



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

MODIFICAÇÃO DA RESISTÊNCIA PERIFÉRICA À INSULINA EM PACIENTES
SUBMETIDOS À CIRURGIA BARIÁTRICA.

RAFAEL DOS SANTOS SOUZA

BELÉM-PARÁ

2008

RAFAEL DOS SANTOS SOUZA

MODIFICAÇÃO DA RESISTÊNCIA PERIFÉRICA À INSULINA EM PACIENTES
SUBMETIDOS À CIRURGIA BARIÁTRICA.

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado para obtenção do
grau em Medicina pela
Universidade Federal do Pará.
Orientador:Dr. Tárík Valente

BELÉM-PARÁ

2008

RAFAEL DOS SANTOS SOUZA

MODIFICAÇÃO DA RESISTÊNCIA PERIFÉRICA À INSULINA EM PACIENTES
SUBMETIDOS À CIRURGIA BARIÁTRICA.

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado para obtenção do
grau em Medicina pela
Universidade Federal do Pará.
Orientador:Dr. Tárík Valente

Grau em:

Banca examinadora:

1. _____

2. _____

3. _____

Julgado em: ___/___/_____

Conceito: _____

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Paulo Tárík Olivar de Nunes Valente pela valiosa orientação deste trabalho;

À Dra. Ana Carolina Moraes Brandão Rodrigues pelas sugestões sempre pertinentes;

À Profa. Silvia Bahia, pela sua compreensão e auxílio dos discentes do curso de medicina da Universidade Federal do Pará;

À equipe de cirurgia do Hospital Amazônia da Beneficência Nipo-Brasileira da Amazônia, sempre muito solícitos e dispostos ao auxílio deste trabalho;

A todos que de forma direta ou indireta colaboraram para a realização deste trabalho.

RESUMO

Fez-se uma análise prospectiva de 40 pacientes submetidos à cirurgia bariátrica entre 2007 e 2008, para estudar os efeitos da cirurgia em relação à resistência à insulina, os valores de glicemia, insulina, colesterol e suas frações, triglicerídeos e a associação com a síndrome metabólica. Os pacientes foram divididos em dois grupos, sendo o primeiro com 30 pacientes que tinham valores glicêmicos normais (grupo NG) e o segundo com 10 pacientes que tinham resistência à insulina (grupo RI). O acompanhamento destes grupos foi feito no terceiro e no sexto mês de pós-operatório. Em ambos os grupos, o IMC caiu 30% em seis meses juntamente com os valores de glicemia, insulina, colesterol e triglicerídeos. Houve queda significativa da resistência insulínica no grupo RI no terceiro mês em comparação com o grupo NG, porém este apresentou queda maior na circunferência abdominal após três meses. A síndrome metabólica caiu em 40% no grupo RI e 6,6% no grupo NG. Conclusão: a cirurgia bariátrica foi benéfica para os dois grupos. Todos os parâmetros utilizados neste estudo (colesterol total e suas frações, triglicérides, glicemia, insulina e associação com a síndrome metabólica) tiveram redução significativa no acompanhamento pós-operatório de 3 e 6 meses nos dois grupos.

Palavras chave: obesidade, cirurgia bariátrica, resistência insulínica.

ABSTRACT

A prospective analysis of 40 patients submitted to bariatric surgery between 2007 and 2008 was made to study the effects of surgery between insulin resistance, the glycemia, cholesterol and its fractions, triglycerides values and the metabolic syndrome association. The patients were divided in two groups, where the first one with 30 patients who had normal glycemic values (NG group) and the second one with 10 patients who had insulin resistance (RI group). The groups' follow-up was made on the third and sixth months. In both groups the BMI decreased 30% among with glycemia, insulin, cholesterol and its fractions and triglycerides values. The insulin resistance was significantly reduced on the third month on RI group compared with the NG group, but the abdominal circumference decrease more on this group after 3 months. The metabolic syndrome decreased 40% on RI group and 6,6% on NG group. Conclusion: Bariatric surgery was beneficial in both groups. All parameters used on this study (cholesterol its fractions, triglycerides, glycemia, insulin and the metabolic syndrome association) had a significant decrease on the follow-up 3 and 6 months postoperative in both groups.

Keywords: obesity, bariatric surgery, insulin resistance.

SUMÁRIO

1. Introdução.....	04
2. Casuística e Método	20
3. Resultados.....	26
4. Discussão	40
5. Conclusão.....	46
Referências Bibliográficas	47
ANEXOS.....	56

1.Introdução

A obesidade é atualmente um grave problema de saúde pública em todo o mundo. Sua prevalência aumentou muito nas duas últimas décadas (BASDEVANT, 2000, p.6). No Brasil, entre 1974 e 1989, a prevalência da obesidade aumentou, especialmente na região Nordeste e nas camadas mais pobres da população (MONTEIRO, 1999, p.86). Também é alarmante constatar o incremento das formas mais graves, a chamada “obesidade mórbida”. Na Grã-Bretanha, estima-se que a prevalência da obesidade mórbida dobrou na última década (BASDEVANT, 2000, p.6). Um grande estudo norte-americano, o NHANES III, mostrou aumento dos casos de obesidade mórbida em 80% e 400%, respectivamente para mulheres e homens, entre o fim da década de 1970 e meados dos anos 90 (FLEGAL, 1998, p.39).

A obesidade mórbida constitui um grande desafio, porque é acompanhada por várias comorbidades e, quando incide entre o 3º e 4º decênios de vida, reduz a expectativa de vida (KRAL, 2001, ALLISON, 1999). Além disso, os tratamentos clínicos apresentam baixas taxas de sucesso a longo prazo (IFSO, 1997, p.40).

É bem conhecida a relação entre a obesidade e o *diabetes mellitus* do tipo 2. Esta última é uma doença epidêmica, afetando mais de 150 milhões de pessoas em todo o mundo e com expectativa de duplicação nas primeiras décadas desse milênio (NARAYAN, 2000, p.77). Desse total, cerca de 90% estão acima do peso ou são obesos (ALBU, 1998, p.697) e o grau de obesidade é o principal fator preditor da ocorrência de diabetes em uma população (HU, 2001, p.790).

A discussão da patogênese do diabetes mellitus do tipo 2 começa com os mecanismos envolvidos na manutenção da homeostase glicêmica. Aproximadamente 50% de toda glicose disponível é utilizada no cérebro e não depende da ação da insulina (BRILL, 1990, p.171). Outros 25% são utilizados no território esplâncnico, e também são independentes da insulina. Os 25% restantes são usados em tecidos insulino-dependentes como o músculo e, em menor extensão, o tecido adiposo.

Aproximadamente 85% da produção endógena de glicose está associada ao fígado, sendo a glicogenólise e a gliconeogênese igualmente responsáveis por essa produção. Após a alimentação, a elevação dos níveis plasmáticos de glicose estimulam a liberação de insulina. A hiperglicemia associada a hiperinsulinemia estimula a utilização da glicose pelos tecidos, bem como suprime a produção de glicose endógena.

Apesar da maior parte da utilização da glicose periférica ocorrer no músculo(85%) em comparação com o tecido adiposo, este último tem importante papel na homeostase glicêmica através da regulação da liberação de ácidos graxos a partir dos triglicerídeos armazenados. A insulina é um importante hormônio antilipolítico. Pequenas elevações de insulina são capazes de inibir a lipólise, levando a diminuição dos níveis plasmáticos de ácidos graxos (GROOP, 1989, p. 205).

A via pela qual a glicose é oferecida ao organismo tem também papel importante. A glicose administrada através do sistema digestório tem potente efeito sobre a secreção de insulina se comparada com a administração venosa de glicose. Esse efeito aumentado está relacionado à liberação de GLP-1 e *glucose-dependent insulintropic polypeptide*(GIP) (DRUCKER, 1998, HOLST, 1997).

Precocemente, na história natural do diabetes tipo 2, a resistência insulínica está bem estabelecida, progredindo posteriormente para intolerância à glicose e diabetes (GROOP, 2000, p.39). Por outro lado, estudos clínicos em humanos e animais já documentaram defeitos na função dessas mesmas células beta pancreáticas (CAYAGHAN, 2000, p.329).

O aumento do tecido adiposo está ligado à resistência insulínica, provavelmente pelo efeito de diversas substâncias secretadas, dentre as quais os ácidos graxos livres, as

interleucinas, a leptina, o Fator de Necrose Tumoral α (TNF α) e a resistina (MCCULLOCH, STEPPAN, 2001, MOHAMED, 1998).

A Síndrome de Resistência Insulínica que consiste de hiperinsulinemia, dislipidemia, hipertensão e obesidade, é associada a diabetes não-insulino dependente (Diabetes Mellitus tipo 2) e à doença cardiovascular aterosclerótica em adultos (GINSBERG, 2000, p. 453).

Autores apontam que as raízes da síndrome estão na infância, e que a relação entre esses fatores é complexa, não estando ainda claro se a resistência insulínica ocorre em resposta a mudanças fisiopatológicas geradas por tais fatores ou se está relacionada etiologicamente ao desenvolvimento dos mesmos (SINAIKO, 2001, p. 7000).

Trabalhos já demonstraram a existência de um risco aumentado de DM tipo 2 em pessoas nascidas com baixo peso que subsequentemente se tornaram adultos obesos, não importando a faixa etária em que se desenvolveu a obesidade (BHARGAVA, 2004, p. 865). Outro componente já estudado é a influência familiar que pode colaborar tanto com os fatores genéticos como com os ambientais compartilhados (PANKOW, 2004, p. 775).

A avaliação da resistência à ação da insulina tem sido recomendada para a compreensão de aspectos etiológicos da Síndrome Metabólica (SM), além de permitir uma avaliação prospectiva da história natural e da eficácia de tratamento nas desordens glicêmicas. Uma das definições de SM mais freqüentemente utilizadas é proposta pelo *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP III) (NIH, 2001, p. 2486) e está baseada na presença de 3 ou mais componentes da SM em um mesmo indivíduo: obesidade abdominal, redução da tolerância à glicose, elevação da trigliceridemia, diminuição dos níveis de colesterol HDL e aumento da pressão arterial. O atendimento ao requisito da definição não reflete necessariamente a presença de RI, um potencial alvo terapêutico para prevenção de diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares. A preocupação com o envolvimento da RI na associação de fatores de risco cardiovascular se reforça pelos comentários de vários autores (STERN, 2005, p. 333), bem como pela postura mais recente do Colégio Americano

de Endocrinologia (ACE, 2003, p.237), que refere triglicérides elevado, HDL-c reduzido, pressão arterial aumentada e glicemia de jejum ou pós-prandial elevada como “anormalidades identificadoras” de possíveis portadores de RI. Quanto maior o número e a intensidade das anormalidades, maior a probabilidade de o indivíduo ser insulino-resistente.

Classicamente o padrão ouro para a medir a sensibilidade insulínica é o Clamp euglicêmico-hiperinsulinêmico (MATTHEWS, 1985, p.412). Este é um teste conceitualmente simples, embora tecnicamente, de certo modo, complexo. Consiste na infusão sistêmica de insulina (40mU/m² por minuto), concomitante a uma infusão de glicose (20%) endovenosa. A glicemia é monitorada com frequência (intervalo de 5 minutos – analisador de glicose) e utiliza-se um algoritmo para o controle da velocidade de infusão e manutenção de uma glicemia constante. Após um período mínimo de 2 horas de hiperinsulinemia, a quantidade de glicose exógena necessária para manter a normoglicemia (80-90 mg/dL), estabilizada durante 2 a 3 horas, corresponde à medida da sensibilidade à insulina. Nesta situação, supõe-se que a insulina endógena e a produção de glicose hepática estejam suprimidas e a quantidade de glicose infundida corresponde diretamente à utilização de glicose dependente de insulina (REAVEN, 1996, DeFRONZO, 1979, HERMANS, 1999).

