

Bruno Geloneze Neto

**Impacto da gastroplastia vertical com derivação
gastro-jejunal em parâmetros metabólicos e
correlações com a melhora da sensibilidade à
insulina.**

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação
da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas para
obtenção do título de doutor em Clínica
Médica, na área de Endocrinologia.

Orientador: ***Prof. Dr. Marcos Antonio Tambascia***

Campinas

2001

UNICAMP

Faculdade de Ciências Médicas

UNIDADE 30
Nº CHAMADA T/UNICAMP
G283i
V EX
TOMBO BCI 50337
PROC 16-837/02
C DX
PREÇO R\$ 11,00
DATA 19/08/02
Nº CPD

CM00171931-7

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

BIB ID 250727

G283i

Geloneze Neto, Bruno

Impacto da gastroplastia vertical com derivação gastro-jejunal em parâmetros metabólicos e correlações com a melhora da sensibilidade à insulina / Bruno Geloneze Neto. Campinas, SP : [s.n.], 2002.

Orientador : Marcos Antonio Tambascia

Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Obesidade. 2. Obesidade - tratamento. 3. Leptina. 4. Resistência à insulina. 5. Obesidade mórbida - cirurgia. 6. Gastroplastia. I. Marcos Antonio Tambascia. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Banca Examinadora da Defesa de Tese de Doutorado

Orientador(a): *Prof Dr. Marcos Antonio Tambascia*

[Handwritten signature]

Membros:

1. Profa. Dra. Sandra Roberta Vivolo *Sandra Roberta G.F. Vivolo*
2. Prof. Dr. Antonio Carlos Lerário *[Handwritten signature]*
3. Prof. Dr. José Carlos Pareja *[Handwritten signature]*
4. Prof. Dr. Licio Augusto Velloso *[Handwritten signature]*

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

Data: 08.11.2001

200237531

*À minha família maravilhosa: Sylka,
esposa e amiga; Pedro, filho
incentivador; e Lucas, filho vindouro.*

AGRADECIMENTOS:

Agradeço ao Professor Marcos Antonio Tambascia, orientador seguro, amigo fiel, por sua orientação e entusiasmo contagiante.

Ao meu pai, Benedito, por sua inquietação e espírito desafiador; motivação para sempre.

À minha mãe, Ozaide, pelo traçado de um caminho. Presente no início e agora perpetuada por seu amor incondicional.

À minha esposa, Sylka, pelo afeto e companheirismo aliados as discussões científicas e filosóficas em todos os momentos.

Ao meu filho Pedro por sua personalidade marcante e capacidade inconsciente de mover o desejo de pesquisar em seu pai.

Ao novo filho, Lucas, que chega “quase” junto a este trabalho, fruto de um amor amadurecido.

Aos meus irmãos, Antonio Carlos e Ana Luiza, pelo incentivo e carinho. Aos meus cunhados: Lígia, Eumar e Júlia pela vibração; e ao meu sogro, Rodovalho, por seu importante apoio.

Aos funcionários, Sandra Grandin e Maria Francisco, pelo desempenho esmerado de suas funções.

Ao amigo, Enrico Repetto, companheiro de trabalho, crítico e atuante.

Ao Professor José Carlos Pareja, por sua acolhida e orientação em todas as fases deste trabalho.

Ao Professor Luís Alberto Magna, por sua assistência estatística e apoio logístico.

SUMÁRIO:

RESUMO

xiii

1. INTRODUÇÃO	17
1.1 - Obesidade Mórbida: Conceitos e Aspectos Epidemiológicos	19
1.2 - Obesidade Mórbida: Morbi-Mortalidade	20
1.3 - Obesidade Mórbida e Diabetes	23
1.4 - Resistência à Insulina	24
1.4.1 Origem do Conceito de Sensibilidade à Insulina	24
1.4.2 Métodos de Avaliação da Resistência à Insulina	25
1.4.2.1 Modelo Homeostático (HOMA)	26
1.4.2.2 Teste de Tolerância à Insulina (Kitt)	27
1.4.2.3 <i>Clamp</i> de Glicose	28
1.4.3 Comentários finais	29
1.5 - Obesidade Mórbida e Resistência à Insulina	30
1.6 - Obesidade Mórbida e Dislipidemia	31
1.7 - Obesidade Mórbida e Síndrome Metabólica	32
1.8 - Obesidade Mórbida e Leptina	33
1.9 - Tratamento da Obesidade Mórbida	34
1.9.1 Princípios Terapêuticos	34
1.9.2 Métodos Conservadores	34
1.9.3 Cirurgia Bariátrica	37
1.9.3.1 Objetivos e Critérios de Sucesso	37
1.9.3.2 Tipos de Cirurgia	38
1.9.3.3 Efeitos Metabólicos da Cirurgia	42

2. JUSTIFICATIVA / OBJETIVOS	43
3. MATERIAIS E MÉTODOS (Artigos Publicados)	47
3.1 Trabalho Publicado (<i>Obesity Research</i> 2001; 12:2-10) :	
<i>“THE INSULIN TOLERANCE TEST (KIT) IN MORBIDLY OBESE PATIENTS UNDERGOING BARIATRIC SURGERY”</i>	
3.1.1 Artigo Original	49
3.1.2 Resultados Complementares	56
3.2 Trabalho Publicado (<i>Obesity Surgery</i> 2001; 12:2-10) :	
<i>“SERUM LEPTIN LEVELS AFTER BARIATRIC SURGERY ACROSS A RANGE OF GLUCOSE TOLERANCE FROM NORMAL TO DIABETES”</i>	
3.2.1 Artigo Original	58
3.2.2 Resultados Complementares	64
4. DISCUSSÃO	66
5. SUMMARY	77
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	81

RESUMO

A obesidade é um estado de resistência à insulina por excelência, e as morbidades metabólicas associadas compõem a chamada síndrome de resistência à insulina. Estas morbidades estão sensivelmente aumentadas na obesidade mórbida. O impacto da perda de peso na restauração da boa forma metabólica tem sido observado em séries clínicas em pacientes morbidamente obesos, mas os tratamentos conservadores têm sido ineficazes quanto à manutenção da perda de peso. A cirurgia bariátrica é o método mais radical para o tratamento da obesidade, sendo reservada para os casos de índice de massa corporal maior que 40 Kg/m², ou maior que 35 Kg/m² quando associado à co-morbidades significativas. A cirurgia antiobesidade leva a melhora de parâmetros metabólicos, em especial no diabetes tipo 2. No entanto, existem poucos estudos sobre o impacto da cirurgia sobre a resistência à insulina nestes pacientes. Além disso, não existem estudos pós-cirúrgicos correlacionando os achados clínicos de melhora metabólica com o aumento da ação insulínica.

A partir do interesse em estudar a sensibilidade insulínica após a perda maciça de peso, nós realizamos prospectivamente em cinco diferentes momentos durante um ano de seguimento pós-cirúrgico, dois diferentes testes para avaliação da resistência à insulina: o teste de tolerância à insulina (Kitt) e o modelo homeostático da glicose (*Homa-homeostasis model assesement*). Nós pudemos observar um paralelismo da melhora da resistência à insulina e dos parâmetros metabólicos (homeostasia da glicose e perfil lipídico), além do comportamento da leptina, em uma série de pacientes com tolerância normal à glicose, intolerância a carboidratos e diabetes.

