentração plasmática de Hemoglobina glicosilada no Início e após perda de 10% do peso inicial nos grupos Clínico e Cirúrgico.

4.2.6 Insulina e HOMA-IR

A análise das concentrações plasmáticas de insulina mostrou que não houve diferença significativa entre os dois grupos ($F_{1, 26}=0,400$, $p=0,532$). O fator Tempo teve um efeito estatisticamente significativo ($F_{1, 26}=14,381$, $p=0,001$). As concentrações plasmáticas no início foram significativamente superiores às concentrações após a perda de 10% do peso inicial (Figura 15). Houve também efeito significativo da interação entre os dois fatores ($F_{1, 26}=7,275$, $p=0,012$). As análises *pos hoc* mostraram que houve diferenças significativas entre as concentrações no início e após perda do 10% do peso inicial, em ambos os grupos (Clínico: $p<0,001$; Cirúrgico: $p=0,001$). No entanto, a queda nas concentrações de insulina foi mais acentuada no grupo Cirúrgico (diferença média: $13,5\pm 3,3$) que no grupo Clínico (diferença média: $2,3\pm 0,3$). Os valores médios de insulina foram 12,2 micro U/ml após perda de peso no grupo cirúrgico e 19,2 micro U/ml no grupo clínico.

Os valores do HOMA-IR não foram significativamente diferentes entre os grupos estudados ($F_{1, 26}=0,106$, $p=0,747$). O fator Tempo exerceu efeito estatisticamente significativo sobre as médias do HOMA-IR ($F_{1, 26}=18,520$, $p<0,001$). Após a perda de 10% do peso inicial foi observada uma queda significativa nos valores do HOMA-IR (Figura 15). A interação Grupo Tempo também apresentou um efeito significativo ($F_{1, 26}=4,641$, $p=0,041$). As

análises *post hoc* demonstraram que houve uma diminuição significativa nos valores médios do HOMA-IR após a perda do 10% do peso inicial, tanto no grupo Cirúrgico ($p=0,001$) quanto no grupo Clínico ($p<0,001$). No entanto, o grupo Cirúrgico mostrou uma queda mais acentuada (diferença média: $9,0\pm 2,2$) que o grupo Clínico (diferença média: $3,0\pm 1,7$).

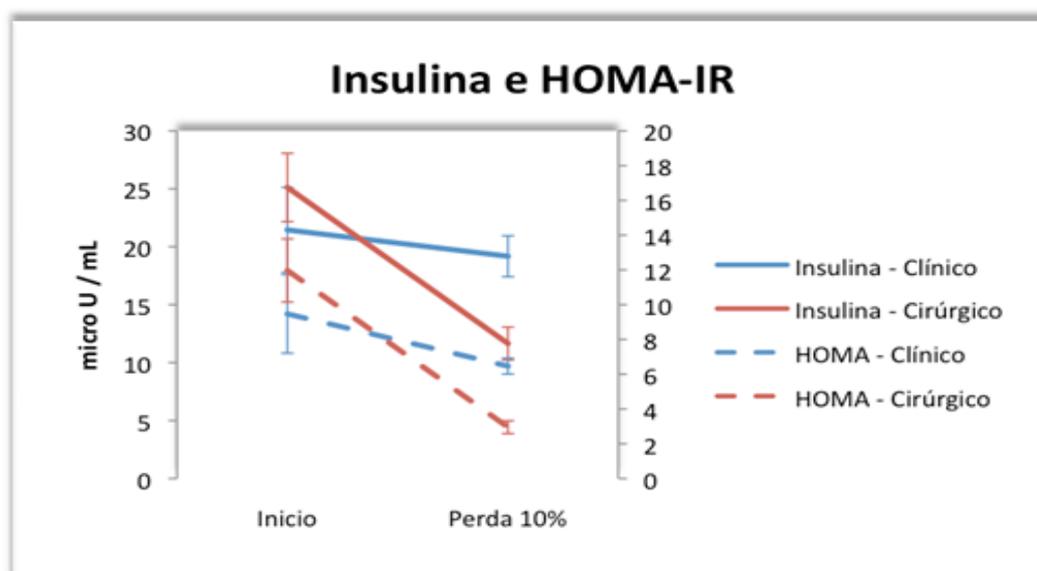


Figura 15. Média \pm erro padrão das variáveis concentração plasmática de Insulina e HOMA-IR no Início e após perda de 10% do peso inicial nos grupos Clínico e Cirúrgico.

Estes resultados demonstram que o grupo Cirúrgico teve uma queda das concentrações plasmáticas de insulina e dos valores do HOMA-IR mais acentuada que o grupo Clínico. Como esperado, estas duas variáveis se comportam de forma similar, já que a segunda é derivada da primeira (média do HOMA-IR no grupo cirúrgico foi de 3,1 no grupo cirúrgico e foi de 6,5 no grupo clínico).

4.2.7 Avaliação do hematócrito e hemoglobina

A ANOVA de desenho misto não demonstrou efeito significativo do fator Grupo ($F_{1, 26}=0,246$, $p=0,624$), Tempo ($F_{1,26}=1,288$, $p=0,267$) ou sua interação ($F_{1, 26}=0,123$, $p=0,729$) sobre a média do hematócrito dos pacientes avaliados (Figura 16).

A análise dos valores de hemoglobina mostrou que o fator Grupo não exerceu efeito significativo sobre esta variável ($F_{1, 26}=1,067$, $p=0,311$).

Entretanto, o fator Tempo teve efeito significativo sobre a média de hemoglobina ($F_{1, 26}=4,709$, $p=0,039$). A concentração de hemoglobina no momento de ingresso no estudo foi maior que a concentração medida após a perda de 10% do peso inicial (Figura 16). A interação Grupo Tempo não apresentou efeito estatisticamente significativo ($F_{1, 26}=0,366$, $p=0,550$).

É importante salientar que as duas variáveis anteriores sempre estiveram nos dois grupos dentro da faixa de normalidade.

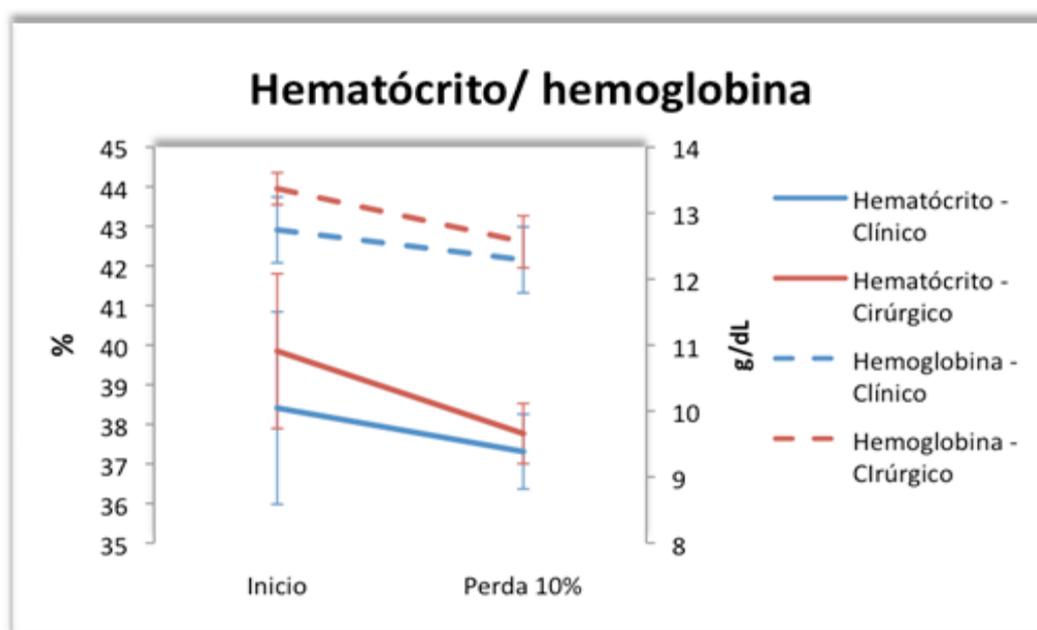


Figura 16. Média \pm erro padrão das variáveis Hematócrito e Hemoglobina no Início e após perda de 10% do peso inicial nos grupos Clínico e Cirúrgico.

Em resumo, os dados mostram que houve uma queda na concentração de hemoglobina após a perda de peso que não afetou de forma diferente cada grupo. A queda foi evidente nos dois grupos.

4.2.8 Avaliação da função hepática

A concentração média de albumina não foi diferente entre os grupos ($F_{1, 26}=0,572$, $p=0,456$). Nem o fator tempo ($F_{1, 26}=3,169$, $p=0,087$), nem a interação Grupo \times Tempo ($F_{1, 26}=0,000$, $p=0,990$).

A análise da concentração plasmática das enzimas hepáticas (Figura 17) mostrou que não houve diferenças entre os grupos na média de AST ($F_{1,$

$_{26}=0,014$, $p=0,905$) nem de ALT ($F_{1, 26}=0,042$, $p=0,839$). O fator tempo exerceu efeito significativo sobre a média de AST ($F_{1, 26}=4,578$, $p=0,042$). A concentração dessa enzima sofreu uma queda significativa após a perda de peso porém persistiu dentro da faixa de normalidade. Por outro lado, a concentração plasmática de ALT não foi afetada pela perda de peso ($F_{1, 26}=3,073$, $p=0,091$). A interação Grupo \times Tempo não afetou as médias de nenhuma das enzimas hepáticas (AST: $F_{1, 26}=2,495$, $p=0,126$; ALT: $F_{1, 26}=0,320$, $p=0,577$).

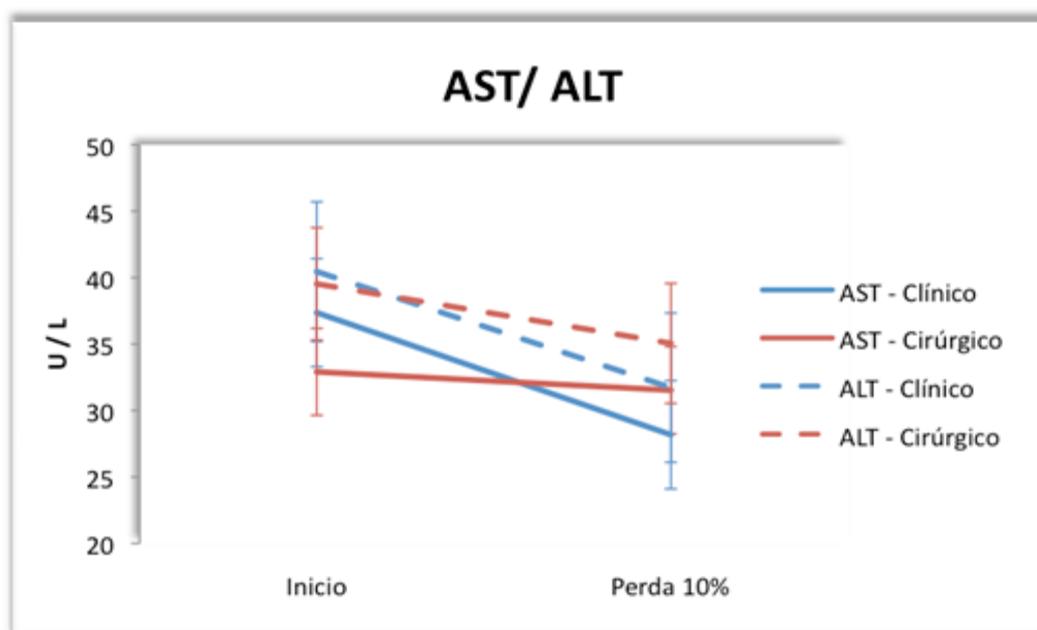


Figura 17. Média \pm erro padrão das concentrações plasmáticas de enzimas hepáticas no Início e após perda de 10% do peso inicial nos grupos Clínico e Cirúrgico.

4.2.9 Ureia e creatinina

A ANOVA de desenho misto demonstrou efeito estatisticamente significativo do fator Grupo sobre a concentração média de ureia ($F_{1, 26}=8,975$, $p=0,006$). O grupo Cirúrgico apresentou médias inferiores ao grupo Clínico (Figura 18). O fator Tempo mostrou efeito significativo sobre as concentrações de ureia ($F_{1, 26}=8,583$, $p=0,007$). Houve uma queda nas concentrações deste resíduo nitrogenado após a perda de peso. A interação Grupo Tempo também mostrou efeito estatisticamente significativo ($F_{1, 26}=6,054$, $p=0,021$). As análises *post hoc* demonstraram que houve diferença

entre a concentração inicial e após a perda de peso só no grupo Cirúrgico ($p=0,003$), em todos os momentos dentro da faixa de normalidade. Já no grupo Clínico não houve diferença entre esses dois tempos ($p=0,518$).

Para a variável creatinina não houve efeito estatisticamente significativo dos fatores Grupo ($F_{1, 26}=3,619$, $p=0,068$), Tempo ($F_{1, 26}=0,933$, $p=0,343$), nem da sua interação ($F_{1, 26}=0,983$, $p=0,331$).

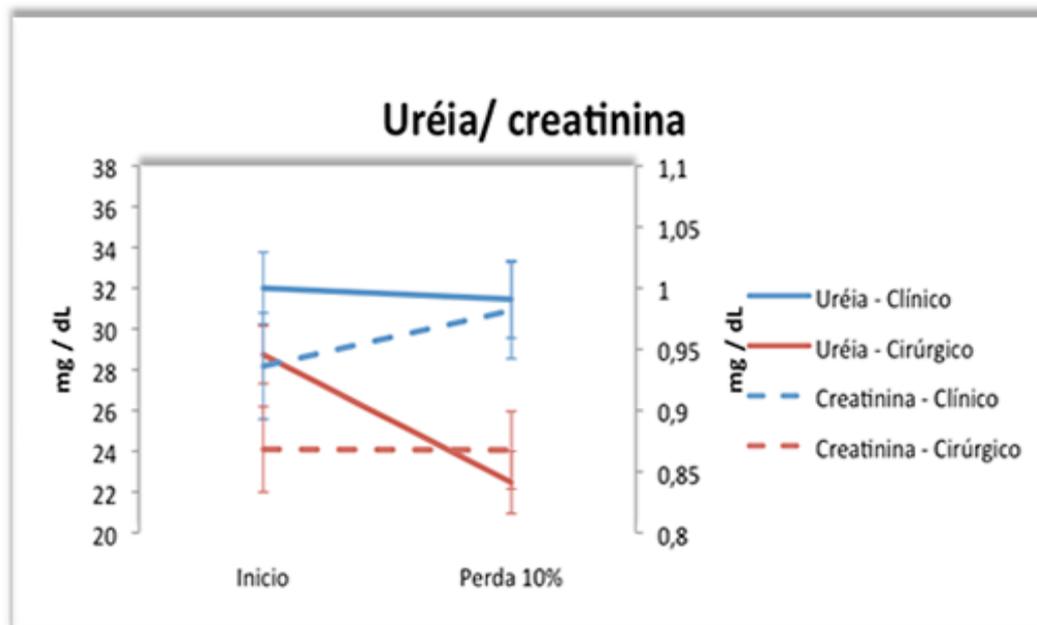


Figura 18. Média \pm erro padrão das concentrações plasmáticas de uréia e creatinina no Início e após perda de 10% do peso inicial nos grupos Clínico e Cirúrgico.