Este método, apesar de ser considerado o padrão-ouro na avaliação da sensibilidade à insulina, necessita de algumas considerações adicionais. A insulina é administrada a uma velocidade constante, durante um clamp, e portanto não reflete as variações inerentes a uma secreção endógena. Do mesmo modo, também diferente das condições fisiológicas, a insulina é infundida periféricamente, o que provoca um gradiente entre o sistema portal e periférico contrário ao normal (KATZ, 2000, p. 2402). Outros métodos também são utilizados na avaliação da resistência à ação da insulina como o índice de HOMA(Homeostatic Model Assessment), QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) e o teste oral de tolerância à glicose.

O índice de HOMA é um cálculo de execução simples, que se fundamenta nas dosagens da insulinemia e da glicemia, ambas de jejum (MATTHEWS, 1985, p. 412). Sua finalidade é determinar a resistência à insulina e a capacidade funcional das células beta pancreáticas (ANEXO G).

Alguns autores definem que a insulino-resistência é comprovada quando o HOMA atinge valores de 2,71 (GELONEZE, 2006, GHRINGHELLO, 2006). Todavia, a validação destes índices ainda depende da determinação de valores de referência para a nossa população, existindo variações de valores propostos por diferentes autores.

O método QUICKI foi deduzido a partir de resultados obtidos em estudos do clamp e dos primeiros 20 minutos de teste de tolerância à insulina. Estes resultados mostravam que valores da glicemia e da insulinemia na situação de equilíbrio continham informações suficientes para refletir o grau de resistência à insulina. Estas informações, associadas a transformações logarítmicas para normalizar a grande variabilidade da distribuição dos valores de insulina, originaram a fórmula deste índice. $QUICKI = 1 / [\log(I0) + \log(G0)]$, onde I0 = insulinemia de jejum e G0 = glicemia de jejum. As correlações deste índice com outras medidas da sensibilidade à insulina como o clamp, o modelo mínimo e o HOMA foram todas significantes e positivas. Assim, o QUICKI é outro método simples e reprodutível que pode ser útil para a determinação da sensibilidade à insulina (KATZ, 2000, p. 2402).

O teste de tolerância oral à glicose é um método utilizado para identificar pacientes com resistência à insulina (WAJCHENBERG, 1999, p.76) Níveis séricos de insulina de jejum e após sobrecarga oral com 75 gramas de glicose são usados há muito tempo como uma maneira prática de se avaliar a presença de RI. Concentrações elevadas de insulina na presença de níveis normais de glicose sugerem resistência (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 1998, p310).

Outras variáveis individuais, tais como história familiar de Diabetes do Tipo 2, peso ao nascimento, idade, Índice de Massa Corpórea, Pressão Arterial, relação cintura quadril, triglicérides de jejum, HDL colesterol, transaminase hepática e condicionamento físico são conhecidas determinantes da sensibilidade à insulina.

A relação entre a cirurgia e a obesidade é conhecida. De todas as doenças associadas à obesidade, aquela que apresenta melhor controle pós-cirúrgico é a resistência insulínica e consequentemente o diabetes do tipo 2 (CUMMINGS, 2004, p.608).

Crescente interesse nos mecanismos responsáveis por essa dramática e rápida melhora do diabetes após o tratamento cirúrgico são atualmente motivo de inúmeras pesquisas, não só pela possibilidade de desenvolvimento de um procedimento cirúrgico capaz de controlar o diabetes, mas também pelo interesse na pesquisa de novos medicamentos que possam produzir os mesmos mecanismos que a cirurgia proporciona.

Foram avaliados 3568 pacientes diabéticos submetidos ao *by-pass* gástrico em Y de Roux, evidenciou-se uma completa remissão da doença entre 82 a 98% dos pacientes (PORIES, 1995, SCHAUER, 2000). A cura da intolerância à glicose foi quase universal.

Em um estudo com pacientes obesos com intolerância à glicose operados e seguidos por aproximadamente cinco anos e meio, a cirurgia bariátrica foi capaz de diminuir o índice de progressão para o diabetes em mais de trinta vezes (LONG, 1994, p. 372). O controle da glicemia a longo prazo, bem como dos níveis de hemoglobina glicosilada também estão bem documentados em estudos que avaliaram resultados tardios, com tempo de acompanhamento superior a 14 anos (PORIES, 1995).

O objetivo da cirurgia é induzir e manter uma perda de peso estável e segura, suficiente para que haja redução das co-morbidades clínicas, diminuição do risco de morte, melhora dos padrões metabólicos, melhora das funções respiratórias e melhora da qualidade de vida (ROSENBAUM, 1997, p.396).

A cirurgia bariátrica está indicada para indivíduos que apresentem índice de massa corporal = 40 kg/m² ou =35 kg/m², se associado a comorbidades (BRAY, 1987, p.14). Pacientes não cooperativos, usuários de substâncias ativas ou dependentes de drogas e aqueles que apresentem distúrbios psiquiátricos como esquizofrenia, depressões graves e transtornos de personalidade não devem ser submetidos à cirurgia.

Aspectos psicológicos e comportamentais devem ser avaliados por uma equipe multidisciplinar e o risco cirúrgico de cada paciente cuidadosamente estudado pela equipe médica (FRIDMAN, 1995, p. 03).

As primeiras cirurgias para o emagrecimento, realizadas na década de 50, tiveram como objetivo a redução da absorção dos nutrientes (MARYLAND, 1985, p. 1073). O comprimento intestinal era reduzido através de uma anastomose entre o jejuno proximal e o íleo proximal e, assim, ocorria diminuição da superfície de absorção (DESPRES, 1989, p. 304). Apesar de promoverem redução de aproximadamente 40% do peso pré-cirúrgico, foram observadas algumas complicações nutricionais e metabólicas decorrentes da má-absorção (PERUSSE, 1996, p. 378). Insuficiência hepática, cirrose, esteatose, litíase renal, enterite na porção exclusiva do trato alimentar, hipocalcemia, e hipovitaminose (vitaminas B12 e K) foram algumas das complicações relacionadas a este tipo de cirurgia (RICE, 1997, p. 417).

Na década de 60, surgiram os primeiros trabalhos restringindo a capacidade gástrica (ANDERSON, 1987, p.59). Através da gastroplastia e de alterações na parte distal do estômago, foram verificadas mudanças nos hábitos alimentares e reduções no consumo de alimentos sólidos (SHINOHARA, 1997, p. 11).

Inicialmente, a gastroplastia foi realizada no plano horizontal e dividia o estômago em dois compartimentos de tamanhos diferentes, unidos por um pequeno orifício de passagem. Mason, em 1982, foi o primeiro a utilizar o plano vertical para a redução da cavidade gástrica. A exclusão de parte do estômago do trânsito digestivo também tem sido proposta para tratar a obesidade (DE GENNES, 1993, p. 1924).

A cirurgia original dividia o estômago em uma cavidade menor, vertical, com aproximadamente 30 ml de capacidade, próxima à cárdia e outra maior, distal, que excluía o restante do estômago e o duodeno do trânsito alimentar, mas ligadas ao intestino em Y de Roux (MARTIN, 1995, p. 895). Através da utilização de grampos metálicos, foi obtida uma linha de grampeamento que se estendia da porção proximal do estômago até o ângulo de His. Associada a esta linha, foi proposta uma banda de reforço na abertura distal da nova cavidade, com o objetivo de evitar o seu alargamento e a dilatação da cavidade (DINIZ, 2001, p. 290).

Esta técnica passou a ser conhecida como gastroplastia vertical com bandagem e a ser utilizada por outros cirurgiões (CAPELLA, 1991, p.389).

Nos últimos anos, foi proposto o uso de um anel de contenção, para diminuir a velocidade de esvaziamento gástrico (NÄSLUND, 2002, p. 216). A ingestão de alimentos hipercalóricos sob a forma líquida, a deiscência da linha de grampeamento e a estenose da anastomose gastrojejunal foram algumas complicações relacionadas a esta técnica (GARRIDO JR, 2000, p. 106).

Outra variação da cirurgia bariátrica é o *bypass* bilio-pancreático, descrito por SCOPINARO. Esta técnica utiliza o princípio da má-absorção de nutrientes, mas tem como principal mecanismo o escoamento das secreções pancreáticas e biliares para o íleo distal, a uma distância de 50 cm da junção íleo-ceco. Desta forma, os alimentos entram em contato com as secreções digestivas apenas nesta porção intestinal. Além deste procedimento, é feita uma gastrectomia distal, com propósito restritivo. Assim, a combinação de uma gastro-ileostomia, um trato biliar longo e um canal alimentar comum curto resulta em uma significativa má-digestão e má-absorção.

Estes procedimentos têm sido reportados como muito eficientes em promover e manter um intenso emagrecimento, em pacientes extremamente obesos ou super obesos (IMC=50) (SCOPINARO, 1998, p.936).

Apesar de ser uma das técnicas mais eficientes para o emagrecimento, foram observados vários efeitos colaterais tais como: má-absorção de ferro, cálcio e vitamina B12 e deficiências de vitaminas lipossolúveis, A, D, E e K (SLATER, 2004, p. 48).

O *bypass* bilio-pancreático com duodenal *switch*, combina os efeitos de uma restrição gástrica a uma parcial má-absorção e má-digestão (DOLAN, 2004, p.51). Nesta técnica, os nutrientes e as secreções digestivas se encontram a aproximadamente 100 cm da junção íleocecal, formando um longo canal digestivo. Apesar dos bons resultados em relação à perda de peso, o risco de subnutrição, a deficiência de vitaminas e minerais persiste (HESS, 2003, p. 966).

A utilização de bandas gástricas ajustáveis surgiu como proposta para o emagrecimento nos últimos anos. É colocada ao redor do estômago proximal, geralmente por via laparoscópica e tem a função de restringir a quantidade de alimento ingerida. Este procedimento, considerado interessante por alguns cirurgiões por ser pouco invasivo, tem tido resultados insatisfatórios em relação à manutenção da perda de peso em longos períodos (GREENSTEIN, 1999, p. 13). Complicações como erosão, sangramentos e obstruções têm sido associadas ao seu uso e alguns estudos mostram alta incidência de refluxo gastroesofágico (ZUCCARO, 2003, p.79).

Entre as opções cirúrgicas disponíveis, o *bypass* gástrico em Y de Roux é o mais empregado. A realização deste procedimento, produz em primeiro lugar, do ponto de vista mecânico, restrição gástrica. Essa capacidade gástrica restrita leva à saciedade precoce com conseqüente diminuição do volume das refeições. Todavia, se esse fosse o único mecanismo responsável, o sistema de homeostase energética provocaria um aumento compensatório na freqüência e quantidade calórica das refeições, o que sabidamente não acontece após esse tipo de procedimento (HALMI, 1981, p.457).

O *by-pass* gástrico inclui ainda a exclusão do tubo digestivo proximal, pela realização da reconstrução em Y de Roux. Essa associação do fator de má absorção poderia então justificar a maior eficácia desse procedimento quando comparado aos procedimentos puramente restritivos. No entanto, má absorção clinicamente significativa, medida através da dosagem plasmática de albumina e pré-albumina, bem como de gordura fecal, não é observada após esse tipo de procedimento (BROLIN, 2002; NÄSLUND, 1987).

Devemos considerar então que os mecanismos hormonais estão envolvidos na perda de peso e no controle de doenças associadas, em especial o diabetes, após cirurgia bariátrica.