A maior contribuição do presente estudo foi estabelecer as correlações entre a melhora da condição metabólica, especialmente reversão do diabetes e da dislipidemia, e a redução da resistência à insulina. Além disso, observamos que o principal determinante da leptinemia foi a variação de peso e não a mudança da sensibilidade insulínica.

Concluindo, a cirurgia bariátrica constitui-se num método eficiente para restaurar certos distúrbios metabólicos da obesidade mórbida, e o mecanismo determinante desta condição é a melhora da sensibilidade à insulina.

1 - INTRODUÇÃO

1.1 -OBESIDADE MÓRBIDA: CONCEITOS E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A obesidade é definida como um excesso de gordura corporal. A forma mais comum de mensurar e classificar a obesidade é através da medição da altura e peso do indivíduo, permitindo o cálculo do índice de massa corporal (IMC) pela fórmula: peso / (altura)². Assim, a obesidade pode ser definida como $IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$. Existem muitos termos utilizados para designar os graus extremos de obesidade, sendo o termo de língua inglesa *severe obesity*, o mais utilizado na literatura médica mundial. No Brasil, utiliza-se a expressão obesidade mórbida, ou menos frequentemente, obesidade severa (GARRIDO, 1998). A obesidade severa ou mórbida refere-se então aos casos mais intensos de obesidade. Em outras palavras, obesidade mórbida é definida como um $IMC \geq 40 \text{ Kg/m}^2$, ou maior de 35 Kg/m^2 com co-morbidades clínicas significativas (GASTROINTESTINAL SURGERY..., 1991).

A obesidade tem se tornado uma epidemia crescente em todo o mundo, inclusive em países em desenvolvimento como o Brasil, onde a prevalência é estimada em 5,9 % nos homens e 13,3 % nas mulheres (MONTEIRO, 1995). Não existem dados precisos quanto à prevalência de obesidade mórbida no mundo, assim como no Brasil, mas estima-se em 2% da população norte-americana (KUCZMARSKI, 1997). Em comunicação pessoal, MONTEIRO (2001) relata dados preliminares da prevalência no Brasil de indivíduos com índice de massa corporal (IMC) $\geq 35 \text{ Kg/m}^2$ de 1,2 % nos homens e 3,4 % nas mulheres, e $IMC \geq 40 \text{ Kg/m}^2$ de 0,3 % nos homens e 0,9 % nas mulheres.

Esta condição acarreta um risco elevado de doenças associadas, ou co-morbidades tais como: hipertensão, diabetes tipo 2, doença arterial coronariana, osteoartrite, apnéia de sono, certos tipos de neoplasias, etc. O excesso de peso também está associado a uma mortalidade aumentada com taxas 6 a 12 vezes maiores quando comparada a indivíduos magros (UUSITUPA, 1999). Também, indivíduos obesos, sofrem de estigmatização e discriminação sociais, além de dificuldades de conseguir empregos, bem como obter promoções em seus empregos (STUNKARD, 1992). O combate da obesidade pode influir positivamente na melhora destas co-morbidades, mas a sua abordagem tanto individual como coletiva em termos de saúde pública, constitui um dos maiores desafios terapêuticos da atualidade (GRUNDY, 1998).

A obesidade é uma doença crônica, complexa e multifatorial que surge pela conjunção de fatores genéticos e ambientais. O conhecimento da(s) causa(s) da obesidade ainda permanece incompleto, mas o envolvimento de questões sociais, comportamentais, culturais, fisiológicas, metabólicas e genéticas é evidente, embora a contribuição de cada fator em uma população ou indivíduo deva ser analisada de forma cautelosa.

Embora haja consenso sobre as repercussões negativas da obesidade, o seu manejo terapêutico desperta muita discordância na prática clínica. Um exemplo desta polêmica, refere-se ao argumento contra tratar a obesidade, em função da dificuldade de manutenção do peso perdido através de diferentes abordagens terapêuticas, e dos possíveis malefícios dos frequentes ciclos de ganho e perda de peso em indivíduos obesos (GARNER, 1991).

Talvez o maior desafio terapêutico refira-se à obesidade classe III, esta a designação mais utilizada por Bray (BRAY, 1992), ou obesidade mórbida, na qual os métodos conservadores têm sido ineficazes na perda, e principalmente na manutenção do peso perdido em mais de 90% dos casos (KROTKIEWSKI, 1977). Neste tipo de obesidade, a opção pela cirurgia bariátrica tem sido utilizada em indivíduos selecionados, com falência a tratamentos clínicos, obtendo resultados bem documentados de sucesso na perda e manutenção de peso (GRACE, 1987).

1.2 - OBESIDADE MÓRBIDA: MORBI-MORTALIDADE

A morbi-mortalidade cardiovascular está aumentada nestes pacientes independente da presença de outros fatores de risco (MANSON, 1990). Obesos mórbidos apresentam altos níveis de mortalidade devido a diversas causas (SJÖSTRÖM, 1992 a).

A obesidade classe III está associada com várias situações patológicas, o que leva a designação de obesidade mórbida para este grau de obesidade. Embora este termo possa ser considerado pejorativo (BRAY, 1992), esta obesidade está associada a condições não só mórbidas, como por vezes incapacitantes. Vários destes problemas contribuem para as altas taxas de mortalidade neste grupo de indivíduos, incluindo doença arterial coronariana, hipertensão arterial sistêmica, disfunção cardíaca, diabetes tipo 2, síndromes da hipoventilação do obeso e da apnéia de sono, estase venosa e hipercoagulabilidade, e paniculite necrotizante (SJÖSTRÖM, 1992 b). A morte prematura é também mais comum

na obesidade severa (VAN ITALLIE, 1979; KRAL, 1985). O estudo de DRENNICK et al. (1980) observou um risco de mortalidade em homens severamente obesos 12 vezes maior quando comparados com indivíduos magros na mesma faixa etária de 25 a 34 anos. A maior mortalidade também é atribuída a causas oncológicas devido ao elevado risco de câncer de próstata, útero, mama e cólon. Outras co-morbidades embora não relacionadas à maior mortalidade, estão associadas a limitações físicas com variadas repercussões psicológicas, tais como: osteoartrite degenerativa, pseudotumor *cerebrii*, colecistite crônica calculosa, incontinência urinária, refluxo gastro-esofágico, úlcera venosa de estase, alterações menstruais, hirsutismo, infertilidade, síndrome nefrótica e esteato-hepatite não-alcoólica, entre outras.

As co-morbidades da obesidade grau III podem ser divididas em: metabólicas (ex. componentes da síndrome metabólica como: dislipidemia, intolerância à glicose, hiperuricemia), mecânicas (ex. osteoartrose de joelhos, apnéia de sono), cardiovasculares (ex. insuficiência cardíaca), hormonais (ex. amenorréia, infertilidade), e outras. Uma lista provavelmente incompleta das co-morbidades está apresentada na tabela 1.