Em resumo, o grupo cirúrgico apresentou uma queda significativa nas concentrações de ureia após a perda de peso. Não houve efeito sobre as concentrações de creatinina em nenhum dos grupos.

4.3 RESULTADOS APÓS 1 ANO - GRUPO CIRÚRGICO

O estudo do grupo clínico ficou restrito a análise com perda de 10%, pois somente quatro dos pacientes retornaram em um ano com ganho de peso e manutenção ou piora do controle do diabetes. Foi realizada análise somente do grupo cirúrgico no final de um ano. Neste grupo, um paciente faleceu com nove meses de pós-operatório de causas não relacionadas à cirurgia.

As variáveis Peso, IMC, Glicemia, Hemoglobina glicosilada, Peptídeo C, Insulina e HOMA-IR apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os três tempos ($p < 0,001$). Houve uma queda dos valores iniciais até 30 dias após a cirurgia, os quais diminuíram ainda mais na avaliação feita um ano após a cirurgia. Cabe ressaltar que, no estudo de um ano, a média da glicemia alcançou índices de normalidade e a média da hemoglobina glicosilada foi de 5,6%; já a média do índice HOMA-IR com a perda de 10% estava dentro da faixa de normalidade.

As médias de AST e ALT um ano após a cirurgia apresentaram diferenças significativas quando comparados aos valores iniciais e 30 dias após a cirurgia ($p = 0,003$); isto é, a queda dos valores foi evidente só após um longo período, porém sempre dentro dos níveis de normalidade bioquímica.

As concentrações médias de Ureia apresentaram uma diminuição significativa entre a avaliação inicial e 30 dias após ($p = 0,013$). Apesar de não apresentar diferença significativa, foi observado que os valores de ureia tenderam a aumentar e voltar ao patamar inicial após um ano da cirurgia.

Após um ano da cirurgia, houve uma queda significativa das médias de proteinúria medidas no início ($p = 0,015$), cujas médias neste período estavam dentro dos índices de normalidade.

A Tabela 7 apresenta o resumo das análises desenvolvidas.

Tabela 7. Resultados dos exames laboratoriais em cada grupo do estudo.

Variável	Tempo		
	Início	Perda de 10%	1 ano
Peso			
Cirúrgico	123,3 ± 6,8	106,5 ± 5,5	79,2 ± 4,4
Controle	102,6 ± 1,4	88,3 ± 1,7	-
IMC			
Cirúrgico	44,3 ± 1,3	38,7 ± 1	28,9 ± 1,1
Controle	38,2 ± 0,5	32,9 ± 0,5	-
Glicemia			
Cirúrgico	188,4 ± 14,5	104,1 ± 4,6	88,7 ± 2
Controle	180,1 ± 14,7	137,1 ± 6,1	-
Peptídeo C			
Cirúrgico	4,3 ± 0,4	3,4 ± 0,4	2,5 ± 0,3
Controle	9,2 ± 0,6	7,6 ± 0,5	-
HbA1C			
Cirúrgico	7,6 ± 0,5	6,3 ± 0,4	5,6 ± 0,3
Controle	9,18	7,3 ± 0,1	-
Insulina			
Cirúrgico	26 ± 3,9	12,2 ± 1,8	6,6 ± 1,2
Controle	21,5 ± 0,5	19,2 ± 0,5	-
HOMA			
Cirúrgico	12,5 ± 2,4	3,1 ± 0,4	1,6 ± 0,3
Controle	9,5 ± 0,7	6,5 ± 0,3	-
Ht			
Cirúrgico	39,7 ± 2,6	38 ± 1	39 ± 0,9
Controle	38,4 ± 0,6	37,3 ± 0,4	-
Hb			
Cirúrgico	13,3 ± 0,3	12,6 ± 0,5	12,8 ± 0,4
Controle	12,7 ± 0,2	12,3 ± 0,2	-
Albumina			
Cirúrgico	4 ± 0,1	3,9 ± 0,1	3,9 ± 0,1
Controle	4,1 ± 0	3,9 ± 0	-
AST			
Cirúrgico	31,6 ± 3,5	32,3 ± 4	22 ± 2
Controle	37,4 ± 3,6	28,2 ± 2,7	-
ALT			
Cirúrgico	39,1 ± 4,6	36,6 ± 5,1	20,9 ± 2,5
Controle	40,5 ± 5	31,7 ± 4,3	-
Uréia			
Cirúrgico	29,3 ± 1,3	22,9 ± 1,7	27,1 ± 1,8
Controle	32 ± 1,9	31,5 ± 1,5	-
Creatinina			
Cirúrgico	0,9 ± 0	0,9 ± 0	0,9 ± 0,1
Controle	0,9 ± 0	1 ± 0	-
Proteinúria*	270,2 ± 62,7	-	99,2 ± 11,7
Clearance*	89,1 ± 4,6	-	81,4 ± 6,4
Microalbuminúria*	120,8 ± 46,9	-	39,7 ± 21,4

*: Avaliações disponíveis só no grupo Cirúrgico.

Os valores médios de Albumina, Hematócrito, Hemoglobina, Creatinina, Clearance de creatinina e Microalbuminúria não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os momentos de avaliação. A média da microalbuminúria nos dois momentos estava acima do nível de normalidade (menor que 25mg/ 24hs).

É conveniente lembrar que o grupo cirúrgico não apresentava casos de retinopatia.

4.3.1 Neuropatia

A porcentagem de pacientes no grupo cirúrgico, que apresentou neuropatia após um ano (31,3%), foi menor que o número de pacientes que apresentavam neuropatia no início do estudo (52,9%). No entanto, o pequeno número de pacientes neste grupo limitou a análise e não foi possível demonstrar uma redução estatisticamente significativa da prevalência de neuropatia ($p > 0,05$). É importante ressaltar que nenhum dos pacientes desenvolveu neuropatia após o tratamento, pois todos os que apresentaram essa condição após 1 ano já a apresentavam no início do estudo.

4.4 REMISSÃO DO DIABETES

Esta variável foi definida como uma variável dicotômica (Critério Remissão ou Não remissão) para cada momento de avaliação (perda de 10% do peso e após 1 ano). A categoria critério de remissão inclui remissão parcial e completa. A possível associação entre o tipo de tratamento (Cirúrgico ou Clínico) e o critério de remissão do diabetes foi testada pelo teste de chi-quadrado. Encontrou-se uma associação estatisticamente significativa entre as duas variáveis tanto no momento de perda de 10% do peso ($\chi^2=24,157$, $gl=1$, $p < 0,001$), como após 1 ano ($\chi^2=27,000$, $gl=1$, $p < 0,001$). Nenhum dos pacientes do grupo de tratamento Clínico apresentou critério remissão do diabetes nem após a perda de 10% e nem após 1 ano. Já o grupo de tratamento cirúrgico teve 1 paciente sem remissão e 16 com critério de remissão, dos quais 7 tiveram remissão parcial e 9 remissão completa. Após 1 ano, 4 pacientes deste grupo tiveram remissão parcial e 12

remissão completa. Cabe ressaltar que apenas um dos pacientes apresentou “regressão” da sua remissão, isto é, após perda de 10% do peso teve remissão completa que virou remissão parcial na avaliação após 1 ano. Todos os outros pacientes ficaram estáveis ou apresentaram melhora dos parâmetros bioquímicos.

Foi utilizado o termo critério de remissão para este estudo realizado com um mês de cirurgia e com um ano, pois segundo a American Diabetes Association (ADA) (5) a terminologia remissão seria usada quando obtida a glicemia abaixo da faixa para diabetes, na ausência de terapia farmacológica adequada, de grande esforço na mudança do estilo de vida, ou história de operação bariátrica/metabólica e outros procedimentos em desenvolvimento (como por exemplo dispositivos endoluminais). Esta poderia ser caracterizada como parcial ou completa. A remissão parcial significa hiperglicemia sub-diabética (HbA1c não diagnóstica para diabetes [$<6,5\%$] e glicemia de jejum entre 100 e 125 mg/dL [5,6 - 6,9 mmol/L]) por, pelo menos um ano de duração, na ausência de terapia farmacológica ativa ou procedimentos em desenvolvimento. A remissão completa é o retorno às medidas normais do metabolismo da glicose (HbA1c na faixa normal, glicemia de jejum $< 100\text{mg/dL}$ [5,6 mmol/L]) por, pelo menos um ano de duração, na ausência de terapia farmacológica ativa ou procedimentos em desenvolvimento.

5 DISCUSSÃO

5.1 INÍCIO DO ESTUDO

Este estudo mostrou que os sujeitos obesos e diabéticos tinham uma idade média de 44,9 ($\pm 1,9$) anos no grupo cirúrgico e 40,82 ($\pm 2,4$) anos no grupo clínico, não havendo diferenças entre os grupos também na variável sexo. Arnos et al. (54) referiram que a maioria dos casos, hoje na faixa entre 40-59 anos, em 2030, com o envelhecimento da população e melhores condições de tratamento, estarão na faixa de 60-79 anos. Citam também estes autores que os 124 milhões de diabéticos tipo 2 em 2007 seriam 221 milhões para o ano de 2010; o IDF de 2006 em 246 milhões em 2007 e 380 milhões para 2025. Em 2010, o IDF estimou em 285 milhões em 2010 e 439 milhões para 2030, portanto as previsões vêm mostrando o aumento do número de casos de DM2. Este último estudo refere no Brasil uma estimativa de 7,6 milhões de diabéticos em 2010 e 12,7 milhões em 2030.

A incidência da obesidade também vem aumentando no mundo, Wansink e Wansink (55), em seu estudo, publicaram uma curiosa análise de 52 pinturas da última ceia onde ocorreu um aumento dos alimentos, pães e pratos na mesa durante os anos. E a relação entre obesidade e diabetes tipo 2 é bem definida na literatura (32).

É importante salientar que a maioria dos tratamentos clínicos para diabetes tipo 2 levam a aumento de peso. Kahn et al.(56) observaram que os indivíduos tiveram ganho de 4,8 Kg em cinco anos, utilizando rosiglitazona. Esse aumento, seguido ao tratamento do diabetes, é causado por vários motivos como o aumento da ingestão calórica causado pela perda da supressão do apetite controlado pelo sistema nervoso central por diminuição da insulina endógena; também pelo medo de hipoglicemia fazendo o indivíduo alimentar-se mais frequentemente, e por diminuição da perda através da glicosúria com a melhora do controle glicêmico, que desacelera o metabolismo; também o uso de insulina aumenta a massa corporal através de efeito anabólico.

O DM2 apresenta em sua evolução complicações macrovasculares,

como o infarto agudo do miocárdio, e microvasculares como a nefropatia e retinopatia, além da neuropatia diabética (05).

No presente estudo, os pacientes investigados foram determinados como tendo limite máximo de doença de oito anos de evolução e insulino-terapia de cinco anos, com tempo mínimo de tratamento de seis meses. O estudo não foi randomizado, apenas os indivíduos elegíveis e encaminhados para cirurgia bariátrica foram operados; já o grupo clínico constou de pacientes que optaram em buscar tratamento clínico, apesar de serem explícitas as indicações e resultados já publicados de cirurgia em obesos diabéticos. Foi observado que os dois grupos foram comparáveis quanto à presença de neuropatia, presença de microalbuminúria, alterações do clearance de creatinina, além do uso de insulino-terapia. Já dentro do período máximo de doença, os indivíduos do grupo clínico apresentaram um tempo médio de doença maior que o do grupo cirúrgico ($54,4 \pm 7,8$ e $29,7 \pm 7,9$, $P=0,006$), o que pode ter refletido na presença da retinopatia significativamente maior no início do estudo.

A retinopatia diabética é uma complicação vascular do DM2, com prevalência fortemente relacionada à duração do diabetes. É a causa mais frequente de novos casos de cegueira entre adultos, com idade entre 20-74 anos. A retinopatia diabética progride de leves anormalidades proliferativas, onde ocorre aumento da permeabilidade vascular, para retinopatia diabética não proliferativa moderada e grave, caracterizada por obstruções vasculares, e para retinopatia diabética proliferativa (RDP), caracterizada pelo crescimento de novos vasos sanguíneos na retina e superfície posterior do vítreo. Edema macular, caracterizado pelo espessamento da retina e de microsangramento pode se desenvolver em todas as fases de retinopatia. Gravidez, puberdade, hiperglicemia, hipertensão e cirurgia de catarata prévia podem acelerar essas mudanças. Até 21% dos pacientes com DM2 têm retinopatia no momento do diagnóstico. A perda de visão devido à retinopatia diabética resulta de vários mecanismos. A visão central pode ser prejudicada por edema macular e pela não perfusão capilar. Neovascularização e contração do tecido fibroso podem tracionar a retina e levar ao descolamento

tracional, produzindo severa perda de visão, e muitas vezes irreversível. Além disso, os neovasos podem sangrar, adicionando a complicação adicional de hemorragia pré-retinianas ou vítreo. Finalmente, o glaucoma neovascular pode ser uma causa de perda visual. A duração do diabetes é provavelmente o mais forte preditor para o desenvolvimento e progressão da retinopatia. A prevalência de qualquer retinopatia foi de 8% em três anos, 25% em 5 anos, 60% em 10 anos, e 80% aos 15 anos (5).