Apesar de todos os procedimentos bariátricos produzirem perda de peso, o *by-pass* gástrico em Y de Roux e as derivações bilio-pancreáticas são as mais eficientes tanto em relação à perda de peso como na melhora da homeostase glicêmica (GREENWAY, 2002; SCHAUER, 2003, p.467). Ambos excluem o intestino proximal do trânsito alimentar, o que

pode significar que essa região ativa do ponto de vista hormonal, pode ser importante no resultado final desses procedimentos (HICKEY, 1998, p.637).

Um estudo experimental recente (RUBINO, 2004, p.01), ratificou a hipótese do valor do intestino proximal no controle do diabetes. Acredita-se no valor do intestino proximal na gênese do diabetes tipo 2, e que a exclusão desse segmento modificaria os sinais para o pâncreas das incretinas produzidas nessa região (PORIES, 2001, p. 427).

Outra hipótese se baseia no fato das cirurgias bariátricas, como o *by-pass* gástrico em Y de Roux e as derivações bilio-pancreáticas, permitirem a presença de alimentos mal digeridos de forma precoce no intestino delgado distal. A presença desses nutrientes no íleo diminui a motilidade gastrointestinal, o esvaziamento gástrico, a velocidade do trânsito desde a boca até o ceco e conseqüentemente a ingestão alimentar, mecanismo conhecido como freio ileal (SPILLER, 1984, p.365). Esse mecanismo neural seria mediado por hormônios produzidos no íleo como o peptídeo YY (PYY) e o "glucagon-like peptide-1"(GLP-1) (LIN, 1996;RUBINO, 2002). Segundo essa linha de raciocínio a melhora do diabetes após cirurgia bariátrica estaria relacionada ao intestino distal e não ao intestino proximal.

Esses hormônios, PYY e o GLP-1, são produzidos na parte final do íleo mediante o estímulo ocasionado pela presença de alimento nessa região. As células endócrinas tipo L, monitoram o conteúdo no intestino delgado mais distal e no cólon. Elas liberam PYY em resposta à presença de bile, gordura, glicose e aminoácidos (BALLANTYNE, 2006, p.651).

O GLP-1 e o *GIP*, são denominados incretinas, uma vez que produzidos no sistema digestório, atuam diretamente sobre o pâncreas estimulando a secreção de insulina (THOMPSON, 2004, p.1001). O GLP1 pode ainda, inibir o esvaziamento gástrico e conseqüentemente diminuir a ingestão de alimentos (DRUCKER, 2003, p.2929).

Outro hormônio produzido é a grelina, um hormônio produzido, quase que em sua totalidade, no fundo gástrico, área excluída após realização de *by-pass* gástrico em Y de Roux (ARIYASU, 2001, p. 4753). Esse peptídeo é o único hormônio entérico conhecido com efeito estimulante sobre o apetite (KOJIMA, 1999; WREN, 2000). Ocorre aumento dos níveis plasmáticos antes da alimentação com posterior queda, reforçando a hipótese da função orexígena desse hormônio (CUMMINGS, 2003; CUMMINGS, 2001). Esse fato pode explicar os melhores resultados das técnicas que excluem ou ressecam o fundo do estômago quando comparadas com a banda gástrica. Não parece, no entanto, que esse hormônio tenha qualquer efeito direto sobre o controle do diabetes, que ocorre após as operações. Pode até mesmo ter efeito contrário, dificultando a liberação e ação da insulina (SVENSSON, 1998, p.362).

Outros hormônios como a colecistoquinina, a gastrina, e a motilina, são produzidos no sistema digestório mas sua discussão tem pouco interesse no momento, uma vez que suas ações têm pouca relação com o potencial hormonal de controle do diabetes tipo 2.

2.Casuística e método

O trabalho consiste em um estudo prospectivo, de 40 pacientes de ambos os sexos, submetidos à gastroplastia redutora, no período de abril de 2007 a abril de 2008, no Hospital Amazônia da Beneficência Nipo-Brasileira da Amazônia, em Belém-Pará. A técnica cirúrgica utilizada nos pacientes será o bypass gástrico, com derivação em Y-de-Roux (Técnica de Fobi-Capella).

A coleta dos dados foi feita através da análise dos prontuários médicos dos pacientes. Todos os pacientes foram acompanhados nos períodos pré-operatório, três e seis meses pós-operatórios.

. Posteriormente os dados foram analisados através do programa de estatística do Microsoft Excel 2007.

Critérios de Inclusão

Foram incluídos pacientes com:

- IMC \geq 40 kg/m²
- IMC $>$ 35 kg/m² (com co-morbidade: hipertensão e dislipidemia)
- Idade entre 18 e 65 anos
- Ambos os sexos
- Com tolerância alterada à glicose ou não
- Sem uso de insulina e candidatos à cirurgia bariátrica

Critérios de Exclusão

Foram excluídos pacientes com:

- Diabetes tipo 1 e 2, diagnóstico clínico e laboratorial (glicemia $>$ ou $=$ 200 mg/dL);
- Insuficiência renal, diagnóstico clínico e laboratorial (uréia, creatinina e urina 1);
- Hepatopatia crônica, diagnóstico clínico e laboratorial (TTGO, TGP, Gama-GT, TP/AP e proteínas totais e albumina);

- Distúrbios psiquiátricos ou dependência de drogas ou álcool, diagnóstico clínico;
- Pneumopatias graves, diagnóstico clínico e exame complementar (Raios-X e prova de função pulmonar);
- Causas endógenas de obesidade (hipotireoidismo), diagnóstico por avaliação clínica e laboratorial (T4L, TSH).

Grupo de Pacientes

Os pacientes foram divididos em dois grupos: Normotolerância à Glicose (NG) e Resistência à Insulina (RI).

Grupo RI: foram considerados com resistência à insulina aqueles pacientes que apresentaram tolerância alterada à glicose durante a prova de tolerância à glicose oral (curva glicêmica) e com aumento do índice HOMA. O estado de intolerância à glicose é definido pelos critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS) (ANEXO A).

Descrição dos Procedimentos

- Foram realizadas medidas antropométricas: peso corpóreo atual, altura, IMC.

Antropometria

Peso – foi determinado no momento da primeira consulta e a cada retorno após a intervenção cirúrgica. O paciente estava sem sapatos, com pouca roupa, após esvaziar a bexiga e em jejum. O paciente permaneceu em pé sobre a balança. A balança utilizada foi do tipo FILIZOLA, aferida em kg, com precisão de 0,1 kg.

Altura – aferida em cm, com o paciente em pé sobre a plataforma da balança Filizola, sem sapatos, os calcanhares, glúteos, ombros e cabeça tocando a parede de superfície vertical do dispositivo de medida. A linha de visão do paciente era horizontal. O paciente inspira profundamente, enquanto o cursor horizontal do estadiômetro é rebaixado até o ponto mais alto da cabeça, comprimindo os cabelos. A altura em pé foi medida com aproximação de 0,1cm.

Índice de massa corpórea – foi determinado pela relação entre o peso atual (kg) dividido pela altura² em metros (kg/m²) (ANEXO B). Foi usada como padrão de referência a classificação de sobrepeso e obesidade, segundo a Organização Mundial da Saúde (1997) (ANEXO C).

Circunferência abdominal: O Anthropometric Standardization Reference Manual. foi usado como padrão de referência, para classificação da circunferência abdominal em relação ao grau de risco de complicações (ANEXO D).

Exames Laboratoriais

Os exames laboratoriais foram realizados nos laboratórios do Hospital Amazônia da Beneficência Nipo-Brasileira da Amazônia. Foram medidos os seguintes exames: glicemia, insulina, colesterol total e frações, triglicérides, proteínas totais e frações e teste de tolerância à glicose (TTGO).

Determinação da Glicose

A concentração plasmática de glicose foi determinada em analisador automático, modelo Cobas Integra da Roche, pelo método enzimático hexoquinase. O intervalo de referência considerado para os valores normais de glicemia foi de 70 mg/dL a 110 mg/dL.

Teste de Tolerância Oral à Glicose

Após jejum de 12 horas, foi realizado o TTGO com 75 g de glicose. O sangue foi coletado para a determinação das concentrações da glicose nos tempos 0 a 120 minutos para excluir os pacientes que apresentam diabetes melito tipo 1.

Determinação da Insulina

A concentração sérica de insulina foi determinada no Laboratório do Hospital Amazônia da Beneficência Nipo-Brasileira da Amazônia pelo método Imunofluorimétrico, utilizando o kit de reagente AutoDelfia Insulin (PerkinElmer do Brasil Ltda.), sendo os valores de referência: 2,3 a 26,4 uU/ ml

Determinação dos Triglicérides

A concentração sérica dos triglicérides foi realizada com o soro, com volume mínimo de 1,0 ml, após jejum de 12 horas. O método utilizado foi enzimático, automatizado por química seca. O valor de referência foi de até 200 mg/dL.

Determinação do Colesterol Total

A concentração sérica do colesterol total foi feita com o soro, volume mínimo de 1,0 ml, após jejum de 8 horas. O método foi o enzimático, automatizado por química seca.

HDL-colesterol: realizado com o soro, volume mínimo de 1,5 ml, jejum de 8 horas.

Método: técnica de separação das lipoproteínas com polietilenoglicol. Determinação enzimática do colesterol.

LDL-colesterol: realizado com o soro, volume mínimo de 3,0 ml. Jejum de 8 horas.

O intervalo de referência foi considerado para os valores normais de colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol e VLDL-colesterol, de acordo com a classificação do NCEP 2001 (ANEXO F).

Orientação Nutricional

A orientação nutricional após a intervenção cirúrgica dividiu-se em três fases:

- 1ª fase – alimentação líquida: compreendeu as duas primeiras semanas após a cirurgia, foi uma fase de adaptação e repouso gástrico. O paciente foi orientado a se alimentar com líquidos hipocalóricos (caldos com carne magra, sucos sem açúcar, chá, bebida isotônica, água de coco, leite desnatado e iogurte desnatado) em pequenos volumes (máximo 50 ml por refeição).
- 2ª fase – alimentação com alimentos liquidificados: compreendeu duas semanas. Nesta fase o alimento foi introduzido de maneira pastosa e liquidificado (sopas de carne magra e legumes liquidificados, purês, frutas raspadas, cozidas, iogurte, queijo magro e pão de forma). A evolução de cada paciente foi variável de forma

que a escolha de cada alimento foi acompanhada cuidadosamente para evitar o desconforto gástrico como dor, náuseas e vômitos.

- 3ª fase – alimentação com consistência pastosa: passado o primeiro mês após a cirurgia, iniciou-se a fase de seleção dos alimentos, considerando que a quantidade a ser ingerida continuou pequena. Esta fase incluiu: carnes magras desfiadas ou moídas, cremes, suflê, arroz pastoso, macarrão, batata cozida, legumes cozidos, verduras cozidas, queijo magro, pão (mole). A duração dessa fase foi de 15 dias, conforme a tolerância do paciente.
- Alimentação com consistência próxima do normal e consistência normal: iniciou-se com alimentos mais consistentes, exceto alimentos muito fibrosos. Nesta fase, o paciente foi orientado quanto à importância da mastigação, saber reconhecer alimentos ricos em proteínas, vitaminas e minerais, selecionar alimentos mais nutritivos.
- As recomendações nutricionais nos períodos pós-operatórios foram:
 - evitar alimentos ricos em colesterol, triglicérides e açúcares;
 - mastigar muito bem os alimentos;
 - ingerir líquidos antes das refeições ou pelo menos trinta minutos depois;
 - consumir suplemento de vitaminas, minerais, oligoelementos e proteína;
 - alimentar-se pelo menos 5-6 vezes ao dia;
 - evitar líquido muito calórico;
 - comer pelo tempo mínimo de 20 minutos;
 - consumir proteínas, preferencialmente, antes das gorduras e carboidratos, no mínimo de 60 g ao dia.