TABELA 1 – Co-morbididades na obesidade mórbida

Metabólicas

Diabetes tipo 2

Dislipidemia

Hiperuricemia

Hipercoagulabilidade

Aumento da pressão intra-abdominal

Incontinência urinária

Refluxo gastro-esofágico

Doenças venosas: úlcera de estase, tromboflebites, embolismo pulmonar

Síndrome da hipoventilação da obesidade, apnéia de sono

Síndrome nefrótica

Hérnias incisionais e inguinais

Disfunção cardiovascular

Hipertensão arterial sistêmica

Doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, intervalo Q-T longo (morte súbita)

Disfunção hormonal

Amenorréia, hipermenorréia, hirsutismo, infertilidade, hiposomatotrofismo

Colelitíase, colecistite

Carcinogênese

Mama, Endométrio, Próstata, Cólon

Osteoartrose degenerativa

Pés, tornozelos, joelhos, quadril, coluna lombar

Pseudotumor cerebrii (hipertensão intracraniana idiopática)

Complicações infecciosas

Peritonite não identificada, pancreatite necrotizante, infecção subcutânea necrotizante

Preconceito psicossocial

Redução da empregabilidade, discriminação social

1.3 - OBESIDADE MÓRBIDA E DIABETES:

A associação entre o nível de peso e a prevalência de diabetes tipo 2 tem sido observada em vários grupos populacionais (KNOWLER, 1981; ZIMMET, 1981). O risco de diabetes foi reconhecido como 2,9 vezes maior nos indivíduos com sobrepeso, 5 vezes na obesidade moderada e até 10 vezes na obesidade mórbida (PI-SUNYER, 1996). Vários estudos prospectivos também identificaram a obesidade como o principal fator de risco para o desenvolvimento do diabetes (VAN ITALLIE, 1985; PERRY, 1995; CHAN, 1994). No estudo prospectivo das enfermeiras nos EUA (*Nurses's Study*), observou-se um risco relativo ajustado para idade de 93,2 vezes nas mulheres com IMC ≥ 35 Kg/m² (COLDITZ, 1995). No Brasil, em estudo com indivíduos de origem japonesa, o excesso de peso e o ganho de peso na idade estiveram relacionados ao aparecimento de intolerância à glicose (GIMENO, 2000). Além disso, a duração da obesidade parece ter grande importância para o desenvolvimento do diabetes (BIERMAN, 1968). O estudo de EVERHART ET AL. (1992) mostrou que pessoas com IMC ≥ 30 Kg/m² por mais de 10 anos apresentavam risco para diabetes 2 vezes maior quando comparadas àquelas que eram obesas por menos de 5 anos. Vários estudos atribuem risco para o diabetes ao acúmulo de gordura em região abdominal, em especial gordura visceral (KISSEBAH, 1989), no entanto a condição de caráter centrípeto da gordura como determinante das co-morbidades na obesidade mórbida enfrenta dificuldades técnicas para sua comprovação. Existem limitações ao uso dos métodos de determinação da gordura visceral tais quais: tomografia computadorizada (TC), ressonância nuclear magnética e ultra-sonografia em indivíduos de peso muito elevado. Assim, tais avaliações e mesmo as tradicionais medidas antropométricas de cintura e quadril não devem ser utilizadas para conferir risco metabólico na obesidade mórbida (CLINICAL GUIDELINES..., 1998). No entanto, autores brasileiros conseguiram demonstrar a utilidade da ultra-sonografia e TC na avaliação da obesidade visceral em indivíduos com IMC = $39,2 \pm 5,4$ Kg/m² correlacionando seus achados com a presença de componentes da síndrome metabólica (RIBEIRO-FILHO, 2001).

Os mecanismos fisiopatológicos do diabetes na obesidade mórbida são semelhantes aos descritos para outras formas de obesidade (POLONSKY, 1996), sendo uma combinação de resistência à insulina e deficiência relativa de função de célula beta pancreática (TAMBASCIA, 2000).

Os pacientes diabéticos obesos mórbidos apresentam uma alta prevalência de fatores de risco cardiovasculares como hipertensão arterial e dislipidemia, estando expostos a altas taxas de morbi-mortalidade (HAFFNER, 1997). Tratamentos com dietas de baixa ou muito baixa caloria tem mostrado marcantes e rápidos resultados no controle glicêmico de diabéticos morbidamente obesos (BROWN, 1996; MAGGIO, 1997; KELLEY, 1995; MARKOVIC, 1998), levando também a uma redução na intensidade dos riscos cardiovasculares associados (PI-SUNYER, 1996). A perda de peso deve ser considerada como o ponto central no tratamento do diabético morbidamente obeso (LEFÈBVRE, 1992; LEFÈBVRE, 1995). Infelizmente, no entanto, as terapias convencionais combinando as quatro abordagens básicas: plano dietético, exercícios, mudança comportamental e drogas anti-obesidade, têm apresentado baixas taxas de sucesso, e quando conseguem induzir perdas significativas de peso, o problema passa a ser a dificuldade de manutenção de seus resultados a longo prazo (MUN, 2001). Dessa forma estratégias mais agressivas, como a cirurgia bariátrica, podem ser consideradas como uma opção adequada em pacientes selecionados (SCHEEN, 1998).

1.4 – RESISTÊNCIA À INSULINA:

1.4.1 - ORIGEM DO CONCEITO DE SENSIBILIDADE À INSULINA

Nos anos 30, Himsworth e Kerr introduziram o primeiro procedimento padrão para o estudo da sensibilidade à insulina *in vivo* (citado por BERGMAN, 1985). Eles realizavam dois testes de tolerância oral à glicose, com e sem a injeção concomitante de insulina endovenosa. A sensibilidade era expressa pela razão entre as áreas sobre as respectivas curvas glicêmicas dos dois testes. Com a utilização desta metodologia, eles observaram que o indivíduo jovem e magro, propenso a cetose, era mais sensível à insulina do que indivíduos mais velhos obesos, não propensos a cetose. Ainda nesta época estes

precursores do conceito de resistência à insulina, demonstraram uma reduzida sensibilidade à insulina em obesos não diabéticos e idosos. Também demonstraram que dietas ricas em carboidratos e pobres em gordura, aumentavam a sensibilidade à insulina.

O estudo da sensibilidade à insulina deveria então ser elucidado a partir de uma concentração conhecida da mesma e um efeito metabólico mensurável dependente da ação desta insulina. O desenvolvimento do radioimunoensaio (RIA) por YALOW e BERSON (1960) possibilitou a mensuração de hormônios, sendo o primeiro deles a própria insulina. A partir desta técnica, vários métodos de estimativa dos efeitos da insulina foram sendo desenvolvidos. O objetivo desta sessão é revisar os métodos de avaliação da resistência à insulina utilizados nos trabalhos desta tese.

A resistência à insulina (RI) é uma anormalidade metabólica característica de indivíduos com diabetes tipo 2 (DEFRONZO, 1992; REAVEN, 1988; BERGMAN, 1989), diabetes tipo 1 mal controlado (DEFRONZO, 1982; YKI-JARVINEN, 1986), cetoacidose diabética (LUZI, 1988), obesidade (BONADONNA, 1990) e hipertensão arterial (REAVEN, 1988). A RI é também uma característica do processo de envelhecimento (DEFRONZO, 1979) e ocorre em aproximadamente 20 a 25 % da população normal (REAVEN, 1988; DEFRONZO, 1991). A associação entre RI e aterosclerose (FERRANINI, 1991; LAAKSO, 1991), leva a um crescente interesse no desenvolvimento de técnicas precisas, bem como de aplicação prática, na avaliação da mesma.