5.2 ANÁLISE DOS 2 GRUPOS APÓS PERDA DE 10% DE PESO

Laferrère et al.(52) formaram dois grupos de mulheres, nove submetidas à DGYR e um grupo de 10 submetidas a tratamento clínico, dieta de 1000 kcal/dia buscando uma perda de 10 Kg. Todas as pacientes eram diabéticas há menos de cinco anos, sem uso de insulina e com HbA1c menor que 8%. Antes da perda de peso, a glicemia de jejum, insulina, pró-insulina, peptídeo C, glucagon, o GLP-1, o GIP, nem variáveis estimuladas durante o teste de tolerância à glicose foram significativamente diferentes. A perda no grupo cirúrgico ocorreu em média de $32,3 \pm 13,1$ dias e com dieta $55 \pm 9,9$ dias ($P=0,001$). Todas as pacientes do grupo cirúrgico pararam a medicação para diabetes e, no grupo de dieta, duas descontinuaram e oito reduziram a dose; todas usavam diabestostático oral (metformina). Peso corporal, IMC, glicose de jejum, insulina, peptídeo C, pró-insulina e avaliação da resistência à insulina foram reduzidas de forma equivalente nos dois grupos e as incretinas dosadas em jejum não apresentaram alterações. O nível de glicose estimulado por 50 g de glicose oral foram significativamente menores no grupo operado, os níveis das incretinas estimuladas aumentou de forma significativa somente após a cirurgia.

Neste trabalho, todos os pacientes faziam uso de diabestostáticos orais (DO) variados e alguns de insulina; o uso de DO após a perda de peso foi significativamente menor no grupo cirúrgico; a percentagem de pacientes que

usavam insulina diminuiu após a perda de peso. Porém não foi possível realizar análise estatística, visto que os sujeitos deste estudo tinham um tempo de evolução do diabetes maior com doença mais grave, fato observado pela necessidade de associação de insulina em alguns casos. O grupo cirúrgico teve uma resposta melhor no controle da doença e necessidade de medicamentos. Isto é evidenciado por outros autores (22, 57). Neste estudo, para o grupo clínico foi orientado uso de dietas e medicamentos para uma perda de 10%, o que ocorreu com $4,6 \pm 0,3$ meses, enquanto que no cirúrgico isto aconteceu em um mês ($P < 0,001$); a perda de peso no grupo clínico poderia ter sido mais rápida se tivessem sido realizadas visitas clínicas com um intervalo mais próximo como evidenciado por Laferrère et al.(52). Na análise da glicemia pré-tratamento, não houve diferença significativa entre os dois grupos; foi observada uma queda significativa da glicemia nos dois grupos quando ocorreu a perda de peso programada. Na análise das concentrações de insulina também não foi evidenciada diferença significativa no início do estudo, mas após perda de peso ocorreu queda significativa nos dois grupos, sendo significativamente maior no grupo cirúrgico. Os valores do HOMA-IR não foram significativamente diferentes entre os grupos no início. Após perda de 10% ocorreu queda significativa nestes valores, todavia no grupo cirúrgico a queda foi significativamente mais acentuada. Esta queda nos dois grupos foi coincidente com o estudo de Laferrère et al. (52), que também constatou uma perda de peso equivalente; o controle do diabetes foi maior no grupo cirúrgico fato evidenciado na mudança da necessidade de medicamentos.

O estudo de Laferrère et al.(52) fez uma importante análise do efeito incretínico do GLP-1 e o GIP nos dois grupos, e os dados sugeriram que este efeito não é relacionado à perda de peso. No entanto, este mecanismo permaneceu obscuro, se isto acontece por uma estimulação rápida nas células L do íleo distal e ou o desvio do duodeno. O GLP-1 depois da glicose oral aumentou seis vezes e o efeito das incretinas aumentou cinco vezes após a DGYR, mas não após a dieta. Estas alterações de incretinas fazem comprovam as teoria do intestino distal de Rubino (23) para melhora do diabetes com DGYR confirmada no meu trabalho.

Neste, na análise da HbA1c foi observado que não houve efeito significativo na análise das médias iniciais ($p=0,055$). Porém, após a perda de peso o fator Tempo exerceu efeito significativo sobre esta variável ($p<0,001$). A concentração média, após a perda de peso, foi significativamente menor que no momento de ingresso no estudo sem interação Grupo \times Tempo, ou seja, sem diferença entre os grupos ($p=0,732$).

O objetivo inicial da análise do Peptídeo C foi excluir casos de diabetes tipo 1. O fator Grupo teve efeito estatisticamente significativo sobre essa variável ($p=0,001$), a média do grupo Cirúrgico foi significativamente superior no início do estudo. O fator Tempo teve também efeito significativo ($p=0,021$), as médias no início do estudo foram significativamente superiores às médias no momento em que os pacientes perderam 10% do seu peso inicial. As análises mostraram que a média, no momento de ingresso no estudo, foi significativamente superior à média após a perda de 10% do peso, só no grupo Cirúrgico ($p=0,009$). No grupo Clínico não foi observada essa diferença. Estes resultados mostram que o grupo Cirúrgico apresentou sempre concentrações médias de peptídeo C superiores e que, após a perda de 10% do peso, houve uma queda significativa dos níveis só para esse grupo.

A dosagem do peptídeo C permite avaliar a capacidade de secreção da célula- β e, principalmente, diferenciar os casos de diabetes tipo 1 daqueles tipo 2. No DM2, há resistência à insulina e um aumento compensador da produção e da liberação de insulina, o que pode causar lesão das células beta. Diabetostáticos orais estimulam a produção de insulina e/ou tornam as células beta mais sensíveis à ação desta. Com o progresso da lesão das células beta, diabéticos do tipo 2 podem produzir menos insulina e precisar de injeções. A produção de insulina endógena reflete-se no nível de peptídeo C. Assim, esse exame pode ser usado para monitorar a atividade das células beta e pode ajudar o médico a determinar quando o tratamento com insulina deve ser iniciado. Anticorpos antinsulina podem interferir na mensuração da insulina endógena; nestes casos a medida do peptídeo C é uma alternativa útil para avaliá-la. Medidas do peptídeo C podem ser usadas também com medidas dos níveis de insulina e

de glicose para determinar a causa de hipoglicemia e auxiliar seu tratamento, como em casos de insulinoma. Nestes casos, o peptídeo C pode monitorar o resultados do tratamento, inclusive detectar recidivas. Algumas vezes, a dosagem do peptídeo C pode ser usada para avaliar pessoas com síndrome metabólica (58).

Neste trabalho, a queda dos níveis de peptídeo C no grupo cirúrgico acompanha a queda observada nos níveis de insulina no período em que ocorreu a perda de peso. Isto foi observado por Lee et al.(59) que estudaram 205 obesos mórbidos diabéticos tipo 2 submetidos a tratamento cirúrgico, os quais tiveram redução dos níveis de peptídeo C.

O peptídeo C é uma proteína que conecta as cadeias A e B na pró-insulina e facilita seu processamento à insulina biologicamente ativa nos grânulos secretórios das ilhotas pancreáticas. Após a clivagem da pró-insulina, o peptídeo C intato permanece armazenado com a insulina nesses grânulos e é subsequentemente secretado com a insulina, em quantidades equimolares. Sendo assim, o peptídeo C pode ser considerado como um marcador independente da secreção de insulina. Entretanto, em algumas situações, a concentração sérica de peptídeo C não é proporcional às taxas de secreção de insulina. Um exemplo disso é a disfunção renal: como cerca de 85% do peptídeo C é metabolizado pelos rins e o restante excretado intato pela urina, uma queda da função renal implica em redução da metabolização do peptídeo C, com elevação de seus níveis séricos. A dosagem do peptídeo C está relacionada a manutenção da atividade secretora, mas pode considerar que possa reduzir o risco de complicações crônicas da doença, podendo portanto apresentar atividade biológica. Estudos em humanos mostram que a administração de peptídeo C em diabéticos tipo 1 com neuropatia apresentaram melhora da função autonômica (60), sensitiva e vibratória (61), outros estudos têm mostrado redução da albuminúria (62), e alguns influência na retinopatia (63, 64).

A análise dos valores de hematócrito não mostrou diferenças na comparação entre os grupos antes e após a perda de peso; o estudo da hemoglobina mostrou que o fator Grupo não exerceu efeito significativo sobre

esta variável. No entanto, o fator Tempo teve efeito significativo sobre a média de hemoglobina. A concentração de hemoglobina no momento de ingresso no estudo foi maior que a concentração medida após a perda de 10% do peso inicial, sem distinção significativa entre os grupos. Chama a atenção que, mesmo com a reposição vitamínica de rotina nos pacientes operados, a restrição e a dissabsorção na dieta nos dois grupos pode estar levando à deficiência de ferro. A concentração média de albumina não foi diferente entre os grupos no início do estudo e após perda de peso. Dessa forma, pelos resultados encontrados poder-se-ia inferir que, mesmo com a redução na ingestão calórica e proteica, a síntese hepática de albumina foi mantida, enquanto para a síntese e renovação celular pode ter sido utilizada a proteína da perda muscular (65). Santos (65) em análise nutricional de 15 pacientes, antes e seis meses após DGYR, observou uma queda significativa do nível de hemoglobina no pós-operatório, porém somente 6,7% abaixo no nível de referência. Na análise da média do hematócrito não foi observada redução significativa dos níveis que estavam dentro do normal no pré-operatório. No pré-operatório, o nível médio de albumina foi de $3,9 \pm 0,3$ g/dL, com um paciente (6,7%) apresentando nível abaixo do valor de referência e o restante, (93,3%) valores adequados. Não houve alteração significativa no sexto mês de pós-operatório. Dois pacientes (13,3%) apresentaram albumina abaixo do valor mínimo de referência.

Neste estudo a análise da concentração plasmática das enzimas hepáticas mostrou que não houve diferenças entre os grupos na média de AST nem de ALT. Na análise após perda de 10% de peso ocorreu um efeito significativo sobre a média de AST. A concentração dessa enzima sofreu uma queda significativa após a perda de peso; entretanto a concentração plasmática de ALT não foi afetada pela perda de peso. Furuya Junior (66) analisou prospectivamente 40 pacientes submetidos à DGYR, analisando estes efeitos na doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA). Também estudou a variação de provas de função hepática e análise histológica de produto de biópsias. As AST e ALT apresentavam valores normais em 88% e 89%, respectivamente no pré-operatório. Apenas um paciente apresentava níveis alterados destas enzimas hepáticas nesse

momento ($P= 0,0281$, $P= 0,964$, respectivamente). Ao contrário do presente estudo Furuya Júnior (66) não evidenciou diferença dos níveis no pós-operatório.

O grupo cirúrgico apresentou médias de ureia estatisticamente inferiores ao grupo clínico e o fator Tempo mostrou efeito significativo sobre as concentrações de ureia, ocorrendo uma queda nas concentrações deste resíduo nitrogenado após a perda de peso. Houve diferença entre a concentração inicial e após a perda de peso só no grupo cirúrgico. Já no grupo clínico não houve diferença entre esses dois tempos. Para a variável creatinina não houve efeito estatisticamente significativo dos fatores Grupo, Tempo, nem da sua interação. Em resumo, o grupo cirúrgico apresentou uma queda significativa nas concentrações de ureia após a perda de peso. Não houve efeito sobre as concentrações de creatinina em nenhum dos grupos. Vale ressaltar que tanto a média de creatinina quanto da ureia estiveram dentro da faixa de normalidade nos dois grupos em todos os momentos.

5.3 RESULTADOS DO GRUPO SUBMETIDO À DGYR

O estudo do grupo cirúrgico foi desenvolvido em três momentos, no início do estudo, com perda de 10% do peso e após um ano da DGYR. As médias de AST e ALT um ano após a cirurgia apresentaram diferenças significativas quando comparados aos valores iniciais e 30 dias após a cirurgia. Isto é, a queda dos valores foi evidente apenas após um longo período, porém, em todos os momentos, as médias estiveram dentro da faixa de normalidade.

Os valores médios de Albumina, Hematócrito e Hemoglobina não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os momentos de avaliação, o que demonstra que não ocorreu desnutrição e que tanto a reposição de vitaminas, bem como a orientação nutricional têm sido adequadas.

As concentrações médias de Ureia apresentaram uma diminuição significativa entre a avaliação inicial e 30 dias após. Apesar de não

apresentar diferença significativa, foi observado que os valores de Ureia tenderam a aumentar e voltar ao patamar inicial após um ano da cirurgia.

As variáveis Peso, IMC, Glicemia, Hemoglobina glicosilada, Peptídeo C, Insulina e HOMA-IR apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os três tempos. Houve uma queda dos valores iniciais até 30 dias após a cirurgia, valores esses que diminuíram ainda mais na avaliação feita um ano após a cirurgia.

Outros autores evidenciaram resultados similares na perda de peso e controle do diabetes, utilizando DGYR comparando com outras técnicas cirúrgicas. Muscelli et al.(32) compararam os efeitos de perda de peso induzida por duas técnicas na ação de insulina de obesos não diabéticos. Os autores realizaram a análise de dezoito pacientes não diabéticos, com obesidade grave (IMC: $53,5 \pm 9,0$ kg/m²) e 20 do mesmo sexo e idade, porém magros (IMC: $23,8 \pm 3,0$ kg/m²), que foram submetidos a estudos metabólicos, incluindo a medição da sensibilidade à insulina. Submetidos à DGYR, BPD com gastrectomia vertical e reavaliados entre cinco e seis meses de pós-operatório e novamente entre 16-24 meses. No início do estudo, os pacientes eram hiperinsulinêmicos ($P < 0,0001$), hipertrigliceridêmicos ($P < 0,0001$), e profundamente resistentes à insulina ($P < 0,0001$) em comparação com os controles. Perda de peso foi equivalente em ambos os procedimentos cirúrgicos (em média 53 kg). No grupo de DGYR, a sensibilidade à insulina normalizou-se em 16 meses, em contraste, com o grupo BPD, que foi normalizada em seis meses aumentando ainda mais aos 24 meses, apesar de um fenótipo persistente obesos (índice de massa corporal: $33,2 \pm 8,0$ kg/m²). Concluíram que os pacientes obesos operados tiveram melhora da sensibilidade à insulina em relação à perda de peso com o uso de procedimentos como a DGYR, mas foi completamente revertida por abordagens mais dissabsortivas (BPD) muito antes de normalização do peso corporal. A absorção de nutrientes seletiva e os hormônios intestinais podem interagir uns com os outros na gênese das anormalidades metabólicas da obesidade. Os procedimentos de BPD foram efetivos em obesos, mais efetivos do que o DGYR na análise de parâmetros clínicos e laboratoriais, entretanto os cuidados nutricionais devem ser mais

rigorosos.