Identificação da Síndrome Metabólica

Foram utilizados para identificar os pacientes portadores da Síndrome Metabólica os critérios estabelecidos pelo NCEP III (2001). Foram considerados com SM aqueles pacientes que apresentavam três ou mais fatores de risco a saúde (ANEXO E).

3.Resultados

Foram avaliados de forma prospectiva 40 pacientes, no Hospital Amazônia procedente do serviço público de saúde portadores de obesidade mórbida e candidatos a cirurgia bariátrica. Foram 26 doentes do sexo feminino e 14 do sexo masculino, com idade média de 38 ± 10 anos.

Todos os pacientes submetidos à intervenção cirúrgica bariátrica por via convencional, pela técnica de redução da câmara gástrica com restrição pelo anel inelástico de silastic, em associação com a derivação gastrojejunal em Y-de-Roux (técnica de Fobi-Capella).

Todos os pacientes foram acompanhados nos períodos pré-operatório, três e seis meses pós-operatórios.

No período pré-operatório, dez pacientes (25%) apresentaram resistência à insulina. Também neste período, 31 pacientes (77,5%) apresentaram relação peso corpóreo ideal/real de $164 \pm 13\%$ acima do peso corpóreo ideal, permitindo classificar este grupo de pacientes com obesidade moderada, conforme mostra a tabela abaixo.

TABELA 1 – DISTRIBUIÇÃO DE TODOS OS PACIENTES NO PERÍODO PRÉ-OPERATÓRIO DE ACORDO COM OS GRAUS DE OBESIDADE, CONFORME MOORE – 1989.

Grau de obesidade em %	N (%)	Média e desvio-padrão de peso corpóreo acima do ideal (%)
Leve (120 a 140)	2 (5)	139 ± 10
Moderada (141 a 200)	31 (77,5)	164 ± 13
Mórbida (> 200)	7 (17,5)	225 ± 15

NOTA: Teste T "student" pareado, $p < 0,05$

No período pré-operatório, todos os pacientes tiveram a média da medida de circunferência abdominal além do limite de risco. A circunferência abdominal média foi de 127 ± 18 cm, naqueles que se encontravam em risco, associado à obesidade visceral, muito aumentado para o sexo masculino e feminino, conforme se observa na tabela abaixo.

TABELA 2 – CLASSIFICAÇÃO DA MÉDIA E DESVIO-PADRÃO DA CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL (CM) MEDIDA NO PERÍODO PRÉ-OPERATÓRIO E EXPRESSOS EM RELAÇÃO AO SEXO E GRAU DE RISCO, ASSOCIADO À OBESIDADE VISCERAL.

Risco muito aumentado de complicações, associado à obesidade visceral	Homens (> 102 cm)	Mulheres (> 88 cm)
N (%)	14 (35%)	26 (65%)
Circunferência média abdominal	126 ± 20 cm	118 ± 15 cm

NOTA: Teste T "student" pareado, $p < 0,05$

A classificação dos doentes, segundo o IMC, no período pré-operatório, apontou que a maioria dos doentes encontrava-se com obesidade grau III, como se vê na tabela abaixo.

TABELA 3 –CLASSIFICAÇÃO DOS PACIENTES NO PERÍODO PRÉ-OPERATÓRIO EM RELAÇÃO AO IMC E DE ACORDO COM O RISCO DE CO-MORBIDADE.

Classificação	N (%)	IMC (kg/m²)	Risco de co-morbidade
Obesidade grau II	5 (13)	37 ± 2	Grave
Obesidade grau III	35 (87)	47 ± 5	Muito grave

NOTA: Teste T "student" pareado, $p < 0,05$

O tempo médio entre o dia da avaliação nutricional pré-operatória e a intervenção cirúrgica foi de 32 ± 34 dias.

Análise Probabilística Pré-Operatória

Esta seção apresenta os resultados da comparação entre os grupos normotolerância à glicose (NG) e resistentes à insulina (RI), que se mostraram homogêneos em relação às medidas antropométricas e de composição corpórea no período pré-operatório, conforme se observa na tabela 1.

TABELA 4 –COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS DE MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS E DE COMPOSIÇÃO CORPÓREA NO PERÍODO PRÉ-OPERATÓRIO DOS GRUPOS NG E RI, EXPRESSA EM MÉDIA E DESVIO-PADRÃO.

	Grupo NG X ± DP 30	Grupo RI X ± DP 10
Peso (kg)	130,4 ± 24,6	125,5 ± 18,0
IMC (kg/m ²)	48,3 ± 11,9	46,3 ± 7,2
CA (cm)	126,3 ± 18,9	131,2 ± 13,4
Peso ajustado (kg)	78,2 ± 18,7	76,0 ± 14,4
% PA/PI	166,0 ± 32,0	168,0 ± 30,0
Peso excesso (kg)	53,5 ± 16,7	48,9 ± 14,6

NOTA: Teste T "student " pareado, p < 0,05

Legendas: IMC = índice de massa corpórea; CA = circunferência abdominal; MCM = massa corpórea magra; MCG = massa corpórea gorda; ACT = água corpórea total; % PA/PI = relação porcentual entre peso atual/peso ideal

Entre as variáveis bioquímicas no período pré-operatório, a trigliceridemia, a glicemia e a insulinemia foram significativamente maiores no grupo RI do que no grupo NG, conforme aponta a tabela 5.

TABELA 5 –COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS, EXPRESSOS EM MÉDIA E DESVIO-PADRÃO, DAS VARIÁVEIS BIOQUÍMICAS MEDIDAS NO PERÍODO PRÉ-OPERATÓRIO DOS GRUPOS NG E RI.

N	NG	RI
	X ± DP	X ± DP
	30	10
Colesterol total (mg/dL)	193 ± 35	203 ± 42
LDL-colesterol (mg/dL)	121 ± 32	125 ± 37
HDL-colesterol (mg/dL)	44 ± 12	43 ± 10
VLDL – colesterol (mg/dL)	33 ± 32	34 ± 17
Triglicérides (mg/dL)	159 ± 126	205 ± 124*
Proteínas totais (mg/dL)	7,0 ± 0,7	7,0 ± 0,5
Albumina (mg/dL)	4,0 ± 0,6	4,2 ± 0,2
Globulina (mg/dL)	3,0 ± 0,5	2,8 ± 0,6
Glicemia (mg/dL)	85,5 ± 16,0	128,3 ± 10,6*
Insulina (µU/ml)	15,0 ± 6,7	29,6 ± 6,6*
HOMA-IR	5,2 ± 1,5	6,0 ± 2,4

NOTA: Teste T "student " pareado

*p < 0,05 entre os grupos RI e NG

Legenda: HOMA-IR = *homeostasis model assessment*

Evolução Pós-Operatória

Nesta seção comparam-se os resultados de todos os pacientes tomados em conjunto, nos períodos pré-operatório, três e seis meses de pós-operatório.

As variáveis antropométricas, peso (kg), IMC (kg/m²), circunferência abdominal (CA), percentual de perda de peso (% perda de peso) apresentaram queda significativa nos períodos três e seis meses de pós- operatório, quando comparadas com as medidas no período pré-operatório, como se pode observar na tabela 6.

Chama a atenção que aos seis meses de pós-operatório ocorreu queda de 30% do IMC, em relação ao seu valor inicial.

TABELA 6 –COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS, EXPRESSOS EM MÉDIA E DESVIO-PADRÃO, DAS MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS DE TODA A AMOSTRA, NOS PERÍODOS PRÉ-OPERATÓRIO, TRÊS E SEIS MESES DE PÓS-OPERATÓRIO.

	Pré-operatório	Pós-operatório 3 meses	Pós-operatório 6 meses
	X ± DP	X ± DP	X ± DP
N	40	40	40
Peso (kg)	128,0 ± 23,0	104,3 ± 22,4 [§]	91,0 ± 21,0*#
IMC (kg/m ²)	47,8 ± 10,8	37,8 ± 5,4 [§]	33,4 ± 5,2*#
CA (cm)	127,6 ± 17,6	109,3 ± 23,6 [§]	101,4 ± 15,2*
% PP em relação ao peso inicial		18,9 ± 9,3 [§]	31,0 ± 9,1#*
% PP em excesso		43,7 ± 2,7 [§]	68,6 ± 3,3#*

NOTA: "Two-way Anova pós-teste de student-Newman-Keus"

*p < 0,05 entre pós-operatório 6 meses e pré-operatório

#p < 0,05 entre seis meses pós-operatório e três meses pós-operatório

§ p < 0,05 entre três meses pós-operatório e pré-operatório

Legendas: IMC = índice de massa corpórea; CA = circunferência abdominal; % PP = % perda de peso corpóreo

As médias das variáveis bioquímicas: colesterol total, triglicérides, LDL-colesterol, VLDL-colesterol, glicemia, insulinemia e HOMA-IR da amostra toda, apresentaram queda significativa nos períodos três e seis meses de pós-operatório, quando comparadas com as obtidas no período pré-operatório. As proteínas totais apresentaram queda significativa a partir do sexto mês de pós-operatório. Não houve alterações significativas de albumina, globulina nos períodos pós-operatórios. O HDL-colesterol aumentou após três e seis meses de intervenção cirúrgica, em relação ao período pré-operatório, como se observa na tabela 7.

TABELA 7 – COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS, EXPRESSOS EM MÉDIA E DESVIO-PADRÃO, DAS VARIÁVEIS BIOQUÍMICAS DE TODOS OS PACIENTES NOS PERÍODOS PRÉ-OPERATÓRIO, TRÊS E SEIS MESES DE PÓS-OPERATÓRIO.

	Pré-operatório	Pós-operatório 3 meses	Pós-operatório 6 meses
Colesterol total (mg/dL)	195,5 ± 36,7	161,9 ± 33,8 [§]	154,0 ± 28,0*
LDL-colesterol (mg/dL)	122,2 ± 32,8	95,4 ± 28,1 [§]	99,0 ± 20,0*
HDL-colesterol (mg/dL)	44,0 ± 12,0	47,6 ± 10,6 [§]	53,4 ± 12,9*
VLDL – colesterol	33,0 ± 28,0	19,2 ± 7,8 [§]	17,5 ± 17,1*
Triglicérides (mg/dL)	171,0 ± 125,0	106,5 ± 32,2 [§]	88,6 ± 27,4*
Proteínas totais (mg/dL)	6,9 ± 0,6	6,7 ± 0,5	6,4 ± 0,6*#
Albumina (mg/dL)	3,9 ± 0,6	3,9 ± 0,5	3,8 ± 0,4
Globulina (mg/dL)	2,9 ± 0,5	2,6 ± 0,5	2,6 ± 0,5
Glicemia (mg/dL)	93,9 ± 20,6	86,4 ± 8,0 [§]	80,7 ± 6,3*#
Insulina (μU/ml)	22,5 ± 8,0	9,3 ± 4,6 [§]	5,3 ± 2,9*#
HOMA-IR	5,5 ± 4,5	3,6 ± 1,3	3,1 ± 1,8

NOTA: "Two-way Anova pós-teste de student-Newman-Keus"

*p < 0, 05 entre seis meses pós-operatório e pré-operatório

#p < 0,05 entre seis meses pós-operatório e três meses pós-operatório

§ p < 0,05 entre três meses pós-operatório e pré-operatório

HOMA-IR = *homeostasis model assessment*

Análise do Grupo Normotolerância à Glicose (NG)

Nesta seção, apresenta-se o comportamento do grupo normotolerância à glicose (NG), em relação a todas as variáveis nos períodos pré e pós-operatórios.