1.4.2 - MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA RESISTÊNCIA À INSULINA

Os métodos mais utilizados podem ser divididos em diretos e indiretos, sendo os indiretos representados pelo(a): insulinemia de jejum (OLEFSKY, 1973), modelo homeostático (*homeostasis model assessment*-HOMA) (MATHEWS, 1985), teste de tolerância oral à glicose (TTGO) (HOLLENBECK, 1984) e teste de tolerância endovenoso à glicose com amostras freqüentes (FSIVGTT) ou modelo mínimo de Bergman (BERGMAN, 1979). Os métodos diretos são: teste de tolerância à insulina (KITT) (BONORA, 1989), teste de supressão da insulina (SHEN, 1970), e teste do *clamp* da glicose (DEFRONZO, 1979).

1.4.2.1 – MODELO HOMEOSTÁTICO (HOMA):

A avaliação da RI por métodos sofisticados como o *Clamp* (ver discussão a seguir) não estão disponíveis para a maioria dos investigadores e também requerem muito tempo tanto do paciente quanto do médico. Sob esta argumentação Turner e colaboradores (MATTHEWS, 1985) desenvolveram um modelo matemático que prediz a sensibilidade à insulina pela simples medida da glicemia e insulina de jejum. Este método foi chamado de HOMA e dele se extraem dois índices (Homa-IR e Homa-beta) que visam traduzir a sensibilidade à insulina e capacidade secretória de célula beta, ou em outras palavras a RI e função de célula beta. Eles se basearam em dados da literatura para construir curvas relacionando glicemia do estado de homeostasia (em inglês: *steady-state plasma glucose* ou *SSPG*) com a resposta insulínica em indivíduos saudáveis e com variados graus de comprometimento da função de célula beta. Em resumo, o modelo prediz uma insulinemia e glicemia para uma dada sensibilidade à insulina. Inversamente, se conhecidas simultaneamente a glicemia e insulinemia, o modelo pode fornecer o índice Homa-IR pela seguinte equação:

$$\text{Homa-IR} = \text{Glicemia (mmol/L)} \times \text{Insulina (uU/mL)} \div 22,5$$

Na publicação original, os autores encontraram uma correlação positiva e altamente significativa entre a RI avaliada pelo Homa e pelo *Clamp* ($r = 0,82 - p < 0,0001$). No Brasil também foram encontradas correlações significativas entre os dois índices em obesos mórbidos ($r = 0,56 - p < 0,001$) (PEREIRA, 1999). O método pressupõe premissas questionadas por outros autores. A primeira relacionada à estimativa de um índice com parâmetros exclusivos do jejum, no qual estão captando glicose principalmente os tecidos insulino-independentes. A segunda questão diz respeito à proporcionalidade entre a insulinemia e o grau de RI. Por fim, o Homa propõe-se a estimar a sensibilidade à insulina para o corpo-total, assumindo que a RI seria a mesma no fígado e nos tecidos periféricos. As críticas relacionadas à especificidade dos ensaios de insulina podem ser refutadas pela simples utilização de ensaios específicos para insulina, ou que não sofram

influência dos níveis de pró-insulina. Apesar destas críticas, especialmente provindas de grupos para os quais o Clamp está disponível, o Homa têm ganhado aceitação com novos e extensos estudos realizados em indivíduos com variados graus de obesidade e tolerância à glicose (BONORA, 2000). O Homa é sim um método adequado para estudos em larga escala nos quais apenas dados do jejum estão disponíveis. Na opinião do autor desta tese, o Homa pode ser uma valiosa alternativa às técnicas mais sofisticadas e trabalhosas na avaliação da RI em humanos.

1.4.2.2 - TESTE DE TOLERÂNCIA À INSULINA (KITT)

A primeira técnica desenvolvida para avaliar a sensibilidade à insulina de forma direta *in vivo* foi o teste de tolerância à insulina. O método mais frequentemente utilizado na atualidade consiste na injeção em bolo de 0,1 U/Kg de insulina regular, sendo avaliada a taxa de decaimento da glicose ao longo de 15 minutos após a injeção de insulina. Esta queda da glicose é determinada por dois fatores: supressão da produção hepática de glicose e pelo estímulo à captação de glicose pelos tecidos insulino-sensíveis. A interpretação do Kitt se baseia em quanto mais rápida e intensa for a queda da glicose mais sensível o indivíduo é à insulina. O índice corresponde à queda da glicose expressa em porcentagem por minuto. Quanto maior o Kitt maior a sensibilidade à insulina. As maiores críticas ao Kitt referem-se a possibilidade de ativação de uma resposta contra-regulatória pela hipoglicemia sobre hormônios que poderiam influenciar o desaparecimento da glicose como glucagon, catecolaminas, e hormônio de crescimento. No entanto esta resposta contra-regulatória em geral aparece 15 a 20 minutos após a injeção da insulina (RIZZA, 1979; BONORA, 1989). Assim a queda da glicose observada nos primeiros 15 minutos após o início do teste reflete a captação de glicose pelos tecidos induzida pela insulina, bem como a inibição da liberação de glicose pelo fígado (BONORA, 1989). As altas correlações encontradas entre o Kitt e clamps euglicêmicos e hiperglicêmicos indicam uma possível utilização deste método em pesquisa clínica com relativa segurança e acurácia. Em nosso meio o Kitt tem se mostrado útil na avaliação da RI num amplo espectro de pacientes de acordo com variados graus de peso e tolerância à glicose

(GELONEZE, 2000a) e no seguimento de pacientes após emagrecimento maciço induzido por procedimentos cirúrgicos bariátricos (GELONEZE, 2001a).

1.4.2.3 - TÉCNICA DO CLAMP DE GLICOSE

O desenvolvimento e aplicação da técnica do *clamp* de glicose representam seguramente o maior avanço no estudo *in vivo* da resistência à insulina. Esta técnica permite ao investigador examinar a sensibilidade tecidual à insulina, tanto em músculo como em fígado, bem como examinar a resposta de célula beta à glicose em situações de constância de glicemia e insulinemia. Nos humanos, existe um mecanismo de *feedback* entre a glicemia plasmática e secreção pancreática de insulina. Qualquer mudança em uma destas variáveis provocará uma mudança oposta na outra. Diante de um complexo mecanismo de interação de ação e secreção de insulina em função da variação da glicemia, tornava-se importante a presença de um modelo no qual as duas variáveis (glicose e insulina) pudessem ser manipuladas independentemente. DEFRONZO e colaboradores em 1979 desenvolveram a técnica do clamp de glicose com suas duas principais variações. A primeira diz respeito ao clamp hiperglicêmico que permitia examinar a resposta secretória de insulina à glicose e quantificar o consumo do organismo como um todo sob condições constantes de hiperglicemia. A segunda variação é o clamp euglicêmico que permite a mensuração da captação total de glicose em resposta a uma hiperinsulinemia fixa. A determinação da sensibilidade à insulina pelo clamp é baseada no conceito de que em condições constantes nos níveis de glicemia e hiperinsulinemia, a quantidade de glicose consumida pelos tecidos seria igual à quantidade de glicose infundida durante um teste no qual a glicemia é mantida dentro de limites constantes. O teste pressupõe a completa supressão da produção hepática de glicose, que também pode ser quantificada independentemente pela infusão concomitante de glicose marcada radioativamente.