Quais seriam os candidatos a mecanismos de melhora do metabolismo da glicose na DGYR, adaptado do citado por Cohen et al.(67):

- 1) Exclusão dos nutrientes do estômago distal e duodeno por inibir a secreção de um possível sinal que promove a resistência insulínica.
- 2) Nutrientes expostos no intestino delgado distal mediado pelo GLP-1 e/ou outro mediador.
- 3) Neoglicogênese intestinal: estudos comparando pacientes com exclusão duodenal e banda gástrica mostraram nos primeiros um efeito benéfico na ingestão alimentar e na homeostase da glicose envolvendo neoglicogênese intestinal.
- 4) Alterações nos mecanismos de transporte de glicose .

Alguns autores questionam a necessidade de exclusão duodenal para efeitos antidiabéticos, justificando que na gastrectomia vertical ocorre um efeito similar a outros procedimentos, tendo efeito hormonal além de restritivo, sugerindo oferecê-la para pacientes abaixo de 35 Kg/m² (IMC). Questionam se os efeitos sobre doença crônica poderiam se manter a longo prazo, sugerindo estudos prospectivos randomizados. Valderas et al.(68) apresentaram resultados da gastrectomia vertical de 928 casos com um acompanhamento de três anos, resolução de 93,1% dos pacientes diabéticos e melhora em 6%, como complicações observou trombose de veia porta em 0,9%. Já Stacy (69) em uma revisão sistemática de casos de pacientes submetidos à gastrectomia vertical analisou dez estudos e o pior resultado em nível de remissão e melhora dos pacientes com DM2 foi de 69%, trazendo a tona a necessidade da exclusão duodenal para controle do diabetes, sugerindo serem necessários outros estudos.

Estudo de Boza et al.(70) analisou a eficácia do controle do DM2 com DGYR em 30 pacientes obesos com IMC abaixo de 35Kg/m² e com duração do diabetes de 4±2,9 anos, doze meses após o procedimento observou-se remissão em 83,3% com HbA1c decrescendo de 8,1± 1,8% para 5,9±1,1%. Concluíram ser um procedimento seguro.

5.4 PAPEL DA RESITÊNCIA À INSULINA

A perda de peso induz a redução da gordura visceral e aumento da sensibilidade à insulina (64, 71 e 72).

Neste estudo a perda de peso nos 3 momentos 123,3Kg, 106,5kg e 79,2± 4,4Kg mostrou ser significativo, o que se refletiu na melhora da ação da insulina evidente de forma nítida na variação do Índice HOMA-IR (12,5 ± 2,4, 3,1±0,4 e 1,6±0,3 respectivamente). Pournara et al.(57) compararam a perda de peso e resolução do diabetes entre o DGYR e a banda gástrica, sendo significativa a diferença a favor do primeiro procedimento no primeiro ano, que se manteve mesmo após três anos. O índice HOMA-IR teve diminuição rápida de nove para cerca de oito nos primeiros dois dias, assim como melhoraram os níveis de insulina.

A esteatose hepática, muito presente nos obesos está associada à resistência à insulina e diabetes. Um estudo de Korenblat et al.(73) teve como objetivo determinar a relação entre a gordura intra-hepática e a ação da insulina no fígado, no músculo esquelético e no tecido adiposo em obesos não diabéticos. Para determinar a sensibilidade insulínica foi utilizado o procedimento “clamp” euglicêmico-hiperinsulêmico. Na análise dos resultados observou-se que o conteúdo de triglicérides intra-hepático foi diretamente correlacionado com as concentrações plasmáticas basais de insulina ($r = 0,598$, $P < 0,001$) e inversamente correlacionado com a sensibilidade hepática à insulina ($r = 0,599$, $P < 0,001$). Assim, a gordura visceral está associada ao aumento da resistência insulínica (74).

O tecido adiposo visceral é um importante fator de risco para as desordens metabólicas nos obesos, portanto a redução do tecido adiposo tem que ser um objetivo fundamental no tratamento da obesidade (75). Contudo, o tecido adiposo visceral está relacionado aos triglicérides intra-hepáticos, sendo estes os melhores marcadores para doença metabólica, o que foi comprovado nesse estudo, comparando obesos com níveis diferentes de triglicérides e avaliando a sensibilidade à insulina através de clamp euglicêmico-hiperinsulêmico.

Vários estudos procuraram comparar a dieta restritiva hipocalórica e a resistência à insulina. Kirk et al.(71) determinaram os efeitos da restrição calórica randomizando 22 indivíduos obesos para dieta com alto teor (>180mg/d) e baixo teor de carboidratos (<60g/d). Para determinar a ação da insulina foram utilizados o clamp euglicêmico-hiperinsulêmico, biópsias musculares e ressonância magnética. Após 48 horas de restrição calórica houve alteração no conteúdo hepático de triglicérides, na sensibilidade hepática à insulina e na produção de glicose, enquanto a perda de peso de 7% afetou a captação de glicose mediada pela insulina em nível muscular.

Alguns autores discutem se a omentectomia poderia melhorar os efeitos metabólicos da cirurgia bariátrica por redução da gordura visceral. Fabbrini et al.(76) compararam a perda de peso realizando DGYR, sem e com omentectomia. Seis e 12 meses após a cirurgia, observaram que não ocorreu diferença significativa na sensibilidade à insulina e nos níveis de HOMA-IR e HbA1c. Concluiu-se que, apesar da gordura visceral estar associada à disfunção metabólica, ela não é uma causa importante para resistência à insulina. Assim a omentectomia não deve ser considerada uma opção terapêutica para pacientes com DM2. O mecanismo responsável pela relação entre a gordura visceral e doença metabólica em pessoas obesas ainda não está totalmente esclarecido.

A variação da fisiologia intestinal reforça a resolução da resistência à insulina após DGYR. Campos et al.(77), publicaram um estudo que buscou identificar os efeitos na secreção hormonal independente da perda de peso sobre a eliminação da glicose periférica. Dois grupos de pacientes obesos diabéticos foram estudados: um grupo submetido à DGYR com dieta padronizada e um submetido à restrição calórica somente. Foram feitas avaliações metabólicas através do clamp euglicêmico-hiperinsulêmico e teste de tolerância após uma refeição. Os grupos foram estudados no início, 14 dias e seis meses após a cirurgia. No início do estudo não houve diferença entre os dois grupos. Aos 14 dias, a perda do excesso de peso foi semelhante, a glicemia de jejum teve o mesmo comportamento, e a glicemia pós-prandial teve um comportamento melhor após a cirurgia. Aos seis meses ocorreu perda média de 49,7% do excesso de peso e alterações no nível de glicemia de jejum e de insulina. Concluiu-se que a melhoria na captação

periférica de glicose só ocorreu após perda substancial de peso.

Stylopoulos et al.(78) observaram em ratos um aumento do gasto energético e da temperatura corporal após DGYR, o que evidencia relação com o controle metabólico e melhora da sensibilidade à insulina após as modificações anatômicas.

5.5 REMISSÃO DO DIABETES

Vários autores têm demonstrado que os pacientes obesos diabéticos tipo 2 têm apresentado melhora clínica quando submetidos a tratamento cirúrgico da obesidade, porém são estimuladas pesquisas controladas que avaliem o controle da doença, a busca de resolução ou melhora de complicações já instaladas, associadas à melhora da função da célula beta e da sensibilidade à insulina, além da prevenção de indicadores de risco metabólico como constatado neste estudo(79, 80).

Buse et al.(81) em artigo de revisão procuraram estabelecer critérios para definir “cura de diabetes”: cura seria a restauração da saúde; remissão parcial seria uma glicemia de jejum de 100-125mg/dl durante um ano sem medicação e, remissão completa seria a glicemia e HbA1c normal acima de um ano sem medicações, prolongada quando acima de cinco anos sem medicações.

Estes critérios que são citados em vários trabalhos, foram atualizados pela American Diabetes Association (ADA) (5, 67).

Esta declaração consensual da ADA definiu critérios de cura do DM2 com as seguintes definições (são as mesmas para o diabetes tipo 1 e tipo 2): Remissão é definida como a obtenção de glicemia abaixo da faixa para diabetes, na ausência de terapia farmacológica adequada (medicações anti-hiperglicêmicas ou imunossupressoras após transplante), grande esforço na mudança do estilo de vida, ou história de operação bariátrica/metabólica e outros procedimentos em desenvolvimento (como por exemplo dispositivos endoluminais). Esta pode ser caracterizada como parcial ou completa. A remissão parcial significa hiperglicemia subdiabética (HbA1c não diagnóstica para diabetes (<6,5%) e glicemia de jejum entre 100 e 125 mg/dL (5,6 - 6,9 mmol/L) por, pelo menos um ano de duração, na ausência de terapia

farmacológica ativa ou procedimentos em desenvolvimento. A remissão completa seria o retorno às medidas normais do metabolismo da glicose (HbA1c na faixa normal, glicemia de jejum < 100mg/dL (5,6 mmol/L)) por pelo menos um ano de duração, na ausência de terapia farmacológica ativa ou procedimentos em desenvolvimento.

A glicemia não diabética resultante de medicações de uso contínuo ou procedimentos repetidos, como a cirurgia bariátrica, não se adequaria à definição de remissão, tendo em vista que essas intervenções são consideradas tratamento.

Poderia ser considerado remissão após procedimentos cirúrgicos ou uso de dispositivos endoluminais, apenas após o paciente ter alcançado a estabilidade, não necessitando mais de repetidos ajustes e/ou troca de dispositivos.

Remissão prolongada é a que dura mais do que cinco anos e pode ser considerada operacionalmente como cura. O período de cinco anos foi escolhido arbitrariamente, tendo em vista que não existe dado atuarial indicando a probabilidade de recidiva durante longos períodos de tempo a partir do início da normoglicemia. É reconhecido que o risco de recidiva provavelmente se mantém mais alto para pessoas com diabetes do que para indivíduos pareados por idade, sexo, IMC e raça, que nunca tiveram diabetes.

Neste estudo, nenhum sujeito do grupo clínico teve normalização dos níveis glicêmicos que pudesse trazer uma expectativa em apresentar remissão.

No grupo cirúrgico, na análise feita após 30 dias, um paciente continuou diabético sem remissão e 16 em níveis de remissão, dos quais sete tiveram parcial e nove remissão completa. Após um ano, quatro pacientes deste grupo tinham níveis de remissão parcial e 12 de remissão completa. Cabe ressaltar que apenas um dos pacientes apresentou “regressão” da sua remissão, isto é, após perda de 10% do peso, teve remissão completa que virou remissão parcial na avaliação após 1 ano.

Todos os outros pacientes ficaram estáveis ou apresentaram melhora dos parâmetros bioquímicos.

Nannipieiri et al.(80) ao estudar fatores preditores para a remissão do diabetes, em 43 obesos mórbidos, sendo 32 diabéticos submetidos a DGYR. Os indivíduos foram testados antes, 45 dias e um ano após a cirurgia. A perda de peso foi similar entre os diabéticos e os não diabéticos. A sensibilidade à insulina melhorou em ambos os grupos com a diminuição da massa corporal, mas permaneceu mais baixa em diabéticos tipo 2, em relação aos não diabéticos. A HbA1c e a glicemia tiveram remissão em nove pacientes em 45 dias de cirurgia e em mais 16 após um ano. No diabético tipo 2, a função da célula beta melhorou logo após a cirurgia, os obesos submetidos à DGYR apresentam rápidas e profundas adaptações metabólicas, a sensibilidade à insulina melhorou na proporção da perda de peso e a sensibilidade a células beta aumentou independente da perda de peso. Com a análise um ano após a cirurgia a remissão depende da capacidade funcional das células beta.

Estudo de Vetter et al.(37) através de meta-análise mostrou resolução mínima de 84% a 98% em DGYR e 48% a 68% em procedimentos restritivos do diabetes em acompanhamento de 2 anos. Comentam sobre preditores para resolução do diabetes (duração maior que 10 anos e uso de insulina). Torquati et al.(82) cita o IMC, sexo, HbA1c e tratamento pré-operatório com diabetostáticos orais, além de medidas menores como medida da circunferência abdominal como parâmetros de predição para a resolução do diabetes.

Os resultados do tratamento clínico são sabidamente muito ruins, Saydah et al.(83) analisando 1574 diabéticos evidenciaram bom controle da doença com diminuição dos fatores de risco para doença cardiovascular somente em 7,3% dos indivíduos.

Neste estudo, nenhum sujeito do grupo clínico teve normalização dos níveis glicêmicos que pudesse trazer uma expectativa em apresentar remissão .

5.6 DIMINUIÇÃO DO RISCO DE COMPLICAÇÕES

Levar a HbA1c abaixo ou ao redor de 7% tem mostrado reduzir as complicações microvasculares e neurológicas, contudo para prevenção da doença microvascular é necessário mantê-la abaixo deste nível (05).

No presente estudo, no grupo clínico não foi observado que a HbA1c tenha alcançado estes níveis após perda de peso.

Dos 20 pacientes iniciados no estudo dentro do grupo clínico somente 11 perderam o peso programado (10%), em um ano somente 4 foram reavaliados, todos com ganho de peso, o que não permitiu um “n” para análise estatística deste grupo nesse momento. Isto reflete a necessidade de estudos em grupos clínicos precisarem de medidas rigorosas de acompanhamento mantendo-se estes pacientes sobre vigilância dos observadores.

Vários estudos controlados, sabendo que o tratamento clínico geralmente traz resultados insatisfatórios em relação ao controle de complicações cardiovasculares, têm como protocolo envolver mudanças de hábitos alimentares e instituição de programas de atividade física, tendo como meta, a manutenção da HbA1c em níveis mais próximos do normal empregando cuidados e orientações rigorosas.