Os pacientes do grupo NG apresentaram queda significativa de variáveis peso, IMC e CA nos períodos três e seis meses de pós-operatório em relação ao período pré-operatório conforme a tabela 8.

TABELA 8 –COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS, EXPRESSOS EM MÉDIA E DESVIO-PADRÃO, DAS VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS NOS PERÍODOS PRÉ, TRÊS E SEIS MESES DE PÓS-OPERATÓRIO, NO GRUPO NORMOTOLERÂNCIA À GLICOSE.

	Pré-Operatório	Pós-operatório	Pós-operatório
	X ± DP	3 meses X ± DP	6 meses X ± DP
N	30	30	30
Peso (kg)	130,4 ± 24,6	104,0 ± 24,0 [§]	90,9 ± 22,2*#
IMC (kg/m ²)	48,3 ± 11,9*	38,1 ± 5,7 [§]	33,4 ± 5,2*#
CA (cm)	126,3 ± 18,9*	106,6 ± 25,9 [§]	99,7 ± 15,1*#
% PP em relação ao inicial		19,3 ± 10,5 [§]	31,4 ± 10,5*#
% PP em excesso		42,8 ± 1,9 [§]	67,8 ± 2,6*#

NOTA: "Two-way Anova pós-teste de student-Newman-Keus"

*p < 0, 05 entre seis meses pós-operatório e pré-operatório

#p < 0,05 entre seis meses pós-operatório e três meses pós-operatório

§ p < 0,05 entre três meses pós-operatório e pré-operatório

Legendas: IMC = índice de massa corpórea, CA = circunferência abdominal, % PP = % perda de peso corpóreo

As médias das variáveis bioquímicas do grupo normotolerância à glicose (NG) apresentaram redução significativa especialmente o colesterol total, LDL-colesterol, triglicérides e a insulinemia, nos períodos três e seis meses de pós-operatório, em relação ao período pré-operatório. As proteínas totais não apresentaram queda a partir do sexto mês de pós-operatório. O HDL-colesterol subiu em relação ao período pré-operatório, como se observa na tabela 9.

TABELA 9 – COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS, EXPRESSOS EM MÉDIA E DESVIO-PADRÃO, DAS VARIÁVEIS BIOQUÍMICAS DOS PACIENTES DO GRUPO NG, NOS PERÍODOS TRÊS E SEIS MESES PÓS-OPERATÓRIOS, EM RELAÇÃO AO PERÍODO PRÉ-OPERATÓRIO.

N	Pré-operatório	Pós-operatório	Pós-operatório
	X ± DP 30	3 meses X ± DP 30	6 meses X ± DP 30
Colesterol total (mg/dL)	193,0 ± 35,0	162,2 ± 35,5 [§]	151,4 ± 28,4*#
LDL-colesterol (mg/dL)	121,0 ± 32,0	96,0 ± 5,0 [§]	84,1 ± 17,6*#
HDL-colesterol (mg/dL)	44,0 ± 12,0	48,6 ± 10,7	53,8 ± 14,5*#
VLDL – colesterol (mg/dL)	33,0 ± 32,0	18,2 ± 7,9 [§]	17,4 ± 20,6*#
Triglicérides (mg/dL)	159,0 ± 126,0	101,8 ± 33,5 [§]	85,7 ± 29,4*#
Proteínas totais (mg/dL)	7,0 ± 0,7	6,7 ± 0,6	6,5 ± 0,6*
Albumina (mg/dL)	4,0 ± 0,6	3,9 ± 0,55	3,8 ± 0,5
Globulina (mg/dL)	3,0 ± 0,5	2,7 ± 0,5	2,7 ± 0,6
Glicemia (mg/dL)	85,5 ± 16,0	84,5 ± 7,6	79,3 ± 5,8
Insulina (uU/ml)	15,0 ± 7,0	8,72 ± 5,1 [§]	4,75 ± 2,8*#
HOMA-IR	5,3 ± 1,3	4,0 ± 2,0	3,7 ± 1,7

NOTA: "Two-way Anova pós-teste de student-Newman-Keus"

*p < 0,05 entre seis meses pós-operatório e pré-operatório

#p < 0,05 entre seis meses pós-operatório e três meses pós-operatório

§ p < 0,05 entre três meses pós-operatório e pré-operatório

HOMA-IR = *homeostasis model assessment*

Análise do Grupo Resistência à Insulina (RI)

Esta seção apresenta o comportamento do grupo com resistência à insulina, em relação a todas as variáveis nos períodos pré e pós-operatórios.

Os pacientes no grupo RI apresentaram queda significativa de peso, IMC e CA nos períodos três e seis meses de pós-operatório, em relação ao período pré-operatório conforme a tabela 10.

TABELA 10 – COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS, EXPRESSOS EM MÉDIA E DESVIO-PADRÃO, DAS VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS NOS PERÍODOS PRÉ-OPERATÓRIO, TRÊS E SEIS MESES DE PÓS-OPERATÓRIO NO GRUPO RI.

N	Pré-operatório	Pós-operatório	Pós-operatório
		3 meses	6 meses
	X ± DP	X ± DP	X ± DP
	10	10	10
Peso (kg)	125,0 ± 18,0	103,4 ± 17,8 [§]	91,2 ± 15,3*
IMC (kg/m ²)	46,3 ± 7,2	37,3 ± 4,9 [§]	33,3 ± 5,4*#
CA (cm)	131,2 ± 13,4	117,0 ± 12,8	105,5 ± 15,5*#
% perda de peso em relação ao inicial		18,0 ± 4,1 [§]	30,0 ± 3,0#*
% perda de peso em excesso		46,5 ± 7,1 [§]	70,8 ± 5,0#*

NOTA: "Two-way Anova pós-teste de student-Newman-Keus"

*p < 0,05 entre seis meses pós-operatório e pré-operatório

#p < 0,05 entre seis meses pós-operatório e três meses pós-operatório

§ p < 0,05 entre três meses pós-operatório e pré-operatório

Legendas: IMC = índice de massa corpórea, CA = circunferência abdominal, % PP = % perda de peso corpóreo

A média das variáveis bioquímicas no grupo RI apresentou redução significativa do colesterol total, LDL-colesterol, triglicérides, glicemia e insulinemia, nos períodos três e seis meses de pós-operatório, em relação ao período pré-operatório. As proteínas totais não apresentaram redução significativa no sexto mês de pós-operatório. O HDL-colesterol subiu com relação ao período pré-operatório, conforme se vê na tabela 11.

TABELA 11 – COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS, EXPRESSOS EM MÉDIA E DESVIO-PADRÃO, DAS VARIÁVEIS BIOQUÍMICAS NO GRUPO RESISTÊNCIA À INSULINA, NOS PERÍODOS PRÉ-OPERATÓRIO, TRÊS E SEIS MESES DE PÓS-OPERATÓRIO.

N	Pré-operatório	Pós-operatório	Pós-operatório
	X ± DP 10	3 meses X ± DP 10	6 meses X ± DP 10
Colesterol total (mg/dL)	203,0 ± 42,0	161,0 ± 31,0 [§]	158,0 ± 28,0*#
LDL-colesterol (mg/dL)	125,0 ± 37,0	94,0 ± 30,0 [§]	87,4 ± 24,0*#
HDL-colesterol (mg/dL)	43,0 ± 10,0	45,0 ± 11,0	52,1 ± 7,6*
VLDL – colesterol (mg/dL)	34,0 ± 7,0	22,0 ± 7,0	18,0 ± 6,0
Triglicérides (mg/dL)	205,0 ± 124,0	120,0 ± 25,0 [§]	97,0 ± 19,0*#
Proteínas totais (mg/dL)	7,0 ± 0,5	6,2 ± 0,4	6,3 ± 0,3*
Albumina (mg/dL)	4,2 ± 0,2	4,0 ± 0,3	3,7 ± 0,3
Globulina (mg/dL)	2,8 ± 0,6	2,6 ± 0,4	2,5 ± 0,4
Glicemia (mg/dL)	128,3 ± 10,6	91,8 ± 2,5 [§]	87,4 ± 6,1*#
Insulina (μU/ml)	29,6 ± 6,6	10,8 ± 2,5 [§]	7,0 ± 2,5*#
HOMA-IR	6,0 ± 2,4	2,4 ± 0,5 [§]	1,4 ± 0,4

NOTA: "Two-way Anova pós-teste de student-Newman-Keus"

*p < 0,05 entre seis meses pós-operatório e pré-operatório

#p < 0,05 entre seis meses pós-operatório e três meses pós-operatório

§ p < 0,05 entre três meses pós-operatório e pré-operatório

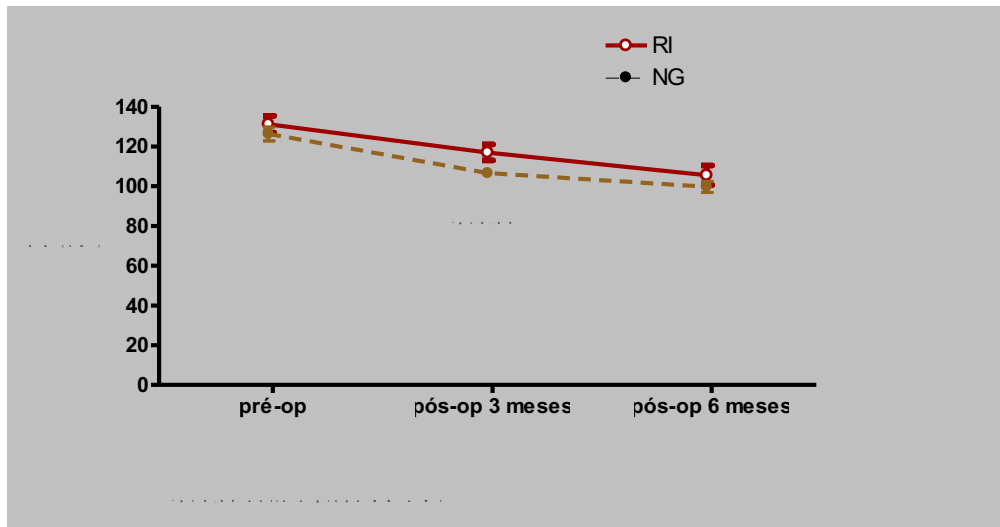
HOMA-IR = *homeostasis model assessment*

Análise Probabilística no Pós-Operatório

Nesta seção apresentam-se os resultados da comparação das variáveis que se comportaram de maneira diferente entre os grupos NG e RI, nos períodos três e seis meses de pós-operatório.

Chama a atenção, entre as variáveis antropométricas, que a medida da circunferência abdominal no grupo de pacientes com RI teve redução significativa apenas a partir do sexto mês de pós-operatório, quando comparada com os pacientes do grupo NG, que tiveram queda

da circunferência abdominal, a partir dos três meses de pós-operatório, conforme se observa na figura 1.