A variante euglicêmica hiperinsulêmica constitui o padrão-ouro para a avaliação da ação da insulina segundo recente consenso da *American Diabetes Association* - ADA (AMERICAN...,1998). A maior vantagem desta técnica é a superação das limitações discutidas previamente. As principais deficiências dos outros métodos são: a) Falência em

prover uma medida quantitativa do metabolismo de glicose mediado pela insulina, b) Inabilidade em definir os sítios de resistência à insulina (fígado, músculo), c) Inabilidade em separar a contribuição da glicemia *per se* em induzir a sua utilização tecidual e suprimir a produção hepática de glicose. O clamp euglicêmico hiperinsulinêmico consegue superar todas estas possíveis fontes de erros de interpretação dos dados obtidos.

1.4.3 - COMENTÁRIOS FINAIS

Todos os métodos de avaliação da resistência à insulina discutidos nesta sessão têm suas particularidades quanto a suas vantagens e limitações. Em particular, o clamp euglicêmico hiperinsulinêmico fornece a mais pura e reprodutível informação sobre a ação tecidual da insulina. Esta técnica permite examinar as contribuições individuais do fígado e tecidos periféricos na metabolização da glicose induzida pela insulina. Além disso pode ser combinado com outras técnicas como calorimetria indireta, estudos com radioisótopos, etc. para examinar uma infinidade de aspectos relacionados a homeostasia da glicose.

A maior desvantagem do clamp são os custos envolvidos em sua realização como bombas de infusão, aparelho de análise instantânea de glicose, bem como a necessidade de pessoal altamente especializado e treinado para sua realização.

É importante salientar que as outras técnicas discutidas: HOMA e Kitt, permitem avaliar indivíduos em diferentes condições de intensidade de RI. Além disso, as técnicas apresentam boas correlações com o padrão-ouro (*clamp*). Em geral, estes métodos são mais baratos e de maior facilidade de realização, sendo passíveis de utilização em larga escala para caracterizar a RI em grandes grupos de indivíduos, ou quando repetidas avaliações são necessárias em um mesmo indivíduo. Na atualidade, o Homa tem sido utilizado em estudos epidemiológicos, e o Kitt em estudos clínicos. A utilização de qualquer método laboratorial de avaliação de RI na prática clínica em diabetologia ou metabologia ainda é motivo de debates e permanece um campo a ser explorado.

1.5 - OBESIDADE MÓRBIDA E RESISTÊNCIA À INSULINA

A obesidade é um estado de resistência à insulina *per si* (FERRANINI, 1997). A demonstração de uma reduzida captação de glicose induzida por insulina em antebraços de indivíduos obesos foi feita por Rabinowitz e Zieler no ano de 1962, sendo, provavelmente, a primeira demonstração de resistência à insulina em obesos (FERRANINI, 1997). Em obesos e em não obesos, a presença de resistência à insulina é acompanhada de alterações metabólicas e hemodinâmicas (REAVEN, 1988), conhecida como síndrome de resistência à insulina (DEFRONZO, 1991). Esta condição está associada com um aumento da morbidade e mortalidade independente de outros fatores de risco (MANSON, 1990). Vários estudos, de qualidade metodológica variável, têm atribuído a hiperinsulinemia, característica dos estados de resistência à insulina, a condição de fator de risco independente para doença cardiovascular (FONTBONNE, 1988; PYORALA, 1991; DESPRÉS, 1996). A interpretação lógica destes achados é que seria a resistência à insulina em si um fator de risco cardiovascular na obesidade.

A prevalência de resistência à insulina na obesidade não é conhecida. Em estudos com índios Pima (BOGARDUS, 1984), a sensibilidade à insulina avaliada pela clamp euglicêmico hiperinsulinêmico, está reduzida proporcionalmente ao aumento do IMC. A função matemática entre as duas variáveis não é linear, com grandes reduções na sensibilidade à insulina ocorrendo a partir de pequenas variações no IMC. Em outros estudos sobre a resistência a insulina na obesidade, os grupos foram geralmente muito pequenos para caracterizar a prevalência da RI na obesidade (KOLTERMAN, 1980; HOLLENBECK, 1984; BONADONNA, 1990). No maior estudo utilizando o clamp em uma população caucasiana (EGIR – *European Group for the Study of Insulin Resistance*) (FERRANINI, 1997), foi demonstrado que o impacto quantitativo da obesidade na ação da insulina em indivíduos saudáveis não seria tão relevante quanto em outras populações como os índios Pima. Em outras palavras, na obesidade a resistência à insulina não seria tão prevalente quanto à hipersecreção de insulina. A hiperinsulinemia da obesidade seria o resultado da hiperinsulinemia compensatória à resistência à insulina combinada com uma hipersecreção primária de insulina. Até o presente momento não existem dados sobre a caracterização destes fenômenos em uma extensa população exclusivamente severamente

obesa. No serviço de Cirurgia de Obesidade da Unicamp foram estudados 101 pacientes obesos mórbidos com $IMC = 54,3 \pm 8,9 \text{ Kg/m}^2$ encontrando significativas diferenças na sensibilidade à insulina, estimada pelo teste de tolerância à insulina (Kitt), no que se refere à tolerância à glicose (GELONEZE, 2000a). Além disso, foi observado que praticamente a totalidade dos indivíduos obesos normotolerantes à glicose eram resistentes à insulina quando comparados à população normal. Dos pacientes submetidos ao Kitt, 7 realizaram o clamp euglicêmico hiperinsulinêmico apresentando uma correlação significativa entre o Kitt e o M (taxa de infusão de glicose) (GELONEZE, 2001a). Dados semelhantes foram encontrados em nosso meio pela avaliação realizada através do modelo homeostático (Homa), que por sua vez também permitiu uma discriminação quanto à resistência à insulina de uma extensa população de indivíduos obesos através do espectro da tolerância à glicose da normalidade ao diabetes e entre vários graus de obesidade (TAMBASCIA, 2000). Também parte destes pacientes foram submetidos ao clamp, indicando uma significativa correlação entre o Homa-IR e a taxa de infusão de glicose ($r = - 0,56$; $p < 0,001$) (PEREIRA, 1999).

1.6 - OBESIDADE MÓRBIDA E DISLIPIDEMIA:

A obesidade está usualmente associada, em todas as idades, a níveis elevados de triglicérides (ALBRINK, 1980; CASTELLI, 1986), baixos de HDL-colesterol (GARRISON, 1980) e altos de colesterol total (MONOTOYE, 1966; NANA, 1987) e frações LDL e VLDL (JACOBS, 1988; KURATA, 1990). Em parte estas alterações podem ser atribuídas à presença de insulino-resistência nestes indivíduos, em especial no que se refere aos níveis alterados de HDL-colesterol e triglicérides (REAVEN, 1988). As taxas elevadas de LDL e colesterol total parecem estar relacionadas ao excessivo consumo de gorduras saturadas, característica da dieta dos indivíduos com obesidade mórbida (ALFIERI, 1997). Não existe um perfil lipídico específico da dislipidemia na obesidade mórbida, sendo este semelhante ao das formas menos intensas de obesidade. Além da hipertrigliceridemia e reduzidos níveis de HDL, na obesidade mórbida são observadas uma hipertrigliceridemia pós-prandial e hiperapolipoproteinemia B conforme observação de REPETTO e colaboradores

(2001), bem como a presença de LDL pequeno e denso concorrendo para o perfil lipídico pró-aterogênico da obesidade mórbida (VAN GAAL, 1995).