O *Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT)* (05) buscou manter a HbA1c em 7% em um grupo diabético por 11,5 anos, tendo ocorrido uma diminuição das doenças cardiovasculares (CVD) em 40% dos sujeitos; este trabalho também mostrou significativa redução da albuminúria comparado com controle glicêmico convencional mas não evidenciou melhora da retinopatia e neuropatia (84).

O *Action in Diabetes and Vascular Diseases: Preterax and diamicrom modified release controlled evaluation (ADVANCE)* (05) agrupava diabéticos por 8 anos, tendo como objetivo uma HbA1c de 6,5%,. Observou-se uma diminuição da CVD em 32% dos indivíduos. Este decréscimo ocorreu nos sujeitos sem doença micro ou macrovascular, além de redução da albuminúria. Se isso for conseguido sem hipoglicemia severa ou outro efeito adverso, pode ser buscado em diabetes de curto tempo de duração, expectativa de vida longa e sem doenças cardiovasculares significativas.

Por outro lado, metas menos rigorosas podem ser apropriadas em pacientes com história de hipoglicemia severa, expectativa de vida reduzida, doença microvascular avançada, complicações macrovasculares e aqueles com longo tempo de evolução, nos quais o objetivo é difícil de atingir, apesar de medidas educacionais, monitorização adequada da glicose com efetivas doses de hipoglicemiantes e/ou insulina (85). Outro estudo chamado de *Action to control cardiovascular risk in diabetes (ACCORD)* (05), tinha por objetivo a HbA1c de 6,5% em média, com tempo de diabetes de 10 anos, a redução da CVD foi 35%, evidenciada principalmente nos diabéticos mais recentes.

A HbA1c reflete a glicemia média ao longo de vários meses e tem valor preditivo para complicações. Sua determinação deve ser realizada rotineiramente em todos os pacientes com diabetes na avaliação inicial, a cada 3 meses com finalidade de se determinar se as metas glicêmicas têm sido alcançadas e mantidas (86, 87).

Foi visto que para cada 1% de redução da HbA1c média, houve diminuição no risco de complicações: microvasculares (retinopatia, neuropatia e nefropatia) em 37%, infarto agudo do miocárdio em 14% e de óbitos relacionados ao diabetes em 21%, fato descrito por Stratton et al.(87). Williamson et al.(88) observaram redução de 25% da mortalidade total e 28% daquela relacionada a doenças cardiovasculares.

Segundo a ADA (05), a HbA1c mantida abaixo de 7% reduz as complicações neurológicas do diabetes tipo 1 e tipo 2. Com a manutenção destes níveis de hemoglobina, estudos tem demonstrado prevenção da doença vascular como o *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)* (89) que sugere redução do risco de doença macrovascular, da proteinúria e doença vascular, outros como o Kumamoto (90) e mais recentemente o VADT (05) tem demonstrado significativa redução de complicações microvasculares e neurológicas com terapias intensivas com dosagens e uso de insulina três vezes ao dia comparadas com o controle convencional. Em cada um destes estudos o tratamento que visou reduzir a HbA1c para 7% (1% acima do limites de normalidade) foi associado a queda dos marcadores de complicações microvasculares Contudo um controle rigoroso levou a casos de hipoglicemia e ganho de peso (91).

O Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) descreve que os riscos de se buscar uma glicemia próxima do normal podem ser minimizados pelos benefícios relacionados a complicações microvasculares. Uma redução significativa das complicações cardiovasculares foram descritas em 2008 em três grandes estudos (ACCORD, ADVANCE, e VADT) Detalhes destes três estudos são apresentados em uma declaração da ADA (92).

Glaucoma, catarata, e outros distúrbios do olho podem ocorrer mais frequentemente em pessoas com diabetes. Além da duração do diabetes, outros fatores que aumentam o risco incluem a hiperglicemia crônica (93), a presença de nefropatia (94) e hipertensão (95,05).

São medidas gerais nível A para reduzir o risco da progressão para retinopatia segundo a ADA (05), otimizar o controle glicêmico e da pressão arterial. No diagnóstico do diabetes para screening nível B, todo diabético tipo 2, deve ser submetido a um exame inicial com pupila dilatada e a seguir anualmente, estes exames devem ser repetidos em tempo mais curtos, quando existir retinopatia progressiva. Uma das principais motivações para a triagem para a retinopatia diabética é a eficácia comprovada da cirurgia de fotocoagulação a laser, na prevenção da perda da visão em pacientes com elevado risco de retinopatia diabética proliferativa, edema macular clinicamente significativo, e, em alguns casos de retinopatia não proliferativa grave. Geralmente este procedimento é benéfico para reduzir o risco de perda de visão, mas não de reversão já instalada.

Neste estudo, os pacientes do grupo cirúrgico não tinham retinopatia e 36,4% daqueles do grupo clínico apresentavam a complicação, justificando-se esta diferença pelo tempo de evolução do diabetes ($P=0,006$).

Todos os pacientes diabéticos tipo 2 devem ser avaliados para a presença de neuropatia distal simétrica no diagnóstico e, a seguir, pelo menos anualmente, usando testes clínicos; exames eletrofisiológicos raramente são precisos em casos atípicos (05). A neuropatia diabética manifesta-se de diversas maneiras, pode ser focal ou difusa, sensitiva, motora e autonômica. É muito importante que ela seja reconhecida e tratada precocemente, afastar outras causas, tratar formas pouco sintomáticas ou

formas graves, como a neuropatia autonômica cardiovascular, além de outras como gastrointestinal e sistema urinário. O controle glicêmico pode diminuir a progressão da lesão, mas não reverter lesão neuronal instalada (96).

Neste trabalho, foi avaliada a presença de neuropatia pré-tratamento nos 2 grupos e não evidenciado associação significativa. A porcentagem de pacientes no grupo cirúrgico que apresentou neuropatia após um ano (31,3%), foi menor que o número de pacientes que apresentavam neuropatia no início do estudo (52,9%). No entanto, o pequeno número de pacientes neste grupo limitou a análise e não foi possível demonstrar uma redução estatisticamente significativa da prevalência de neuropatia ($p > 0,05$). É importante ressaltar que nenhum dos pacientes desenvolveu neuropatia após o tratamento, pois todos os que apresentaram essa condição após 1 ano, já haviam apresentado no início do estudo. Foi utilizado para diagnóstico de neuropatia, a eletroneuromiografia periférica que, na prática clínica, não é o melhor exame para diagnóstico, visto que o exame clínico e o uso do diapasão são mais utilizados, pois o primeiro exame avalia fibras mais grossas e não as fibras "c" que transmitem calor e dor (97). Este trabalho buscou associar a melhora do diabetes com mudança do padrão da eletroneuromiografia, apesar da literatura mostrar que lesões instaladas não serão revertidas. Contudo, o pouco número de casos não possibilitou uma análise estatística adequada que evidenciasse diferenças entre o início e o final do estudo.

A nefropatia em geral ocorre em 20-40% dos pacientes com diabetes, e a albuminúria entre 30-299mg/24hs tem sido o marcador para desenvolvimento desta. A progressão para macroalbuminúria (>300mg/24hs) é indicativo de progressão para insuficiência renal (98), contudo o tratamento pode diminuir a progressão da doença renal. O tratamento intensivo buscando a normoglicemia, além do controle da pressão arterial, são recomendações nível A segundo a ADA (05) para o tratamento. Estudos em pacientes em vários estágios de nefropatia, principalmente aqueles com doença progressiva, apesar do controle de pressão e normoglicemia estabelecidos, beneficiam-se com restrição proteica na dieta (99). O nível de creatinina sérica pode mensurar o nível da doença renal. Os pacientes

devem ser orientados quanto a preservação da função renal, com agressivo tratamento da pressão arterial, controle da glicemia sérica e dislipidemia. É importante citar que a dosagem da microalbuminúria e proteinúria pode variar se o indivíduo realizar atividade física nas 48 horas antecedentes à realização do exame, também deve haver um cuidado com dietas hiperproteicas que podem influenciar os resultados e piorar a função renal.

Em nosso estudo não houve associação estatisticamente significativa entre os 2 grupos do estudo e as variáveis *Clearance* de creatinina ($p=0,503$) e Microalbuminúria ($p=0$). Após a cirurgia, essas variáveis não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os momentos de avaliação. Apesar de não ser o melhor parâmetro para diagnóstico de doença renal (05), a medida da proteinúria evidenciou uma queda significativa, após um ano do início do estudo.

Um dos objetivos deste trabalho foi avaliar a presença de complicações do diabetes e variação na progressão destas no grupo de pacientes diabéticos operados, não mostrou resultado significativo. A ampliação do número de pacientes analisados e realização de outros ensaios controlados e randomizados possibilitará evidenciar resultados tardios após controle e/ou remissão do DM2 em pacientes submetidos à DGYR.

5.7 PÓS OPERATÓRIO

Algumas particularidades devem ser valorizadas no pós-operatório de obesos diabéticos tipo 2. Por exemplo, Vetter et al.(37) descreveram considerações sobre orientações e cuidados pós-cirúrgicos. A ingestão calórica deve ser mínima depois das operações bariátricas e os pacientes estão em alto risco de hipoglicemia. O tratamento com medicamentos antidiabéticos orais geralmente é interrompido imediatamente antes da cirurgia e as necessidades de insulina reduzidas após os procedimentos. Os pacientes podem necessitar apenas de insulina de ação prolongada basal no período pós-operatório imediato, para a correção de eventual hiperglicemia, se necessário. Logo que os pacientes voltem a se alimentar, a insulina de ação rápida é preferível à regular para a cobertura prandial, pois pode ser

administrada imediatamente após as refeições e sua ação rápida reduz o risco de hipoglicemia. Diabetostáticos orais devem ser evitados até que os pacientes comecem a se alimentar regularmente. É importante salientar que alguns pacientes não toleram a metformina por causa dos efeitos colaterais gastrointestinais.

Os resultados pós-operatórios podem ser influenciados por vários fatores como experiência do cirurgião na realização do procedimento, capacidade do paciente em aderir aos novos hábitos dietéticos adequando o volume, a quantidade de refeições e a reposição de vitaminas. Ao nível de controle do diabetes, a presença de doenças associadas, o tempo de evolução do diabetes e a função residual de células beta influenciam este resultado.

Dixon et al.(53) apresentaram os resultados de estudo efetuado por um grupo da International Diabetes Federation de diabetologistas, endocrinologistas, cirurgiões e especialistas em saúde pública, que fizeram uma revisão do papel correto das operações no tratamento e prevenção do DM2. Novas técnicas devem ser avaliadas rigorosamente para avaliar eficácia, segurança e demonstrar suas equivalências ou superioridade comparadas as cirurgias tradicionais, realizando estudos em humanos após ensaios pré-clínicos. Estudos randomizados são precisos para avaliar os diferentes procedimentos cirúrgicos para tratamento do diabetes, comparando entre eles e com tratamentos não cirúrgicos emergentes.

5.8 INCRETINAS

São definidos os efeitos de várias incretinas no metabolismo da glicose, enquanto outras necessitam de novos estudos randomizados comparando grupos submetidos a tratamento clínico e cirúrgico e dosando as incretinas. Incretinas ou análogos desta são utilizados em medicamentos anti diabéticos. Este trabalho não fez a dosagem de incretinas, mas o seu efeito deve ter influenciado os resultados obtidos. O GLP-1, por exemplo, em humanos promove saciedade e reduz o apetite. Além disso, sua ação sobre as células alfa reduz a secreção de glucagon pós-prandial, ocasionando diminuição da glicogenólise hepática e ajudando a regular o esvaziamento

gástrico, com diminuição da secreção ácida. Sobre as células beta melhora a secreção de insulina dependente de glicemia, e sobre o sistema nervoso central, aumenta a saciedade e diminui a ingestão para energia. (100, 101, 102, 103). Trabalhos mostram que a infusão de GLP-1 controla o peso, conforme estudo de Zander et al.(104). A maioria dos antidiabéticos proporciona redução do peso, dependendo da dose. Assim, no estudo de Vilsboll et al.(105) avalia-se que a liraglutida, que é um análogo do GLP-1, observou-se redução do peso, dependendo da dose.

Os efeitos do PYY em indivíduos com perda de peso similar são estudados com relação a efeitos anorexígenos e hormonais quando submetidos a tratamento clínico e cirúrgico. Valderas (68) e seu grupo desenvolveram um estudo prospectivo no qual dividiram 32 pacientes em 3 grupos de oito pacientes obesos grau 2 e submetidos à DGYR, gastrectomia vertical, ou submetido à dieta hipocalórica de 1300-1800 kcal/d e modificação de hábitos de vida Outro grupo de pacientes magros foi utilizado para controle. Após 2 meses de estudo, a perda de peso foi similar, o PYY aumentou nos 2 primeiros grupos mas não naquele submetido a tratamento clínico.

O GIP não tem sido estudado de forma intensa como o GLP-1 ou PYY, e tem mostrado resultados inconsistentes (37) . Laferrere et al.(52) relataram um aumento de 1,6 vezes nos níveis pós-prandiais do GIP 1 mês após a DGYR.

A grelina, produzida pelas células A das glândulas oxínticas no fundo gástrico, normalmente está elevada durante o jejum. No hipotálamo ela estimula o apetite. A distensão do fundo gástrico induz a diminuição da produção de grelina e proporciona um estímulo anorexigênico que determina a saciedade. Após o *bypass* gástrico, observa-se redução dos níveis séricos de grelina (106). Um estudo demonstrou redução dos níveis de grelina após o DGYR para valor 77% menor que o de um grupo controle pareado de pessoas magras e 72% menor que o de um grupo controle pareado de pessoas obesas (107). A grelina tem efeitos que facilitam o controle do diabetes através da secreção de hormônios como adrenérgicos, GH e cortisol que são contrainsulínicos e também diminui a secreção de adiponectina, uma adipocina que promove a sensibilidade à insulina (108).

5.9 CIRURGIA PARA O DIABETES- QUANDO?

A realização da cirurgia bariátrica em pacientes com DM2, que apresentam o IMC acima de 35 Kg/m², é um procedimento aceito mundialmente por endocrinologistas e cirurgiões, com resultados publicados e repetidos em vários estudos (25, 109); também as técnicas que podem ser empregadas no Brasil são bem determinadas pelo CFM (07).