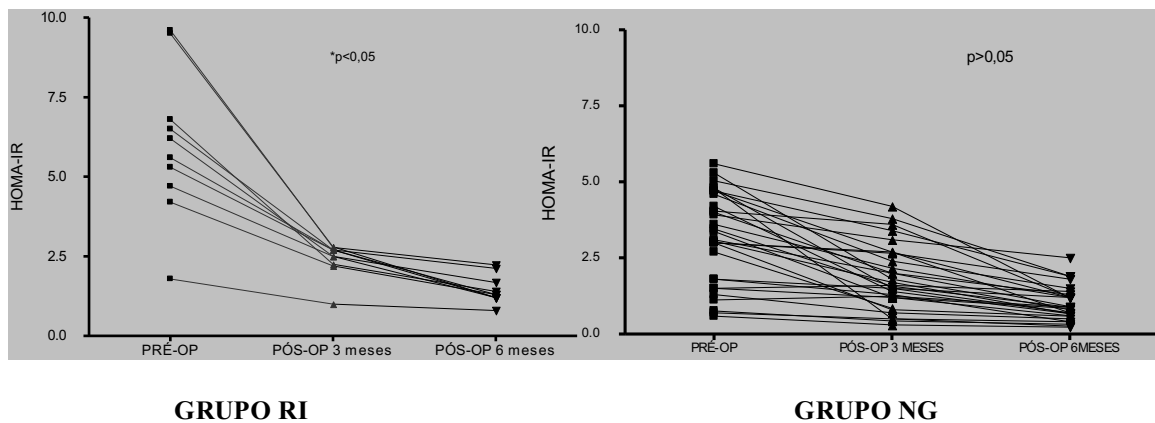


NOTA: “Two-way Anova pós-teste de student-Newman-Keus”

*p < 0, 05 entre RI e NG no terceiro mês de pós-operatório

FIGURA 1 –EXPRESSÃO GRÁFICA DA COMPARAÇÃO NA REDUÇÃO DA MEDIDA DE CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL, ENTRE OS PACIENTES DOS GRUPOS NG E RI, NOS PERÍODOS TRÊS E SEIS MESES DE PÓS-OPERATÓRIO .

Ao comparar o resultado da variável bioquímica HOMA-IR, entre os pacientes dos grupos normotolerância à glicose e resistência à insulina, verificou-se queda significativa apenas nos pacientes do grupo resistência à insulina, nos períodos de três meses de pós-operatório, como se vê na figura 2.



NOTA: “Two-way Anova pós-teste de student-Newman-Keus”

*p < 0,05 entre três meses pós-operatório e o pré-operatório no grupo RI

QUADRO 2– CARACTERIZAÇÃO DOS PACIENTES PORTADORES DA SÍNDROME METABÓLICA, DO GRUPO NG, NO PERÍODO PRÉ-OPERATÓRIO, SEGUNDO O NCEP III – 2001

Pacientes	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Glicemia > 110 mg/dL Triglicérides > 150 mg/dL	X	X	X	X	X	X	X	X	X
HDL-colesterol (mg/dL) - homens < 40 - mulheres < 50	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CA (cm) - homens > 102 - mulheres > 88	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Hipertensão arterial > 130 x 85 mmHg		X	X					X	X

A frequência da Síndrome Metabólica nos grupos RI e NG, no período de três meses de pós-operatório, diminuiu para 40% e 6,6%, respectivamente. Após seis meses de intervenção cirúrgica, os grupos com resistência à insulina e normotolerância à glicose não apresentaram mais de dois fatores de risco para identificação da SM, conforme se vê na figura 3.

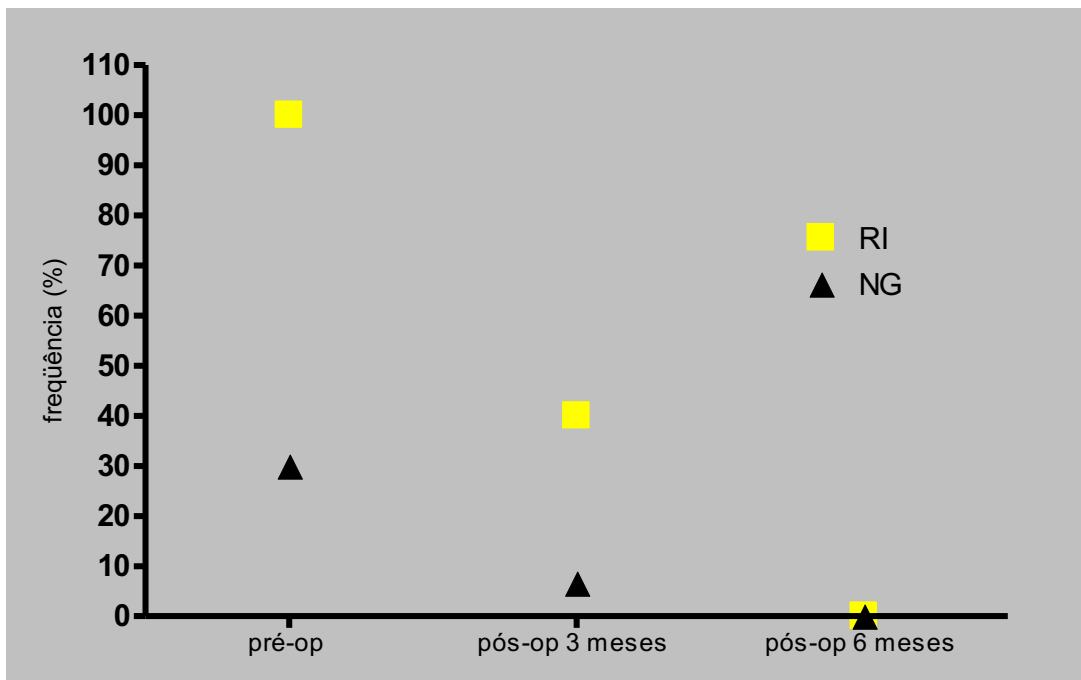


FIGURA 3 – EXPRESSÃO GRÁFICA, EM PORCENTAGEM, DA FREQUÊNCIA DA SÍNDROME METABÓLICA DOS GRUPOS NG E RI, NOS PERÍODOS PRÉ-OPERATÓRIO, TRÊS E SEIS MESES DE PÓS-OPERATÓRIO.

4. Discussão

Embora a associação entre resistência à insulina (RI) e risco de doenças cardiovasculares (DCV) seja referida desde o final da década de 60 analisada por Hopkins (1981), a partir das publicações de Reaven (1988) e Kaplan (1989) o tema ganhou maior amplitude na literatura. Em seus artigos, os autores argumentam sobre a coexistência freqüente de fatores de risco para DCV em um mesmo indivíduo, quais sejam: reduções da tolerância à glicose, dislipidemia e hipertensão, postulam a RI como um nexos causal entre eles, põe a obesidade como amplificadora da redução da sensibilidade tissular ao hormônio.

Uma das definições de síndrome metabólica (SM) mais freqüentemente utilizadas é proposta pelo NCEP III(2001) e está baseada na presença de três ou mais componentes da SM em um mesmo indivíduo: obesidade abdominal, redução da tolerância à glicose, elevação da trigliceridemia, diminuição dos níveis de colesterol HDL e aumento da pressão arterial. O atendimento ao requisito da definição não reflete necessariamente a presença de RI, um potencial alvo terapêutico para prevenção de diabetes tipo II e doenças cardiovasculares.

A obesidade se associa com resistência à insulina em tecidos como o músculo, fígado e tecido adiposo e pode reduzir a sensibilidade das células beta pancreáticas à glicose. Esse fenômeno pode progredir para diabetes segundo estudos de McCulloch (2006). Segundo este, cada quilo de peso corporal ganho, o risco de diabetes aumenta entre 4,5% e 9%. Isso ajuda a explicar a alta prevalência de diabetes na obesidade mórbida. Segundo Kral (2001), a prevalência de diabetes é de 10% a 20% entre os obesos classe III. Sendo assim, o presente não analisou pacientes que já possuíam diabetes no pré-operatório, analisando somente aqueles pacientes que teriam um certo grau de risco para o desenvolvimento desta doença no futuro.

As mudanças no estilo de vida com a redução do peso e do sedentarismo podem reduzir a progressão para o diabetes como já vistos nos trabalhos de Tipene-Leach (2004) e McAuley (2001). Também na obesidade classe III, principal classe dos pacientes do presente estudo (87%), isso ficou bem demonstrado como no trabalho de Ballantyne(2006) e Johansson (2007) onde a incidência de novos casos de diabetes foi três vezes maior no grupo não operado em relação aos que fizeram a cirurgia bariátrica.

Greenway 2002, fez uma revisão em pertinentes artigos científicos dos últimos 40 anos, que demonstraram que a cirurgia bariátrica tem provado ser o melhor método para perda de peso e controle do diabetes em relação a outros métodos conservadores, onde o método cirúrgico tem demonstrado mortalidade em torno de 1,5%. Segundo esta revisão, o método mais eficaz é o bypass gástrico em y-de-Roux, o que concorda com a técnica cirúrgica utilizada no presente estudo.

A preocupação com o envolvimento da RI na associação de fatores de risco cardiovascular se reforça pelos comentários de Stern (2005), bem como pela postura mais recente do Colégio Americano de Endocrinologia (2003), que refere triglicérides elevado, HDL-c reduzido, pressão arterial aumentada e glicemia de jejum ou pós-prandial elevada como “anormalidades identificadoras” de possíveis portadores de RI. Quanto maior o número e a intensidade das anormalidades, maior a probabilidade de o indivíduo ser insulino-resistente.

SM pode ser considerada de duas maneiras diferentes: como a agregação de fatores de risco cardiovascular em um mesmo indivíduo, atendendo a um escore de diagnóstico que compõe a definição clínica da própria síndrome, a qual não necessariamente requer o estabelecimento da relação direta com a RI, ou como o conjunto de doenças ou de alterações metabólicas e hemodinâmicas referido à presença de RI e/ou de sua hiperinsulinemia reativa visto tanto trabalhos de Reaven (2004) e Ford (2003) como no presente estudo.

Quando foram comparados pacientes no presente estudo com e sem SM, tal como definida pelo NCEPIII (2001), que não requer medida direta da RI, os valores de HOMA, foram significativamente maiores entre os indivíduos portadores da síndrome, achado também referido pelos trabalhos de Ford (2003) e Saely (2005). Já Oliveira (2007) verificou em seu trabalho um percentual de 98% dos pacientes com SM tinham certo grau de RI, o que concorda com o presente trabalho onde 100% dos pacientes do grupo RI possuíam SM.

Alterações na prevalência da síndrome metabólica tem sido observado no seguimento de um ano após cirurgia bariátrica como já foi analisado por Kaplan (1989). De acordo com isso, neste estudo é demonstrada uma melhora significativa nos critérios desta síndrome, os quais estão reduzidos a partir do 3 mês de seguimento pós-operatório ao mesmo tempo que a

perda de peso continuava. Percebemos que a queda dos parâmetros de SM reduziu em 40% no grupo RI enquanto o grupo NG reduziu 6,6%, reforçando a hipótese de que os pacientes que mais se beneficiam do ato cirúrgico são aqueles que já possuem certo grau de RI.

Petersen (2005) relata que as mudanças na homeostase da glicose resultam em uma perda de peso similar encontrada ao presente estudo. O mesmo diz que a normalização da homeostase da glicose está associada com a melhora de parâmetros em todo o corpo, resistência insulínica e triglicerídeos, porém sem mudanças nos níveis de pressão arterial (PA) e marcadores inflamatórios. Sendo assim, os valores da PA dos pacientes não foi levada em consideração em relação ao grau de RI no presente estudo.

Os dados do presente estudo sugerem que a queda da síndrome metabólica precocemente no terceiro mês de seguimento é mais bem explicada através da queda da resistência insulínica. Um aumento da sensibilidade à insulina tem sido descrito também outros autores após a utilização da técnica em Y-de-Roux (VIDAL 2005; WICKREMESEKERA 2005).