1.7 - OBESIDADE MÓRBIDA E SÍNDROME METABÓLICA:

Os termos síndrome X (REAVEN, 1988), síndrome plurimetabólica (DESPRÉS, 1997), síndrome de resistência à insulina (DEFRONZO, 1991; KAPLAN, 1992), e de um modo mais simples, síndrome metabólica (ALBERTI, 1988; GRUNDY, 1999) referem-se a uma constelação de condições mórbidas associadas tendo como raiz comum a presença de reduzida sensibilidade à ação do hormônio insulina (BONORA, 1998). A intensidade de resistência à insulina e sua combinação com diferentes componentes da síndrome, é heterogênea entre diferentes populações e mesmo dentro de populações com a mesma herança genética e influência ambiental, devendo estar influenciada por outros fatores (BOSELLO, 2000). No entanto, a obesidade deve ser um elemento essencial na composição da síndrome por sua presença comum na resistência insulínica e por ser a mais freqüente causa destas alterações metabólicas. Contrário a esta hipótese, REAVEN ET AL. (1988) argumenta que, diante da presença de elementos da síndrome metabólica mesmo na ausência de obesidade, a obesidade não deva ser incluída na síndrome X. Este ponto de vista não é difusamente aceito, visto que, embora presente em indivíduos não obesos de forma esporádica, a síndrome é muito freqüente na obesidade (FERRANINI, 1997). De uma forma mais específica, o componente essencial para a síndrome seria a presença de gordura centrípeta/andróide, ou melhor ainda, gordura visceral (WAJCHENBERG, 2000). De fato, na obesidade mórbida, mesmo quando predominantemente ginecóide, é de se esperar que elevadas quantidades de tecido adiposo visceral estejam presentes, justificando a ubiquidade da resistência à insulina nestes indivíduos.

Além dos aspectos da síndrome metabólica já discutidos, outros elementos candidatos a componentes da síndrome têm ganhado força através de estudos experimentais e evidências clínicas. Um destes elementos, outrora ausente na descrição original da síndrome X, é a hiperuricemia, tendo vários estudos epidemiológicos indicando a sua associação com componentes da síndrome metabólica (TUOMILETHO, 1988; LEE, 1995; RATMANN, 1998).

As anormalidades de coagulação e fibrinólise estão evidentes na obesidade. Recentemente, as relações entre fatores de coagulação e resistência à insulina têm sido explorada, indicando a associação entre resistência à insulina/obesidade com elevadas concentrações de fator inibidor da ativador 1 do plasminogênio (PAI-1), fator de von Willebrandt e fibrinogênio (YUDKIM, 1999). De fato, níveis elevados de fibrinogênio estão relacionados à resistência insulínica conforme demonstrado em grandes estudos epidemiológicos utilizando as técnicas do Homa (MENNEN, 1999) e teste de tolerância endovenosa à glicose (HAFFNER, 1999). A associação entre resistência à insulina e um marcador inflamatório de fase aguda, o fibrinogênio, sugere a presença de um estado inflamatório crônico associado à obesidade de acordo com as observações em um extenso estudo epidemiológico, *ARIC Study*, conduzido por DUNCAN, SCHIMIDT ET AL. (2000).

A partir de um número maior de estudos sobre correlações entre resistência à insulina/obesidade e estes “novos candidatos” poderá ser definida a inclusão em definitivo dos mesmos na síndrome metabólica. A observação destas relações em indivíduos morbidamente obesos em programas de emagrecimento pode constituir-se em um valioso modelo biológico para reforçar a inclusão destes elementos na síndrome metabólica.

1.8 - OBESIDADE MÓRBIDA E LEPTINA:

A obesidade humana está relacionada a níveis plasmáticos elevados do hormônio leptina. Este hormônio apresenta nítida correlação não apenas com o IMC, como também com a composição corporal e quantidade total de gordura corporal (MAFFEI, 1995; CONSIDINI, 1996a; DAGOGO-JACK, 1996). A leptina é secretada pelo adipócito regulando o peso corporal através da redução do apetite e aumento do consumo calórico (CARO, 1996). Diante do fato de que os elevados níveis de leptina na obesidade não previnem o desenvolvimento das suas formas mais intensas, assume-se que na obesidade humana haja uma resistência à ação da leptina (ZHANG, 1994; CONSIDINI, 1996b). As concentrações de leptina não diferem entre diabéticos e não diabéticos, e as associações com obesidade são similares nos diabéticos (AHRÉN, 1997; GELONEZE, 2000). Apesar disso, a leptina tem sido apontada como um componente da síndrome metabólica, e mesmo como um fator de risco independente para doenças cardiovasculares (LEYVA, 1997). Estes

achados foram contestados por outros autores mais recentemente (GELONEZE, 2001b). Os níveis elevados de leptina podem ser reduzidos pela perda de peso, havendo divergências quanto à interdependência entre as mudanças da leptinemia e da resistência à insulina com a redução do peso corporal (HALLE, 1999; CARANTONI, 1999).

1.9 - TRATAMENTO DA OBESIDADE MÓRBIDA

1.9.1 - PRINCÍPIOS TERAPÊUTICOS

A proposta do tratamento da obesidade é restaurar as funções orgânicas e metabólicas afetadas. É interessante frisar que o tratamento da obesidade não se restringe à perda de peso em si, mas à redução das limitações e co-morbididades, e consequentemente impondo uma melhora na qualidade de vida do paciente obeso. A razão para o tratamento da obesidade mórbida deve levar em conta que a causa da mesma não é uma simples falta de força de vontade nestes indivíduos. Tal noção, difusamente difundida na sociedade e mesmo no meio médico, é simplista, sem base científica e contraproducente no tratamento desta condição. A combinação de fatores genéticos, ambientais, culturais, socio-econômicos parece ser responsável pelo controle do peso corporal. Logicamente, a recente explosão na prevalência da obesidade em geral, deve ser atribuída a fatores ambientes e mudanças comportamentais.

1.9.2 - MÉTODOS CONSERVADORES:

Métodos de tratamento conservadores como: dieta de baixa ou muito baixa caloria, exercício, terapia comportamental, e agentes farmacológicos têm mostrado ineficiência no tratamento do obeso mórbido, especialmente no que se refere à manutenção do peso perdido, com subsequente redução da auto-estima após tentativas frustradas (NIH CONSENSUS...,1985). De qualquer forma, a quantia de perda de peso a ser objetivada deve ser definida em termos individuais, e não requer necessariamente a busca de um “peso ideal”. Uma aplicação útil dos tratamentos clínicos na obesidade mórbida seria a melhora do estado geral do paciente para uma posterior abordagem cirúrgica.