A discussão ocorre quando se indica tratamento cirúrgico para indivíduos com índice de obesidade menor que 35 Kg/m² e aplicação de outras técnicas.

Vários encontros foram realizados buscando discussão e consenso nestes pontos.

O Diabetes Surgery Summit (DSS) (28), concluiu que o DGYR melhora diabetes por meio de outros mecanismos, além da redução do peso corporal e da diminuição da ingestão de alimentos e poderia ser considerado como alternativa para tratamento do DM 2 em pacientes com IMC maior ou igual a 30kg/m²; enquanto que banda gástrica melhora o diabetes somente pelo mecanismo de controle de saciedade.

Em 2009, um consenso da Associação Americana de Diabetes (ADA) e da Associação Europeia de Estudo do Diabetes (EASD) publicado por Nathan (110), estabeleceu um algoritmo para tratamento inicial e ajustes na abordagem do diabético tipo 2:

- pacientes que foram submetidos a cirurgia bariátrica, especificamente os diabéticos tipo 2 devem ser submetidos a suporte medicamentoso e acompanhamento do estilo de vida.
- apesar de alguns ensaios terem mostrado benefício no controle glicêmico após a cirurgia bariátrica em pacientes com IMC entre 30-35 Kg/m², não há atualmente evidências suficientes para a cirurgia ser empregada rotineiramente, sendo reservada para protocolos de pesquisa.
- os benefícios ao longo do tempo, os custos, e riscos da cirurgia bariátrica em indivíduos com DM2, precisam ser estudados em bons ensaios controlados e randomizados, buscando o acompanhamento médico e qualidade de vida como fator de comparação.

O autor conclui que existe um problema na escassez de estudos em que se comparem os resultados do tratamento clínico e cirúrgico a longo prazo.

Neste estudo não foi possível manter o acompanhamento do grupo clínico, apesar de se utilizar o protocolo de tratamento aprovado pela ADA, onde os pacientes perderam peso, tiveram uma melhora do controle da glicemia numa fase inicial. Porém estes resultados não se mantiveram após um ano de acompanhamento. Estudos demonstram com um tratamento clínico rigoroso comparando com o convencional um melhor e significativo controle como o estudo LOOKAHEAD (10) em andamento, que randomizou aproximadamente 5000 indivíduos obesos aplicando tratamento convencional, associado à rigorosa modificação no estilo de vida, buscando perda de 10% do peso em 1 ano, bem como manutenção após este período. Comparando com o tratamento convencional, os grupos tinham um IMC médio de 35,9 e 36 kg/m² respectivamente, 15 e 16% de uso de insulina. A perda de peso em 1 ano foi 8,6% e 0,7%; após quatro anos de 4,7% e 1,1%. A queda da HbA1c foi de 0,64 e 0,14 ($p = 0.001$) e da glicemia de 21,5 e 7,2.

Apesar de argumentos para defender o uso da cirurgia no tratamento do diabetes estarem publicados, este conceito inevitavelmente sofre resistência de especialistas, que consideram a doença como de tratamento clínico, utilizando ou não o argumento da morbidade e mortalidade da operação, embora se saiba que se trata de doença base que está associada a complicações e redução da expectativa e qualidade de vida.

Apesar de estudos evidenciarem a segurança em centros de excelência em cirurgia bariátrica com 0,28% de mortalidade, conforme descrito por DeMaria et al.(111) em 58000 pacientes operados. Estes autores compararam a letalidade da cirurgia bariátrica com a mortalidade de outros procedimentos, como revascularização do miocárdio com mortalidade de 3,5% e esofagectomia de 9,1%.

Vários autores verificaram o controle do diabetes pelas operações para tratamento da obesidade. Inicialmente imaginou-se que isso ocorria pelo

controle do peso, contudo, a melhora rápida do diabetes, mesmo antes de ocorrer perda ponderal importante, respondeu a esta dúvida (19, 20, 21), observado em alguns trabalhos experimentais usando dieta normal inclusive para carboidratos. Este dado sugere que a alteração anatômica e funcional provocadas pela operação são os fatores que mais contribuem para a melhora e, na maior parte dos casos, normalização dos parâmetros relacionados à síndrome metabólica. A metanálise de Buchwald et al.(109) incluiu estudos de cirurgia bariátrica publicados desde janeiro de 1990 até abril de 2006. Foram revistos os casos de pacientes nos quais ocorreu resolução e melhora das manifestações clínicas a curto prazo (menos de 2 anos após a cirurgia bariátrica) e a longo prazo, com base nos dados metabólicos dos níveis de insulina, nível de HbA1c e os níveis de glicose em jejum. Nos 621 estudos incluídos nesta revisão sistemática, 78% dos pacientes diabéticos tiveram resolução das manifestações clínicas do DM2, e cerca de 86,6% melhoraram. A proporção de doentes com resolução ou melhora do diabetes foi semelhante tanto a curto (menos de 2 anos) como a longo prazo (mais de 2 anos). Laferrère et al.(52) compararam um grupo de pacientes obesos com DM2 submetidos à DGYR (n=9) com outro (n=10) no qual foi oferecido dieta hipocalórica, além dos medicamentos para tratamento. O primeiro foi analisado antes e um mês após o procedimento e o de tratamento clínico antes e após perda de 10kg. O GLP-1 depois de estímulo com glicose oral aumentou seis vezes, o efeito das incretinas aumentou cinco vezes após a DGYR, mas não após a dieta; o nível de glicose pós-prandial também regrediu mais após a operação.

Além da evidente melhora da qualidade vida dos pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, avaliando-se itens físicos e psicológicos, é observado que os diabéticos apresentam melhora do quadro clínico muitas vezes antes de se observar grande perda de peso. Isto abriu caminhos para a pesquisa de fatores diversos como responsáveis pelo retorno à euglicemia e redução de medicações em 80 a 100% desses pacientes. Porém não existem dados sobre o impacto das complicações crônicas micro e macrovasculares. Desta forma, existe dúvida sobre o quanto será aumentada a longevidade dos pacientes operados.

5.9.1 Pacientes com DM2 podem ser operados independentemente do seu IMC?

Para avaliar os resultados do tratamento cirúrgico de pacientes diabéticos tipo 2, com IMC abaixo de 35 Kg/m², tem se revisado os trabalhos que publicam dados da população asiática; esta geralmente tem um índice de peso menor e diabéticos com complicações, conforme constatado por Chiu et al.(112) onde o risco de apresentar diabetes dos asiáticos e chineses ao 24 e 25 de IMC, é o mesmo que na população branca canadense aos 30 kg/m². Sahah et al.(113) estudaram 55 indivíduos asiáticos diabéticos tipo 2 com IMC abaixo de 35Kg/m² submetidos à DGYR, e observaram uma queda da glicose pós-prandial com um mês de pós-operatório de 233 mg/DI para valores próximo de 100 mg/DI, sendo que, após nove meses foi observado uma glicemia pós-prandial media de 89 mg/DI. Esta remissão se manteve por 2 anos após o tratamento. Este mesmo estudo aborda uma significativa diminuição do risco de doenças coronarianas e infarto agudo do miocárdio. Foi proposto um estudo randomizado controlado chamado COSMID (comparasion of surgery vs. medicines for Indian diabetes).

A cirurgia em paciente com IMC menor que 35kg/m² foi estudada por Cohen et al.(114, 115), que realizaram DGYR em 37 pacientes diabéticos tipo 2 com tempo de evolução variando de 18 meses a 13 anos, e história de uso de insulina e medicações orais. Os objetivos primários foram manter a HbA1c menor que 7, a glicemia pré-prandial entre 90-130mg/DI e o pico de glicemia pós-prandial < 180mg/DI. Entre 1-10 semanas de pós-operatório, todos os pacientes estavam sem medicação, sendo suspensas com a normalização da glicemia e queda da HbA1c. Entre 2002 e 2008, o mesmo autor analisou 66 pacientes com DM2 de um total de 127 pacientes, com 72 meses de acompanhamento: 99% obtiveram resolução ou melhora. Também observou uma diminuição do risco de doença coronariana e infarto.

Schauer et al.(116) estudaram pacientes com índice de massa corporal (IMC) entre 27 e 43 e demonstraram que, dentro de um ano, tendo como objetivo reduzir a HbA1c abaixo de 6%, isto ocorreu em 40% no grupo submetido a cirurgia bariátrica (DGYR de 42%, gastrectomia vertical de 37%) comparados a aproximadamente 12% para os pacientes conduzidos com o

melhor tratamento clínico disponível.

O estudo de Mingrone et al.(117), da Universidade Católica de Roma-Itália e no Centro Médico de Nova York- Presbyterian/Weill Cornell, evidenciou taxas da remissão de 75% para DGYR e 95% para BPD; e zero para o tratamento clínico nos pacientes com o IMC maior de 35. Nos grupos cirúrgicos, a perda de peso e IMC não foram preditores do controle do diabetes, o que sugere que tais procedimentos cirúrgicos possam exercer os efeitos no diabetes que são independentes da perda ponderal

Além da dificuldade de controle do diabético com índices menores de obesidade ou com sobrepeso, de diferenças raciais, como por exemplo aqueles de origem asiática, que têm menos obesidade, mas diabetes com complicações graves, tem se estimulado estudos onde se busca definir critérios para a indicação cirúrgica, hoje bem definida para obesos grau 2 e 3. O DSS (28), definiu os critérios para emprego dessa forma de tratamento no DM2. Os pacientes obesos (IMC ≥ 30 Kg/m²) e portadores de DM2 são candidatos ao tratamento cirúrgico com realização do *bypass* duodenojejunal associado ou não a procedimento gástrico restritivo. Aprovou-se em consenso, o emprego do DGYR como técnica de escolha.

Considerando as evidências de que a maioria dos pacientes que foram submetidos à DGYR ou DBP mantém-se em remissão do diabetes, sem a necessidade de medicação em vários anos de acompanhamento, há uma razão definitiva para optar-se pela operação. A experiência clínica com a cirurgia bariátrica, bem como dados das investigações em animais, sugerem agora que a operação em pacientes com DM2 não deveria estar na base atual do corte pelo IMC de 35 kg/m², mas sim sobre a avaliação da relação risco/benefício. Frequentemente depara-se com indivíduos com IMC menor que 35 Kg/m², diabéticos, com outras comorbidades que interferem na qualidade de vida. Há necessidade de se estabelecer outros parâmetros para definir o candidato ideal e o tipo mais adequado de operação. Este fato foi observado no estudo de De Sá (118) onde em 27 pacientes com DM2 descontrolado, com IMC abaixo de 35 Kg/m², submetidos à DGYR com observação média de 20 meses, ocorreu completa resolução do diabete, com

glicemia abaixo de 100 mg/dL e HbA1c abaixo de 6% e não uso de medicamentos. Na avaliação pós-operatória ocorreu 100% de melhora da glicemia e 48% de resolução do diabetes.

A dificuldade em se analisar esses resultados cirúrgicos decorrem do fato de que muitos estudos não são randomizados, com tempo curto de acompanhamento, dificuldade de normatização dos procedimentos técnicos e de acompanhamento a longo prazo através da análise da qualidade de vida.

Variações técnicas são bem vindas, e devem ser comparadas às tradicionais e ao tratamento clínico, lembrando que podem ser a oportunidade para muitos pacientes.

5.10 LIMITAÇÕES PARA INDICAR CIRURGIA PARA TODOS OS DIABÉTICOS TIPO 2

Vários autores, fundamentados em estudos com pacientes com DM2, com índice de obesidades menor que 35 Kg/m², justificam o procedimento cirúrgico para prevenir complicações e, inclusive indicando antes destas surgirem; outros imaginam ser a cirurgia uma indicação após extinguir toda outra possibilidade de tratamento.

É necessário buscar parâmetros que possam determinar quais os pacientes que terão uma melhor ou pior resposta ao tratamento cirúrgico, como um trabalho de Lee et al.(59), que utilizou o nível de peptídeo C em 205 obesos diabéticos operados, associando estes níveis com a remissão do diabetes. Estes autores evidenciaram que níveis séricos de peptídeo C menor que 3, entre 3-6 e acima de 6ng/ml; estão associados a remissão de 55,3%, 82% e 90,3% respectivamente.

Por isso é uniforme a conclusão de que são necessários estudos randomizados comparando-se os melhores tratamentos clínicos e cirúrgicos, avaliando-se a melhora dos parâmetros de controle do DM2, e principalmente a evolução das complicações.

Os procedimentos e operações que investigam resultados no tratamento do DM2 ainda necessitam ser melhor avaliados em novos estudos randomizados e controlados, comparando o tratamento cirúrgico com o clínico. Somente assim, no futuro, poderá existir uma conclusão mais segura que possa definir qual o melhor atendimento a ser ofertado aos pacientes, com possibilidade de cura definitiva da sua doença.

Não podemos deixar de considerar a dificuldade de se realizar ensaios randomizados, pois o paciente submetido a tratamento clínico não vai procurar o cirúrgico, e aquele que fez a escolha pela cirurgia pode não ter realizado o tratamento clínico de maneira adequada. Existem várias pesquisas avaliando a resposta do diabético ao tratamento medicamentoso, melhorando o estilo de vida e utilizando medicações. Para se estabelecer grupos de estudo alguns critérios devem ser definidos:

- Os pacientes devem receberem adequada informação e com imparcialidade?
- O paciente não ser coagido a iniciar algum tratamento. (ex: questões financeiras.)
- Deve ser estabelecido um equilíbrio sobre as escolhas dos grupos (dificuldade de encontrar especialistas, é ético conduzir em países em desenvolvimento onde algum tratamento é melhor que outro).

Alguns desafios devem ser enfrentados, como encontrar pessoas dispostas a serem randomizadas, ou definir a população a ser estudada em tratamento cirúrgico ou clínico (IMC é adequado?), e quais seriam as variáveis para permitir uma comparação adequada?

É necessário cruzar DGYR com tratamento clínico, e a influência de tratamento médico intensivo com mudança no estilo de vida, com exercícios aeróbicos, dietas e tratamento adequado de acordo com ADA (119).