A medida da circunferência abdominal é um fator importante para a determinação de SM, sendo este índice descrito por Oliveira (2007) como significativamente maior entre os pacientes com elevação da trigliceridemia e aumento da glicemia. Este autor em sua análise verificou maior circunferência abdominal nos pacientes com RI. O presente estudo não encontrou diferenças entre a circunferência abdominal dos pacientes, tanto no grupo RI e no NG, sendo que no pós-operatório, o grupo NG foi o que houve uma redução maior no terceiro mês de seguimento, com relação à todos os outros parâmetros definidos para diagnóstico de SM, aonde o grupo RI teve redução maior.

Em um estudo retrospectivo, Rossi (2008), analisou 140 pacientes submetidos a bypass gástrico onde a média do IMC era de 44,17. Neste, foi observado que 95,3% dos pacientes obtiveram glicemia normal pós-operatória. O percentual de peso perdido foi de 67,82% e os níveis de triglicérides (TG) reduziram em média 66,33 mg/dl. No presente estudo ocorreu uma redução em média de 73,30 mg/dl nos níveis de TG no grupo NG, porém, o Grupo RI apresentou queda significativamente maior (108 mg/dl), demonstrando que ambos os grupos melhoraram seus índices bioquímicos.

Ramos (2006), analisou 20 pacientes após cirurgia bariátrica com seguimento de 1 e 3 meses e observou queda significativa da glicemia no primeiro mês pós-cirúrgico. A glicemia que estava 65% acima de seus níveis normais reduziu significativamente juntamente com o índice HOMA. Já no presente estudo, ambos os grupos concordam com tal trabalho, porém o grupo RI foi aonde se evidenciou maior queda deste índice bioquímico no seguimento do terceiro mês pós-cirúrgico. A tendência do índice HOMA foi a de se igualar no sexto mês de estudo de acordo com o trabalho de Ballantyne (2006) onde o autor analisou 61 pacientes submetidos à bypass laparoscópico em y-de-Roux. Os pacientes tinham níveis glicêmicos alterados antes do ato cirúrgico. O IMC médio era de 45.0 kg/m² e o índice HOMA médio de 5.0. Foi observado no seguimento de 45 dias, que o peso perdido foi de 24,2% com a diminuição da resistência insulínica, sendo que o HOMA diminuiu para 2,2, o que concorda com o presente trabalho aonde a perda de peso foi de 30% no terceiro mês de seguimento e o grupo RI se beneficiou do ato cirúrgico com redução significativa nos níveis do índice HOMA em 3 meses. O grupo NG, também se beneficiou, reduzindo os níveis de HOMA porém de forma bem menor, em comparação com seus níveis após o sexto mês, demonstrando que o risco para o desenvolvimento de diabetes e DCV também foi reduzido neste grupo.

Não houve em ambos os grupos queda dos níveis de proteínas totais e suas frações, mostrando que os pacientes perderam peso sem ocorrência de desnutrição, o que vai de encontro com os estudos de Lee (2004), onde este analisou 645 pacientes em um ano submetidos a cirurgia da obesidade e observou redução média de peso de 39%, redução colesterol total de 33.7 mg/dl, no TG de 196,6 mg/dl e da glicose em 46.1 mg/dl. A redução da resistência insulínica foi de 95,6%.

Wickremesekera (2005), avaliou a resistência insulínica de 71 pacientes submetidos a bypass em y-de-Roux, através do índice HOMA um dia antes do procedimento cirúrgico e 7 dias, 3, 6, 9 e 12 meses após o mesmo. O resultado foi uma diminuição significativa da tolerância a glicose e manutenção dos seus níveis após um ano, concordando com o presente trabalho aonde o seguimento após 3 e 6 meses demonstraram uma queda progressiva destes níveis.

Johansson (2007), comparou níveis de insulina, pró-insulina, colesterol total, HDL e glicemia entre pacientes submetidos a gastroplastia a y-de-roux. Após este estudo, em concordância do presente trabalho, foi demonstrado redução desses parâmetros assim como um aumento significativo do HDL. Johansson também verificou que os pacientes que possuíam certo grau de RI, eram os que tinham os níveis bioquímicos pré-cirúrgicos maiores, em relação aos pacientes com glicemia normal, o que também foi demonstrado no presente estudo, aonde o grupo RI níveis bem maiores.

Os pacientes que já possuem uma certa RI, tem melhora dramática do HOMA em um tempo menor. Isto foi observado no Grupo RI, no qual verifica-se que o índice HOMA reduziu em média 4,6 em comparação com o grupo NG (média de 1,6). Schauer (2003), também verificou isto ao analisar os parâmetros clínicos pré e pós-operatórios de 191 pacientes, já no primeiro mês de seguimento.

Este estudo aponta para uma associação entre SM e RI definida pelo HOMA. A revelação de um crescimento da frequência de SM à medida da elevação dos valores de HOMA, sobretudo de SM associada a componentes mais especificamente relacionados à RI, pode estar apontando para a possibilidade de utilização do índice enquanto indicador da presença de RI associada à SM, o que poderia vir a favorecer a definição da abordagem terapêutica e, conseqüentemente, o prognóstico dos indivíduos acometidos, mais especificamente os não diabéticos.

Para tanto, contudo, estudos adicionais ainda se fazem necessários, uma vez que nossos achados, tal como os de outros autores, estão atrelados às peculiaridades das populações envolvidas, às suas características genéticas e exposições ambientais específicas, que tanto influenciam a ocorrência das dislipidemias e demais alterações metabólicas.

5. Conclusão

Concluimos que, de acordo com o índice HOMA, a cirurgia bariátrica foi benéfica, tanto para o grupo que apresentava resistência insulínica, como para o grupo sem RI comprovada.

Todos os parâmetros utilizados no presente trabalho (colesterol total e suas frações, triglicérides, glicemia e insulinemia) tiveram redução significativa no acompanhamento pós-operatório de 3 e 6 meses.

Referências Bibliográficas

ALBU, J., PI-SUNYER, F.X. Obesity and diabetes. In Bray GA, Bouchard C, James WPT, editors. **Handbook of obesity**. New York: Marcel Dekker; 1998. p. 697-707.

ALLISON, D.B. et al. Annual deaths attributable to obesity in the United States. **JAMA**; v. 282, p. 1530-8, 1999.

AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY. Executive summary of the Position statement on the insulin resistance syndrome. **Endocr Pract**; v.9(3), p.237-9, 2003.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Consensus development conference on insulin resistance. **Diabetes Care**; v.21(2), p.310-4, 1998.

ANDERSON, K.M. et al. Longitudinal and secular trends in lipoprotein cholesterol measurements in a general population sample: The Framingham Offspring Study. **Atherosclerosis**; v.68(1-2), p.59-66, 1987.

ARIYASU, H. et al. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. **J Clin Endocrinol Metab**; v.86(10), p.4753-8, 2001.

BALLANTYNE, G.H. Peptide YY(1-36) and Peptide YY(3-36): Part I. Distribution, release and actions. **Obes Surg**; v.16(5), p.651-8, 2006.

_____. Short-term Changes in Insulin Resistance following Weight Loss Surgery for Morbid Obesity: Laparoscopic Adjustable Gastric Banding versus Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass. **Obesity Surgery**, V.16, N.9, p. 1189-1197, set. 2006.

BASDEVANT, A. Obésité: épidémiologie et santé publique. **Ann Endocrinology**; v. 61(supl6): p. 6-11, 2000.

BHARGAVA, S.K. et al. Relation of serial changes in childhood body-mass to impaired glucose tolerance in young adulthood. **N Engl J Med**; v.350(9), p.865-75, 2004.

BRAY, G.A. Overweight is risking fate: Definition, classification, prevalence, and risks. **Ann N Y Acad Sci**; v.499 p.14-28, 1987.

BROLIN, R.E. Bariatric surgery and long-term control of morbid obesity. **JAMA**; v.288(22), p.2793-6, 2002.

CAPELLA, R.F. et al. Vertical banded gastroplasty – gastric bypass. **Obes Surg**; v.1, p.389-95, 1991.

CAVAGHAN, M.K., EHRMANN, D.A., POLONSKY, K.S. Interactions between insulin resistance and insulin secretion in the development of glucose intolerance. **J Clin Invest**. 2000;106(3):329-33, 2000.

CUCHE, G. et al. Ileal short-chain fatty acids inhibit gastric motility by humoral pathway. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol**; v.279(5), p.925-30, 2000.

CUMMINGS, D.E., SHANNON, M.R. Roles for ghrelin in the regulation of appetite and body weight. **Arch Surg**; v.138(4), p.389-96, 2003.

_____. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. **Diabetes**; v.50(8), p.1714-9, 2001.

_____. Gastric bypass for obesity: mechanisms of weight loss and diabetes resolution. **J Clin Endocrinol Metab**; v.89(6), p.2608-15, 2004.

DEFRONZO, R.A., TOBIN, J.D., ANDRES, R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. **Am J Physiol**, v.237, E214-E223, 1979.

DE GENNES, C. Osteoarticular pathology and massive obesity. **Rev Prat**; v.43, p.1924-29, 1993.

DESPRES, J.P. et al. Role of deep abdominal fat in association between regional adipose tissue distribution and glucose tolerance in obese women. **Diabetes**; v.38(3), p.304-9, 1989.

DINIZ, M.F.H.S., DINIZ, M.T.C. Obesidade mórbida. **Clínica Médica-Obesidade e outros distúrbios alimentares**; v.1(2):290-3, 2001.

DOLAN, K. et al. A clinical and nutritional comparison of biliopancreatic diversion with and without duodenal switch. **Ann Surg**; v.240(1), p.51-6, 2004.

DRUCKER, D.J. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. **Diabetes Care**; v.26(10), p.2929-40, 2003.

_____. Glucagon-like peptides. **Diabetes**; v.47(2), p.159-69, 1998.

FARAJ, M. et al. Enhanced dietary fat clearance in postobese women. **J Lipid Res**; v.42(4), p.571-80, 2001.

FLEGAL, K.M., CARROLL, M.D., KUCZMARSKI, R.J. Overweight and obesity in the United States: Prevalence and trends, 1960-1994. **Int J Obes Relat Metabol Disord**; v. 22, p. 39-47, 1998.

FRIDMAN, M.; BROWNELL, K. Psychological correlates of obesity: Moving to the next research generations. **Psych Bull**; v.117, p.3- 20, 1995.

GELONEZE, B. et al. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in admixed population IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. **Diabetes Res Clin Pract**; v.72, p.219-20, 2006.

GHIRINGHELLO, M.T. et al. Distribution of HOMA-IR in Brazilian Subjects with Different Body Mass Indexes. **Arq Bras Endocrin Metab**; v.50(3), p.573-4, 2006.

GINSBERG, H.N. Insulin Resistance and Cardiovascular Disease. **J Clin Invest**; v.106, p.453-8, 2000.

GREENSTEIN, R.J. et al. The usa lap-band study group. The lap-band system as surgical therapy for morbid obesity: intermediate results of the USA, multicenter, prospective study. **Surg Endosc**; v.13, p.1, 1999.

GREENWAY, S.E., GREENWAY, F.L., KLEIN, S. Effects of obesity surgery on non-insulin-dependent diabetes mellitus. **Arch Surg**; v.137(10), p.1109-17, 2002.

GRILL, V. A comparison of brain glucose metabolism in diabetes as measured by positron emission tomography or by arteriovenous techniques. **Ann Med.**; v.22(3), p.171-6, 1990.

GROOP, L.C. et al. Glucose and free fatty acid metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Evidence for multiple sites of insulin resistance. **J Clin Invest.**; v.84(1), p.205-13, 1989.