As dietas de baixa ou baixíssima caloria têm sido utilizadas com sucesso na fase inicial de redução de peso na obesidade mórbida (BRAY, 1999). Estas modalidades dietéticas requerem uma intensa supervisão diante dos riscos de distúrbios hidro-eletrolíticos a arritmias cardíacas. Mesmo com um intenso acompanhamento médico, os pacientes usualmente não conseguem conservar a perda de peso (NIH CONSENSUS...,1985).

O tratamento comportamental é baseado na premissa da necessidade de redução do consumo calórico e/ou aumento do consumo de energia para atingir a redução do peso corporal. Fatores cognitivos e comportamentais podem desempenhar um papel direto ou indireto na obesidade influenciando a quantidade de alimento ingerido ou o padrão de atividade física. De um modo geral, os programas cognitivo-comportamentais na obesidade envolvem a modificação do repertório de comportamentos que o indivíduo apresenta, e a reestruturação do meio ambiente com que tem contato (FOREYT, 1998). Várias técnicas são utilizadas para ajudar os pacientes a modificar o seu ambiente tais como: controle de estímulos, mudanças cognitivas, apoio social, auto-reforço, etc. Na obesidade mórbida, foram observados bons resultados por alguns autores (BJORVELL e ROSSNER, 1990), embora haja consenso da sua utilização limitada nestes pacientes, podendo apresentar-se como uma técnica a ser combinada com outras, incluindo a combinação com a técnica cirúrgica (TORGERSON, 1997).

Os indivíduos obesos mórbidos são usualmente inativos, em virtude da baixa tolerância a realização de exercícios (GARROW, 1987). Além disso, apesar de obesos despendarem normalmente mais energia nas atividades físicas, pesquisas clínicas utilizando programas de exercício nestes pacientes apresentam resultados pouco expressivos (WING, 1982). A recomendação da prática de atividade física na obesidade mórbida permanece válida na melhora das condições metabólicas, cardíacas e respiratórias, e pode ser importante na manutenção da massa magra, ou perda preferencial de massa gorda, após o tratamento cirúrgico (WADSTROM, 2000).

A farmacoterapia tem sido amplamente utilizada no tratamento da obesidade, mas os resultados positivos de redução de 5 a 10% do peso corporal podem ser considerados satisfatórios para indivíduos com sobrepeso ou obesidade moderada (PI-SUNYER, 1996).

Nas formas intensas de obesidade, tais taxas de emagrecimento usualmente não revertem de forma significativa as co-morbidades nestes indivíduos. ANDERSEN ET AL. em 1984 conduziram um estudo randomizado comparando a eficácia da cirurgia de gastroplastia com a terapia combinada de dieta de 341 Kcal/dia e utilização de um clássico anorexígeno, dietilpropiona na dose de 25 mg/ 3 vezes ao dia. Após 9 meses de seguimento o resultado de perda de 22 Kg no tratamento clínico foi significativamente menor que os 26,1 Kg no grupo cirúrgico. No entanto, o ponto crucial na diferença entre os dois tratamentos foi a recuperação do peso na quase totalidade nos pacientes clinicamente tratados e a manutenção da perda no grupo cirúrgico. Mais recentemente, o grande estudo prospectivo com cirurgia e tratamento conservador com plano alimentar apenas (SOS-*Swedish Obesity Subjects*) conduzido por SJÖSTROM ET AL. (2000) revelou após 8 anos de seguimento a intensa diferença de resultado dos tratamentos com redução de peso de $16,3 \pm 12,3$ % no grupo cirúrgico versus um ganho de $0,9 \pm 10,8$ % no grupo de tratamento clínico. Foram estudados 22 pacientes do serviço de Cirurgia de Obesidade da Unicamp, super obesos ($IMC \geq 50$; média de $53,2 \pm 4,3$ Kg/m²) utilizando sibutramina 15 mg/dia com resultados de redução de peso de 8,8 % sobre o peso corporal, ou 16,1 % sobre o peso extra inicial permitindo melhoras nas condições metabólicas, respiratórias, e consequentemente anestésicas dos mesmos (REPETTO, 2001b). Nestes pacientes a recuperação do peso seria igualmente previsível, no entanto após a perda de peso eles foram submetidos ao tratamento cirúrgico definitivo, assim o tratamento farmacológico pôde ser considerado como um “preparo” para a cirurgia.

Por um outro lado, há quem se mostre apreensivo acerca dos perigos fisiológicos e psicológicos de repetidos episódios de perda de peso seguido de novos ganhos de peso. Foi até sugerido, que permanecer obeso pudesse ser mais “seguro” do que ciclos de repetidos fracassos. Entretanto, esta visão foi repudiada em um amplo estudo realizado em 1994, no qual se concluiu que a evidência atual acerca de supostos perigos dos ciclos de perda e ganho de peso não são contundentes o suficiente para sobrepujar os benefícios potenciais obtidos com uma perda moderada de peso em pacientes obesos (NATIONAL TASK...1994). Existem evidentes dificuldades em extrapolar estas inferências para a obesidade mórbida na qual o índice de insucesso é claramente mais aumentado. Os

resultados desapontadores dos tratamentos clínicos levaram alguns autores a reconhecer a obesidade severa como uma condição intratável, devendo o tratamento estar focado apenas no controle das co-morbidades (GARNER, 1991).

É inegável o interesse crescente pelas técnicas cirúrgicas para o tratamento da obesidade severa diante da falência dos métodos conservativos em tratá-la. Além disso, o crescente aprimoramento das técnicas cirúrgicas, cuidados pré e pós-operatórios, permitiu uma profunda diminuição da morbi-mortalidade associada à cirurgia (COWAN, 1998). Atualmente são realizadas anualmente 60.000 cirurgias no mundo, sendo 40.000 nos Estados Unidos da América (CHARATAN, 2001), e aproximadamente 3.000 no Brasil segundo informe da Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica.

1.9.3 - CIRURGIA BARIÁTRICA:

A palavra “bariátrica” refere-se ao termo em grego correspondente a peso (CHARATAN, 2001). A indicação cirúrgica de uma maneira geral segue as regras do índice de massa corporal (IMC) $\geq 40 \text{ Kg/m}^2$, ou IMC ≥ 35 com co-morbidades relacionadas com a obesidade, em indivíduos com risco cirúrgico aceitável. Além disso, constituem contra-indicações relativas a presença de alcoolismo, doenças psiquiátricas maiores, e idade inferior a 18 anos ou superior a 65 anos (GRACE, 1987).

1.9.3.1 - OBJETIVOS E CRITÉRIO DE SUCESSO:

Os objetivos da cirurgia são redução e manutenção de perda do excesso de peso através de um procedimento seguro para melhorar, ou, se possível resolver, as co-morbidades clínicas permitindo um aumento na qualidade e expectativa de vida.