5.11 PERSPECTIVAS

O DM2 é uma doença primariamente de tratamento clínico que tem controle inadequado na maioria das vezes, e que tem no tratamento cirúrgico

realizado em obesos com IMC acima de 35 Kg/m², uma opção adequada para controle e até remissão da doença. Isto em algumas casuísticas acontece a longo prazo, inclusive com comprovada redução da mortalidade. Também é comprovado que centros de excelência têm um índice baixo de complicações e mortalidade cirúrgica. Os poucos casos que não respondem tão bem, são diabéticos insulino dependentes com um maior tempo de evolução. Também é evidenciado que um percentual considerável de diabetes autoimune está inserido dentro do grupo de diabéticos tipo 2, discutindo se a pequena perda de peso, ou a manutenção da obesidade central, inflamação subclínica com elevação de interleucina-6 poderiam ser mecanismos de falência do tratamento cirúrgico. Os trabalhos devem buscar identificar fatores relacionados a uma melhor resposta ao tratamento cirúrgico.

Como grande parte dos diabéticos tipo 2 no mundo tem o IMC abaixo de 35 Kg/m², a fronteira em levar este procedimento para este grupo de pacientes foi ultrapassada com vários trabalhos e determinações, como o IDF (53), que considerou a cirurgia para obesos acima de 30 Kg/m².

Outra crítica é que o IMC deixa a desejar como ponto de corte em indicar ou não um tratamento cirúrgico, pois este não prediz o risco metabólico; também não há um IMC mínimo que garanta sucesso do tratamento, portanto dever-se-iam buscar alternativas ao IMC ou associadas a este critério para indicar um procedimento cirúrgico.

Alguns fatos devem ser determinados, como qual seria o melhor momento de indicar a cirurgia e quais seriam os melhores candidatos. Apesar da dificuldade em randomizar os candidatos a tratamento, a idéia de que serão necessários estudos randomizados comparando-se o melhor tratamento clínico com o cirúrgico, em técnicas consagradas como o DGYR e outras, é uniforme entre os autores. Tais condutas visam com isso um melhor controle do DM2, com diminuição das complicações e do risco de mortalidade que comumente esta patologia desencadeia, tornando cada vez mais sedimentado o termo Cirurgia Metabólica.

6 CONCLUSÕES

6.1 Após a realização deste estudo, atendendo o objetivo geral, pode-se concluir: a técnica DGYR para tratamento cirúrgico do DM2, em indivíduos obesos, é eficaz no controle do diabetes, com redução significativa da necessidade de medicação após uma perda de 10% de peso, o que não ocorreu quando obtida com tratamento clínico.

6.2 Respondendo aos objetivos específicos, concluiu-se que:

- 1) No momento do início do estudo todos os pacientes usavam diabetostáticos orais; após perda de 10% do peso todos os pacientes do grupo clínico continuavam a usar este tratamento e somente 11,8% do grupo cirúrgico. Neste último grupo, com um ano de pós-operatório, nenhum paciente manteve o uso de medicamento.
- 2) O tempo para perda de 10% do peso do grupo cirúrgico foi de 1 m \pm 0 mês e do grupo de tratamento clínico foi de 4,6 \pm 0,3 meses, diferença significativa do ponto de vista estatístico.
- 3) Com a perda de 10% do peso, tanto o grupo cirúrgico quanto o clínico, tiveram uma diminuição significativa das concentrações de insulina, porém a queda foi mais acentuada no grupo cirúrgico. É importante salientar que as médias sempre estiveram dentro da faixa de normalidade.
- 4) Após a perda de 10% do peso, tanto o grupo cirúrgico quanto o clínico tiveram uma diminuição significativa entre as concentrações de glicose e do índice HOMA-IR, porém a queda foi maior no grupo cirúrgico onde as médias das variáveis atingiram níveis próximos da normalidade.
- 5) O índice de hemoglobina, da AST e da HbA1c tiveram diminuição significativa após perda de peso nos dois grupos, todavia nos dois momentos do estudo, as médias da hemoglobina e da AST estavam dentro do normal, já a HbA1c não estava dentro da média

normal no início da análise, e assim continuou após a perda de peso (6,3% no grupo cirúrgico e 7,35% no clínico).

- 6) O peptídeo C e a ureia diminuíram com a perda de 10% somente no grupo cirúrgico, variação significativa do ponto de vista estatístico (respectivamente $p=0,009$ e $p=0,003$).
- 7) Não ocorreu variação significativa nas médias do hematócrito, da albumina, da ALT e da creatinina em nenhum momento do estudo em nenhum dos grupos.
- 8) Na análise do grupo cirúrgico, após um ano da cirurgia, não ocorreu variação significativa dos valores de albumina, hematócrito, hemoglobina, creatinina.
- 9) Considerando o grupo cirúrgico, verificou-se que as variáveis peso, IMC, glicemia, HbA1c, peptídeo C, Insulina e o HOMA-IR apresentaram diferença significativa entre os 3 tempos (início, perda de 10% e 1 ano) ($P<0,001$).
- 10) Não ocorreu diferença significativa na análise da função renal mensurada pelo clearance de creatinina e microalbuminúria; esta última teve uma média acima do nível de normalidade no início e após um ano do procedimento. A proteinúria teve queda significativa entre o início e um ano, com média dentro do normal na segunda medida ($p=0,015$). Neste grupo não foram evidenciados sinais de retinopatia.
- 11) A porcentagem de pacientes no grupo cirúrgico que apresentou neuropatia após um ano (31,3%), foi menor que o número de pacientes que apresentavam neuropatia no início do estudo (52,9%). No entanto, não foi possível demonstrar uma redução estatisticamente significativa da prevalência de neuropatia ($p>0,05$). É importante ressaltar que nenhum dos pacientes desenvolveu neuropatia após o tratamento, pois todos os que apresentaram essa condição após 1 ano, já a haviam apresentado no início do estudo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 01 American diabetes association diagnosis and classification of diabetes mellitus (position statements). *Diabetes Care*. 2005; 1: 37-42.
- 02 Winer N, Sowers JR. Epidemiology of diabetes. *J Clin Pharmacol*. 2004; 44: 397-405.
- 03 Lefébvre P, Pierson A. The Global challenge of diabetes. *World Hosp Health Serv*. 2004; 40(3): 37-42.
- 04 World Health Organization. Prevalence of diabetes in the Who Region of the Americas. Disponível em: http://www.who.int/diabetes/facts/world_figures/em/index3.html. Acessado em 11-fevereiro-2008.
- 05 American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2010. *Diabetes Care* . 2010; 33 (1): S11–S61.
- 06 Laaksonem DE, Niskanen L, Lakka HM. Epidemiology and treatment of the metabolic syndrome. *Ann Med*. 2004; 36: 332-46.
- 07 Zeve JL, Tomaz CA. Cirurgia Metabólica- Cura para o Diabetes Tipo 2. *ABCD Arq Bras Cir Dig*. 2011; 24 (4): 312-17.
- 08 Aaron WE, Richards WO, Fowler MJ. Bariatric surgery for patients with diabetes. *Clinical Diabetes*. 2007; 25(3): 83-9.
- 09 Garrido Júnior AB. Cirurgia da Obesidade. São Paulo: Editora Atheneu,2002.
- 10 National Institute of diabetes & digestive & kidney diseases of the national Institutes of Health (United States). (acesso em 2012 april 15) Disponível em <https://www.lookaheadtrial.org/public/home.cfm>
- 11 Monteiro CA, Moura EC, Conde WL, et al. Socioeconomic status and obesity in adult populations of developing countries: a review. *Bulletin of the World Health Organization*. 2004; 82(12): 940-6.
- 12 World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. *Who Technical Report Series*, Geneva, 894, 2000.
- 13 Sjostrom L. Morbidity of severely obese subjects. *J Clin Nutr*. 1992; 55: 508s-515s.
- 14 Oliveira I V. Cirurgia bariátrica no âmbito do sistema único de saúde: tendências, custos e complicações (dissertação). Brasília: Curso de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília; 2007.
- 15 Guimarães M. Perda salvadora. *Pesquisa Fapesp online (internet)*. 2008 (acesso em 2010 jan 27); 149: 3p. Disponível em: <http://www.revistapesquisa.fapesp.br/?art=3576&bd=1&pg=1>

- 16 Rubino F, Marescaux J. Effect of duodenal-jejunal exclusion in a non-obese animal model of type 2 diabetes: a new perspective for an old disease. *Ann Surg.* 2004; 239: 1-11.
- 17 Morínigo R, Lacy AM, Casamitjana R, et al. GLP-1 and changes in glucose tolerance following gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *Obes Surg.* 2006; 16: 1594-601.
- 18 Marinari GM, Papadia FS, Briatore L, et al. Type 2 diabetes and weight loss following biliopancreatic diversion for obesity. *Obes Surg.* 2006; 16: 1440-4.
- 19 Rubino F. Bariatric surgery: effects on glucose homeostasis. *Bariatric Surgery.* 2006; 9: 497-507.
- 20 Rubino F, Forgione A, Cummings D et al. The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Ann Surg.* 2006; 244: 741-9.
- 21 Scopinaro N. Biliopancreatic diversion: mechanisms of action and long-term results. *Obes Surg.* 2006; 16: 683-9.
- 22 Pories WJ, Swanson MS, Macdonald KG, et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg.* 1995; 222: 339-52.
- 23 Hickey MS, Pories WJ, MacDonald KJ Jr, et al. A new paradigm for type 2 diabetes mellitus. Could it be a disease of the foregut? *Ann Surg.* 1998; 227(5): 637-44.
- 24 Pories WJ, MacDonald Jr MG, Flickinger MG. et al. Is type II diabetes mellitus (NIDDM) a surgical disease? *Ann Surg.* 1992; 215(06): 633-43.
- 25 Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E. Bariatric surgery: a systematic review meta-analysis. *JAMA.* 2004; 292: 1724-37.
- 26 Rubino F, Gagner M. Potential of surgery for curing type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg.* 2002; 236(5): 554-9.
- 27 Cohen R, Schiavon CA, Côrrea JL, et al. Exclusão duodenal para o tratamento do Diabetes Mellitus tipo 2 em pacientes com índice de massa corpórea entre 22 e 34 Kg/m²: relato de 2 casos. *Bariátrica e metabólica.* 2007; 1(2): 89-90.
- 28 Rubino F, Kaplan LM, Schauer PR, et al. The Diabetes Surgery Summit Consensus Conference: recommendations for the evaluation and use of gastrointestinal surgery to treat type 2 diabetes mellitus. *Annals of Surgery.* 2010; 251: 399-405.

- 29 Flanebaum L. Mechanisms of weight loss after surgery for clinically severe obesity. *Obes Surg.* 1999; 9: 516-23.
- 30 Capella JF, Capella RF. The weight reduction operation of choice: vertical banded gastroplasty or gastric bypass. *Am J Surg.* 1996; 71: 74-9.
- 31 Scopinaro N, Gianetta E, Adami GF et al. Biliopancreatic diversion. *World J Surg.* 1998; 22: 936-46.
- 32 Muscelli E, Mingrone G, Camastra S, et al. Differential effect of weight loss on insulin resistance in surgically treated obese patients. *The American Journal of Medicine.* 2005; 118: 51-7.
- 33 Pinkney JH, Sjöström CD, Gale EA. Should surgeons treat diabetes in severely obese people? *THE LANCET.* 2001; 357: 1357-9.
- 34 Carroll JF, Franks SF, Smith AB, et al. Visceral adipose tissue loss and insulin resistance 6 months after laparoscopic gastric banding surgery: a preliminar study. *Obes Surg.* 2009; 19: 47-55.
- 35 Bowne W, Julliard K, Castro AC. et al. Laparoscopic gastric bypass is superior to adjustable gastric band in super morbidly obese patients- A prospective, comparative analysis. *Arch Surg.* 2006; 141: 683-89.
- 36 Schauer PR, Burguera B, Ikramuddin S, et al. Effect of laparoscopic roux-en y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg.* 2003; 238(4): 467-85.
- 37 Vetter ML, Cardillo S, Rickels MR, et al. Narrative review: effect of bariatric surgery on type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2009; 150: 94-103.
- 38 Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1): an intestinal hormone, signaling nutritional abundance, with an unusual therapeutic potencial. *Trends Endocrinol Metab.* 1999; 10: 229-35.
- 39 Vahl TP, Paty BW, Fuller B, et al. Effects of GLP-1(7-36)NH₂, GLP-1(7-37), and GLP-1(9-36)NH₂ on intravenous glucose tolerance and glucose-induced insulin secretion in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(4): 1772-9.
- 40 Rask E, Olsson T, Soderberg S et al. Impaired incretin response after a mixed meal is associated with insulin resistance in nondiabetic men. *Diabetes Care.* 2001; 24(9): 1640-5.
- 41 Wynne K, Stanley S, Bloom S. The gut and regulation of body weight. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(6): 2576-82.
- 42 Fetner R, McGinty J, Russell C, et al. Incretins, diabetes, and bariatric surgery: a review. *Surg Obes Relat Dis.* 2005; 1: 589-97.
- 43 Vilsboll T, Zdravkovic M, Le-Thi T, et al. Liraglutide significantly improves glycemic control, and lowers body weight without risk of either major or minor

hypoglycemic episodes in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2006; 55: A27–A28.

44 Vollmer K,; Holst JJ, Baller B, et al. Predictors of Incretin Concentrations in Subjects With Normal, Impaired, and Diabetic Glucose Tolerance. *Diabetes*. 2008; 57(3): 678-87.

45 Ballantyne GH. Peptide YY(1-36) and peptide YY(3-36): Part I. Distribution, release and actions. *Obes Surg*. 2006; 16(5): 651-8.

46 Cummings DE, Foster-Schubert KE, Overduim J. Ghrelin and energy balance: focus on current controversies. *Curr Drug Targets*. 2005; 6: 153-69.

47 Crockett SE, Mazzaferri EL, Cataland S. Gastric inhibitory polypeptide (GIP) in maturity-onset diabetes mellitus. *Diabetes*. 1976; 25(10): 931-5.

48 Ross SA, Brown JC, Dupré J. Hypersecretion of gastric inhibitory polypeptide following oral glucose in diabetes mellitus. *Diabetes*. 1977; 26(6): 525-9.

49 Nauck MA, Baller B, Meier JJ. Gastric Inhibitory Polypeptide and Glucagon-Like Peptide-1 in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetologia*. 1993; 36: 741-4.