_____ Genetics of the metabolic syndrome. **Br J Nutr.**; v.83(Suppl 1), p.39-48, 2000.

HALMI, K.A. et al. Appetitive behavior after gastric bypass for obesity. **Int J Obes**; v.5(5), p.457-64, 1981.

HERMAN, M.P. et al. Comparison of insulin sensitivity tests across a range of glucose tolerance from normal to diabetes. **Diabetologia**, v.42, p.678-687, 1999.

HESS, D.S. Limb measurements in duodenal switch. **Obes Surg**; v.13(6), p.966, 2003

HICKEY, M.S. et al. A new paradigm for type 2 diabetes mellitus: could it be a disease of the foregut? **Ann Surg**; v.227(5), p.637-43, discussion 643-4, 1998.

HOLST, J.J., GROMADA, J., NAUCK, M.A. The pathogenesis of NIDDM involves a defective expression of the GIP receptor. **Diabetologia**; v.40(8), p.984-6, 1997.

HU, F.B. et al. Diet, lifestyle and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. **N Engl J Med**; v.345(11), p.790-7, 2001.

INTERNATIONAL FEDERATION FOR THE SURGERY OF OBESITY. Statement on morbid obesity and its treatment. **Obes Surg**; v.7, p.40-1, 1997.

KATZ, A. et al. Quantitative Insulin-sensitivity Check Index(QUICKI): a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. **J Clin Endocrinol Metab.** v.85, p.2402-2410, 2000.

KOJIMA, M. et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. **Nature**; v.402(6762), p.656–60, 1999.

KRAL, J.G. Morbidity of severe obesity. **Surg Clin North Am**; v. 81, p. 1039-61, 2001.

LIN, H.C et al. Fat-induced ileal brake in the dog depends on peptide YY. **Gastroenterology**; v.110(5), p.1491-5, 1996. LONG SD, O'Brien K, MacDonald KG Jr, Leggett-Frazier N, Swanson MS, Pories WJ, Caro JF. Weight loss in severely obese subjects prevents the progression of impaired glucose tolerance to type II diabetes. A longitudinal interventional study. **Diabetes Care**; v.17(5), p.372-5, 1994.

MACLEAN, L.D., RHODE, B.M., NOHR, C.W. Long- or short-limb gastric bypass? **J Gastrointest Surg**; v.5(5), p.525-30, 2001.

MARTIN, L.F. et al. Severe obesity: expensive to society, frustrating to treat, but important to confront. **South Med J**; v.88(9), p.895-902, 1995.

MARYLAND, B. Health Implications of Obesity. **Ann Inter Med**; v.103(6 pt 2), p.1073-77, 1985.

MATTHEWS, D.R. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia.** v.28, p.412-419, 1985.

MCCULLOCK, D.K., ROBERTSON, R.P. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. **UpToDate®** v.10, n.2.

MOHAMED-ALI, V., PINKNEY, J.H., COPPACK, S.W. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. **Intern J Obesity**; v.22, p.1145-58, 1998.

MONTEIRO, C.A., CONDE, W.L. A tendência secular da obesidade segundo estratos sociais: **Nordeste e Sudeste do Brasil**; p.1989-1997, 1975.

NAKAZATO, M. et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. **Nature**; v.409(6817), p.194-8, 2001.

NARAYAN, K.M. et al. Diabetes: a common, growing, serious, costly, and potentially preventable public health problem. **Diabetes Res Clin Pract**; v.50(Suppl 2), p.77-84, 2000.

NÄSLUND, I. The effect of surgically induced weight loss on obesity co-morbidity-SOS Study Project. **Intern J Obes- Ninth International Congress on Obesity**; v.26(Supl1), p.216, 2002.

_____. Gastric bypass versus gastroplasty. A prospective study of differences in two surgical procedures for morbid obesity. **Acta Chir Scand**; v.536, p.1-60, 1987.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). **JAMA**; v.285, p.2486-97, 2001.

PANKOW, J.S. et al. Insulin resistance and cardiovascular disease risk factors in children of parents with the insulin resistance (metabolic) syndrome. **Diabetes Care**; v.27(3), p.775-80, 2004.

PERUSSE, L. et al. Familial aggregation of abdominal visceral fat level: results from the **Quebec family study**. **Metabolism**; v.45(3), p.378-82, 1996.

PORIES, W.J., ALBRECHT R.J.. Etiology of type II diabetes mellitus: role of the foregut. **World J Surg**; v.25(4), p.527-31, 2001.

PORIES, W.J. et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. **Ann Surg**; v.222(3), p.339-50, discussion 350-2, 1995.

RAMOS, A. et al. Decrease in Circulating Glucose, Insulin and Leptin Levels and Improvement in Insulin Resistance at 1 and 3 Months after Gastric .**Obesity Surgery**, V. 16, N. 10, p. 1359-1364, out. 2006.

REAVEN, G.M., LITHELL, H., LANDSBERG, L. Hypertension and associated metabolic abnormalities the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. **N Engl J Med**. v.334, p.374-381, 1996.

RICE, T. et al. Segregation analysis of abdominal visceral fat: the HERITAGE Family Study. **Obes Res**;v.5(5), p.417-24, 1997.

ROSENBAUM, M. et al. Obesity. **N Engl J Med**, v.337(6), p.396-407, 1997.

ROSSI, M. et al. Remission of Metabolic Syndrome: A Study of 140 Patients Six Months after Roux-en-Y Gastric Bypass. **Obesity Surgery**, V. 18, N. 5, p. 601-606, maio 2008.

RUANO, M. et al. HOMA, QUICKI and MF_{fm} to Measure Insulin Resistance in Morbid Obesity. **Obesity Surgery**, V. 16, N. 5, p. 549-553, maio 2006.

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**; v.239(1), p.1-11, 2004.

RUBINO, F., GAGNER, M. Potential of surgery for curing type 2 diabetes mellitus. **Ann Surg**; v.236(5), p.554-9, 2002.

SCHAUER, P.R. et al. Effect of laparoscopic Roux-en Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus. **Ann Surg**; p.467-84, discussion 84-5, 2003.

_____. Outcomes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. **Ann Surg**; v.232(4), p.515-29, 2000.

SCOPINARO, N. et al. Biliopancreatic diversion. **World J Surg**; v.22(9), p.936-46, 1998.

SHINOHARA, E. et al. Visceral fat accumulation as an important risk factor for obstructive sleep apnoea syndrome in obese subjects. **J Intern Med**; v.241(1), p.11-8, 1997.

SINAIKO, A.R. et al. Insulin Resistance Syndrome in Childhood: Associations of the Euglycemic Insulin Clamp and Fasting Insulin with Fatness and Other Risk Factors. **J Pediatr**; v.139, p.700-7, 2001.

SLATER, G.H. et al. Serum fat-soluble vitamin deficiency and abnormal calcium metabolism after malabsorptive bariatric surgery. **J Gastrointest Surg**; v.8(1), p.48-55; discussion 54-5, 2004.

SPILLER, R.C. et al. The ileal brake inhibition of jejunal motility after ileal fat perfusion in man. **Gut**; v.25(4), p.365-74, 1984.

STEPPAN, C.M. et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. **Nature**; v.40, p.307, 2001.

STERN, S.E. et al. Identification of individuals with insulin resistance using routine clinical measurements. **Diabetes**; v.54, p.333-9, 2005.

SVENSSON, J. et al. Two-month treatment of obese subjects with the oral growth hormone (GH) secretagogue MK-677 increases GH secretion, fat-free mass, and energy expenditure. **J Clin Endocrinol Metab**; v.83(2), p.362-9, 1998.

THOMPSON, J.C., Townsend C.M. Jr. Endocrine pancreas. In: Townsend CM Jr. **Sabiston textbook of surgery**, 17th ed. London: Saunders; 2004. p. 1001-21.

WAJCHENBERG, B.L. et al. **Arq. bras. endocrinol. metab**; v.43(2), p.76-85, 1999.

WICKREMESEKERA, K. et al. Loss of Insulin Resistance after Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery: a Time Course Study. **Obesity Surgery**, V.15, N.4, p. 474-481, abril 2005.

WREN, A.M. et al. The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. **Endocrinology**; v.141(11), p.4325-8, 2000.

ZUCCARO, A.M., HUANG, L.F. **Rev. Col. Bras. Cir**; v. 30, p.79 - 82, 2003.

ANEXO A

Categorias	Jejum*	2 h após 75 g de glicose	Casual**
Glicemia de Jejum Alterada	> 110 e < 126	< 140	
Tolerância à Glicose Diminuída	< 126 e	≥ 140 e < 200	
Diabete Melito	≥ 126 ou	> 200 ou	≥ 200 (com sintomas clássicos)***

NOTA: * O jejum é definido como a falta de ingestão calórica por, no mínimo, 8 horas.

** Glicemia plasmática casual é definida como aquela realizada a qualquer hora do dia, sem observar o intervalo da última refeição.

*** Os sintomas clássicos de Diabete Melito incluem poliúria, polidipsia e perda inexplicada de peso.

FIGURA 1-Valores de glicose plasmática (em Mg/dL) para diagnóstico de diabetes melito e seus estágios pré-clínicos.

FONTE: OMS, 1985

ANEXO B

$$\text{IMC} = \frac{\text{Peso atual (kg)}}{\text{Altura}^2 \text{ (m)}}$$

FIGURA 2- Índice de massa corporal

FONTE:OMS(1997)

ANEXO C

Classificação	IMC	Risco de co-morbidade
Normal	18,5-24,9	Médio
Sobrepeso	25-29,9	Aumentado
Obesidade grau I	30-34,9	Moderado
Obesidade grau II	35-39,9	Grave
Obesidade grau III	> 40	Muito Grave

FIGURA 3-Classificação de sobrepeso e obesidade em relação ao IMC, de acordo com o risco de co-morbidade, segundo a OMS-2007.

FONTE: OMS(2007).

ANEXO D

Risco de complicações associado à obesidade	Homens	Mulheres
Aumentado	> 94cm	> 80cm
Muito aumentado	> 102cm	> 88cm

FIGURA 4-Classificação do risco de complicações, associadas à obesidade, de acordo com o sexo e a circunferência abdominal.

FONTE: NCEP III(2001).

ANEXO E

Fatores de risco	Valores de corte
Obesidade abdominal	Circunferência abdominal (cm)
- Homens	> 102
- Mulheres	> 88
Triglicérides (mg/dL)	> 150
HDL colesterol (mg/dL)	
- Homens	< 40
- Mulheres	< 50
Hipertensão (mmHg)	Pressão arterial (PA) controlada com medicamentos e/ou PA de 130/85
Glicemia de jejum (mg/dL)	> 110

FIGURA 5-Identificação clínica da síndrome metabólica.

FONTE: NCEP III(2001).

ANEXO F

LDL Colesterol	Classificação
<100	Ótimo
100-129	Próximo ao ótimo
130-159	Acima do ótimo/Límitrofe
160-189	Alto
> ou =190	Muito Alto
Colesterol Total	
<200	Desejável
200-239	Límitrofe
>240	Alto
HDL Cholesterol	
<40	Baixo
>60	Alto

FIGURA 6: Classificação do NCEP III para o colesterol LDL, Total e HDL(mg/dL).

FONTE: NCEP III(2001).

ANEXO G

Equação para determinação do HOMA-IR:

$$\text{IR} = \frac{\text{insulina em jejum (microunidades/l)} \times \text{glicose mmol/l}}{22,5}$$

O valor da glicose foi transformado de mg/dL para mmol/l conforme a regra:

1º passo: transformar mg de glicose para gramas de glicose (1.000 mg = 1g)

2º passo: transformar gramas de glicose para mmol (1 mmol de glicose = 180 g de glicose).