50 Pöykkö SM, Kellokoski E, Hökkö S, et al. Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003; 52: 2546-53.

51 De Paula AL, Macedo AL, Schraibam V. Gastrectomia com interposição ileal (freio neuroendócrino) como opção cirúrgica de tratamento cirúrgico da obesidade mórbida. *Bariátrica e Metabólica*. 2007; 1: 47-53.

52 Laferrère B, Teixeira J, McGinty J, et al. Effect of weight loss by gastric bypass surgery versus hypocaloric diet on glucose and incretin levels in patients with 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(7): 2479-85.

53 Dixon JB, Zimmet P, Alberti KG, et al. Bariatric surgery: an IDF statement for obese Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*. 2011; 28(6): 628-42.

54 Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: Estimates and Projections to the Year 2010. *Diabetic Medicine* 1997; 14: S7-S85.

55 Wansink B, Wansink CS. The largest Last Supper: depictions of food portions and plate size increased over the millennium. *Int. J. Obes*. 2010; 34: 943-44.

56 Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al . Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*. 2006; 355: 2427-43.

57 Pournaras DJ, Osborne A, Hawkins SC, et al. Remission of type 2 diabetes after gastric bypass and banding: mechanisms and 2 year outcomes. *Annals of Surgery*. 2010; 252(6): 966-71.

58 Melo MR, Martins AR. Lab Tests Online-BR. Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/ Medicina Laboratorial (SBPC/ML). Atualizado em 2011 dec 13; acesso em 2012 abril 25> Disponível em <http://www.labtestsonline.org.br/understanding/analytes/c-peptide/tab/test>.

59 Lee WJ, Chong K, Ser KH, et al . C-peptide predicts the remission of type 2 diabetes after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2012 ;22 (2):293-8.

60 Johansson BI, Borg K, Fernqvist-Forbes E, et al. C-peptide improves autonomic nerve function in IDDM patients. *Diabetologia*. 1996; 39: 687-95.

61 Ekberg K, Brismar T, Johansson BI, et al. Amelioration of sensory nerve dysfunction by c-peptide in patients with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2003; 52: 536-41.

62 Johansson BI, Borg K, Fernqvist-Forbes E, et al. Beneficial effects of c-peptide on incipient nephropathy and neuropathy in patients with type 1 diabetes a three-month study. *Diabetic Med*. 2000;17:181-9.

63 Wahren J, Ekberg K, Johansson J, et al. Role of C-peptide in human physiology. *Am J Physiol endocrinol Metab*. 2000; 278(5): 759-68.

64 Rodacki M, Milech A, Oliveira JE. C-peptide residual secretion makes difference on type 1 diabetes management? *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008; 52: 322-33.

65 Santos LA. Avaliação nutricional de pacientes obesos antes e seis meses após a cirurgia bariátrica [dissertação]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia; 2007 [acesso 2012-04-07]. Disponível em: http://www.bibliotecadigital.ufmg.br/dspace/bitstream/1843/URMR-78VNGN/1/disserta_ofinal.pdf.

66 Furuya Júnior CY. Efeitos da cirurgia de Fobi-Capella na doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA): estudo prospectivo de dois anos [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2006 [acesso 2012-04-07]. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5147/tde-31102006-142922/>.

67 Cohen R, Torres MC, Schiavon CA. Cirurgia metabólica: mudanças na anatomia gastrointestinal e a remissão do diabetes mellitus tipo 2. *ABCD, arq. bras. cir. dig*. 2010; 23(1): 40-45.

68 Valderas JP, Iribarra V, Rubio L, et al. Effects of sleeve gastrectomy and medical treatment for obesity on glucagon like peptide 1 levels and glucose homeostasis in non diabetic subjects. *Obes Surg*. 2011; 21(7): 902-9.

69 Stacy A, Brethauer SA, Hammel JP, Schauer PR. Systematic review of sleeve gastrectomy as staging and primary bariatric procedure. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2009; 5: 469–75.

70 Boza C, Muñoz R, Salinas J, et al.. Safety and efficacy of Roux-en-Y gastric bypass to treat type 2 diabetes mellitus in non-severely obese patients. *Obes Surg*. 2011; 1330-36.

71 Kirk E, Reeds DN, Finck BN, et al. Dietary fat and carbohydrates differentially alter insulin sensitivity during caloric restriction. *Gastroenterology*. 2009; 136(5): 1552–60.

72 Tiikkainen M, Bergholm R, Rissanen A, et al. Effects of equal weight loss with orlistat and placebo on body fat and serum fatty acid composition and insulin resistance in obese women. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2004; 79(1): 22-30.

73 Korenblat KM, Fabbrini E, Mohammed S, et al. Liver, muscle and adipose tissue insulin action is directly related to intrahepatic triglyceride content in obese subjects. *Gastroenterology*. 2008; 134(5): 1369-75.

74 Banerji MA, Lebowitz J, Chaiken RL et al. Relationship of visceral adipose tissue and glucose disposal is independent of sex in black NIDDM subjects. *Am J Physiol*. 1997; 273 :E425-32.

75 Fabbrini E, Magkos F, Mohammed BS, et al. Intrahepatic fat, not visceral fat, is linked with metabolic complications of obesity. *PNAS*. 2009; 106(36): 15430-5.

76 Fabbrini E, Tamboli RA, Magkos F, et al. Surgical removal of omental fat does not improve insulin sensitivity and cardiovascular risk factors in obese adults. *Gastroenterology*. 2010; 139(2): 448–55.

77 Campos GM, Rabl C, Peeva S, et al. Improvement in peripheral glucose uptake after gastric bypass surgery is observed only after substantial weight loss has occurred and correlates with the magnitude of weight lost. *J Gastrointest Surg*. 2010; 14(1): 15–23.

78 Stylopoulos N, Hoppin AG, Kaplan LM. Roux-en-Y gastric bypass enhances energy expenditure and extends lifespan in diet-induced obese rats. *Obesity (Silver Spring)*. 2009; 17(10): 1839-47.

79 Ferrannini E, Balkau B, Coppack SW, et al. Insulin Resistance, Insulin Response, and Obesity as Indicators of Metabolic. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007; 92(8): 2885–92.

80 Nannipieri M, Mari A, Anselmino M. The role of β -cell function and insulin sensitivity in the remission of type 2 diabetes after gastric bypass surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(9): E1372.

81 Buse JB, Caprio S, Cefalu WT, Ceriello A, et al. How do we define cure of diabetes? *Diabetes Care*. 2009;32: 2133-5.

82 Torquati A, Rami LN, Abumrad N, et al. Is Roux-en-Y gastric bypass surgery the most effective treatment for type 2 diabetes mellitus in morbid obese patients? *J Gastrointest Surg*. 2005; 9: 1112-18.

83 Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC, et al. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA*. 2004; 291(3): 335-42.

84 Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009; 360: 129-39.

85 Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2560-72.

86 Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002; 346: 393-403.

87 Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000; 321 (7258): 405-12.

88 Williamson DF, Thompson TJ, Thun M et al. Intentional weight loss and mortality among overweight individuals with diabetes. *Diabetes Care* 2000;23: 1499-504.

89 Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33): UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998; 352: 837-53.

90 Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non insulin dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract*. 1995; 28:103-17.

91 Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1577-89.

92 Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al. American Diabetes Association, American College of Cardiology Foundation, American Heart Association. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific

statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care*. 2009; 32:187-92.

93 Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care*. 1995; 18: 258-68.

94 Estacio RO, McFarling E, Biggerstaff S, et al. Overt albuminuria predicts diabetic retinopathy in Hispanics with NIDDM. *Am J Kidney Dis*. 1998; 31: 947-53.

95 Leske MC, Wu SY, Hennis A, et al. Hyperglycemia, blood pressure, and the 9-year incidence of diabetic retinopathy: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmol*. 2005;112: 799-805.

96 Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, et al. American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 28: 956-62.

97 Rutkove SB. A 52-Year-Old woman with disabling peripheral neuropathy: Review of diabetic polyneuropathy. *JAMA*. 2009; 302(13): 1451-58.

98 Gall MA, Hougaard P, Borch-Johnsen K, et al. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study. *BMJ* .1997; 314: 783-88.

99 Kasiske BL, Lakatua JD, Ma JZ, et al. A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *Am J Kidney Dis*. 1998; 31: 954-61.

100 Kieffer TJ, Habener F. The glucagon-like peptides. *Endocrine Rev*.1999; 20(6): 876-913.

101 Flint A, Raben A, Astrup A, et al. Glucagon like peptide-1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J Clin Invest*. 1998; 101: 515- 20.

102 Wettergren A., Schjoldager B., Mortensen PE et al. Truncated GLP-1 (proglucagon 78-107-amide) inhibits gastric and pancreatic functions in man . *Dig Dis Sci* .1993; 38: 665-73.

103 During MJ, Cao L, Zuzga DS, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor is involved in learning and neuroprotection. *Nat Med*. 2003; 9(9): 1173-9.

104 Zander M, Madsbad S, Madsen JL, et al. 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. *The Lancet*. 2002; 359: 824-30.

105 Vilsboll T, Krarup T, Deacon CF, et al. Reduced post-prandial concentrations of intact biologically active glucagons-like peptide 1 in type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2001; 50: 609-13.

106 Freitas AC. Cirurgia gastrointestinal no tratamento da diabete tipo 2. *ABCD, Arq. Bras. Cir. Dig.* 2007; 20(2): 119-26.

107 Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss and gastric bypass surgery. *New Engl J Med*. 2002; 346:1623-30.

108 Cummings DE, Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake *J Clin Invest*. 2007; 117: 13-23.

109 Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med*. 2009; 122(3): 248-56.

110 Nathan DM, Buse JB, Davidson MD, et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009 ;32(1):193-203.

111 DeMaria EJ, Pate V, Warthen M, et al. Baseline data from ASMBS-designated Bariatric Surgery Centers of Excellence (BSCOE) using the Bariatric Outcomes Longitudinal Database (BOLD). *Surg Obes Relat Dis*. 2010; 6: 347-55.

112 Chiu M, Austin PC, Manuel DG, Shah BR, et al. Deriving ethnic-specific BMI cutoff points for assessing diabetes risk. *Diabetes Care*. 2011; 34(8): 1741-8.

113 Shah SS, Todkar JS, Shah PS, et al. Diabetes remission and reduced cardiovascular risk after gastric bypass in Asian Indians with body mass index <35 kg/m². *Surg Obes Relat Dis*. 2010; 6(4): 332-38.

114 Cohen R, Pinheiro JS, Correa JL, et al. Laparoscopy Roux-en-Y gastric bypass for BMI,35Kg/m²: a tailored approach. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2006; 2: 401:4.

115 Cohen R, Rubino F, Schiavon C, et al. Diabetes remission without weight loss after duodenal bypass surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2011 Jul 29. [Epub ahead of print] .

116 Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N England J Med* 2012. DOI: 10.1056 / NEJMoa 1200225.

117 Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012. DOI: 10.1056 / NEJMoa1200111.

118 De Sa VC, Ferraz AA, Campos JM, et al. Gastric bypass in the treatment of type 2 diabetes in patients with a BMI of 30 to 35 kg/m². *Obes Surg*. 2011; 21(3): 283-7.

119 American diabetes association. Standards of medical care en diabetes (position statements). *Diabetes Care*. 2005; 28(1): 34-6.

ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

 <p>UFT Universidade Federal do Tocantins</p>	<p>CEP - COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS</p>
---	---

PARECER CONSUBSTANCIADO	PROCESSO Nº
PROJETO DE PESQUISA OU TIPO DE TRABALHO:	<u>075/2009</u>

O parecer consubstanciado do relator será utilizado como subsídio para o Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Universidade do Tocantins elaborar seu parecer final.

1 – Identificação da Proposta de Projeto de Pesquisa/Trabalho de Conclusão de Curso

Título: Diabetes tipo 2- Estudo dos resultados do tratamento com a gastroplastia e by pass duodeno-jejunal

Coordenador do Projeto ou Professor Orientador do TCC:

Carlos Alberto Bezerra Tomaz

Pesquisadores: Jorge Luiz de Mattos Zeve

Curso/ Departamento/Faculdade:

Universidade de Brasília - Instituto de ciências Biológicas. Departamento de ciências Fisiológicas

2 – Análise do Projeto de Pesquisa/Trabalho de Conclusão de Curso

Trabalho relevante, fundamentado em trabalhos que sugerem o emprego de uma técnica cirúrgica para o controle do diabetes

2.1 – Objetivos e Adequação metodológica (Verificar a exequibilidade da proposta, isto é, se existe clareza do objeto, compatibilidade entre os objetivos, a fundamentação teórica e a metodologia ou plano de ação, evidenciando consistência entre objetivos, procedimentos, ações de execução da pesquisa e capacidade do proponente, demonstrada por outros trabalhos similares.)

Objetivos claros e alcançáveis com a metodologia apresentada.

2.2 – Avaliação do Questionário a ser aplicado e do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido adequado.

2.3 – Revisão Bibliográfica

Adequada

3 – Qualificação do Pesquisador/Orientador (Indicar os atributos do Pesquisador/Orientador, salientando a titulação e experiência compatível com a função de orientação; qualidade e regularidade da produção científica/tecnológica/artística, compatível com o projeto de pesquisa/Trabalho de Conclusão de Curso)

Titulação e experiência compatível

ANEXO B – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

4 – Parecer conclusivo, recomendações e/ou sugestões:

--

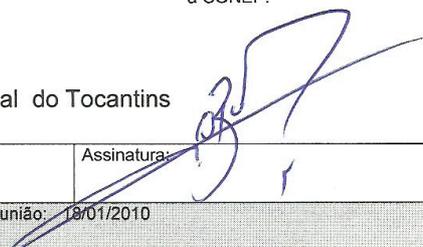
5 – Pendências: (Enumerar sucintamente as pendências a serem sanadas pelo Coordenador do Projeto de Pesquisa/Trabalho de Conclusão de Curso)

--

6 – Parecer Consubstanciado

Aprovado: Pendências: Não aprovado: Aprovado e encaminhado para à CONEP:

7 – Dados do CEP-UFT

Telefone(s): (63) 3232-8023	Instituição: Universidade Federal do Tocantins	Assinatura: 
Local: Palmas/TO	Data: 18/01/2010	
Assinatura do Coordenador do CEP:		Data da reunião: 18/01/2010

Prof. Dr. Aparecido O. Bertolini
Presidente do Comitê de
Ética em Pesquisa
CEP-UFT