O sucesso de um serviço de cirurgia de obesidade depende de uma equipe multidisciplinar (cirurgião bariátrico, endocrinologista, clínico geral, psiquiatra, nutricionista, fisioterapeuta, enfermeira) capaz de prover os pacientes de informações sobre todos os aspectos de cuidados pré e pós-operatórios (GRACE, 1987), além de atuar diante das possíveis complicações intra e pós-operatórias. A equipe multidisciplinar poderá

trabalhar na seleção de pacientes para a cirurgia tanto no sentido antropométrico e metabólico, como nos aspectos psicológicos e comportamentais. O sucesso nos métodos cirúrgicos pode ser definido pela perda sustentada de 50% do peso corporal extra (YALE, 1991). O cálculo do peso corporal extra, ou excedente, é feito pela equação: peso corporal extra = peso inicial – peso ideal (calculado pelo IMC = 25 Kg/m²). Assim, um indivíduo com 150 Kg de peso, cujo peso ideal é de 80 Kg, possui um extra de 70 Kg. A perda sustentada de pelo menos 35 Kg (50% do extra) neste exemplo, é considerada como um sucesso terapêutico.

1.9.3.2 - TIPOS DE CIRURGIA:

Os procedimentos bariátricos seguem dois principais princípios: restrição gástrica e mal-absorção intestinal. Os procedimentos mal-absortivos envolvem uma redução do comprimento e/ou da eficiência de absorção da mucosa intestinal. Cirurgias restritivas incluem a criação de uma bolsa gástrica pequena com saída estreitada (mecanismo de ampulheta).

A primeira cirurgia bariátrica foi o *bypass* jejuno-ileal de 1954 no qual era feita uma anastomose entre o jejuno proximal, a 40 cm do ligamento de Treitz, e o íleo terminal a 10 cm da válvula íleo-cecal. Este foi um procedimento exclusivamente mal-absortivo, uma vez que não havia modificação na anatomia do estômago (PAYNE, 1969). Esta cirurgia não implicava em imposições de modificações no hábito dietético, mas esta vantagem foi sobrepujada por várias complicações clínicas tais como: insuficiência hepática (HALVERSON, 1978), cirrose (KROYER, 1980), litíase renal (oxalato) (SUGERMAN, 1997), enterite na porção excluída do trato alimentar, doença ósteo-metabólica, hipocalcemia e deficiência de vitamina B₁₂ e vitamina D. Este tipo de procedimento já foi abandonado, mas as marcas de seus desastrosos resultados parecem ter ficado registradas na memória médica, provavelmente retardando o desenvolvimento de novas técnicas bariátricas. Os sobreviventes desta técnica têm sido rigorosamente avaliados quanto às funções renal e hepática, e sempre que possível tendo seu procedimento cirúrgico revertido para uma técnica mais segura. Novos procedimentos com mal-absorção têm sido

utilizados tais como: *bypass* bílio-pancreático (de 1979) e *duodenal switch* (de 1996). O *bypass* bílio-pancreático utiliza o princípio da mal-absorção de nutrientes tendo como principal mecanismo o escoamento das secreções biliares e pancreáticas para os 50 cm distais do íleo. Uma “pequena” restrição gástrica é adicionada ao procedimento. A combinação da gastro-ileostomia, um trato bílio-pancreático longo, e um canal alimentar comum muito curto resulta em uma significativa mal-absorção de nutrientes. Este procedimento tem sido reportado como muito eficiente especialmente nos casos de super obesidade ($\text{IMC} \geq 50$) e supersuper obesidade ($\text{IMC} \geq 60$) (SCOPINARO, 1996). Várias complicações metabólicas podem ocorrer, incluindo déficit na absorção de proteínas, doença ósteo-metabólica, deficiência de vitaminas lipossolúveis, Ferro, Cálcio e vitamina B₁₂ (SCOPINARO, 1996; MURR, 1999).

Os procedimentos restritivos ou gastroplastias foram introduzidas em 1967 e envolvem puramente a redução na capacidade de estocagem estomacal, com redução do consumo especialmente de alimentos sólidos. Inicialmente a gastroplastia era realizada na forma horizontal dividindo o estômago numa porção proximal pequena e distal grande, comunicando-se por uma pequena passagem (GOMEZ, 1979; PACE, 1979). Mais tarde, esta técnica foi modificada por MASON (1982) para uma orientação vertical com uma linha de grampeamento estendendo-se da porção proximal até o ângulo de His, com uma banda reforçando a abertura distal da bolsa estomacal na altura da pequena curvatura. Esta técnica passou a ser designada gastroplastia vertical com banda. Esta modificação visava evitar duas complicações técnicas das gastroplastias: dilatação da bolsa ou da boca de saída distal. O grampeamento visava excluir o fundo do estômago potencialmente dilatável. No entanto, este procedimento não ficou livre de complicações, tendo alta incidência de estenose da boca de saída da bolsa e deiscência da linha de grampeamento. Os resultados de longo prazo maiores que 2 anos também foram desapontadores quanto à redução de peso, pois muitos pacientes voltaram a ganhar peso ingerindo líquidos de alto valor calórico (NIGHTENGALE, 1991). Este fato levou ao abandono desta técnica pela maioria dos cirurgiões bariátricos (KELLUM, 1998; JONES, 2000).

A banda gástrica, outro procedimento restritivo puro, consiste numa banda protética colocada circundando o estômago proximal comportamentalizando-o numa pequena bolsa

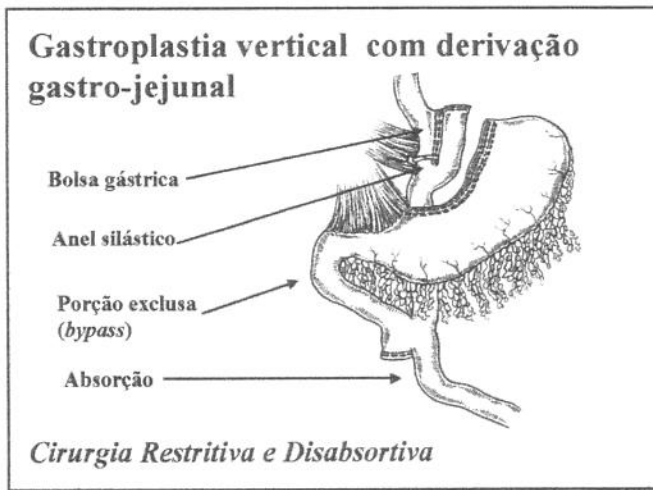
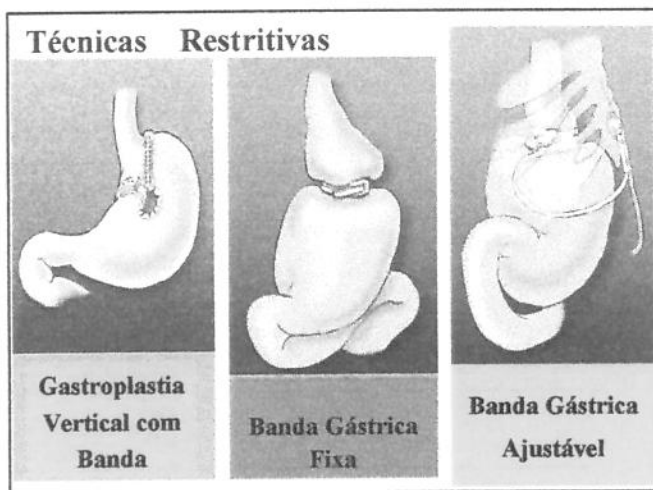
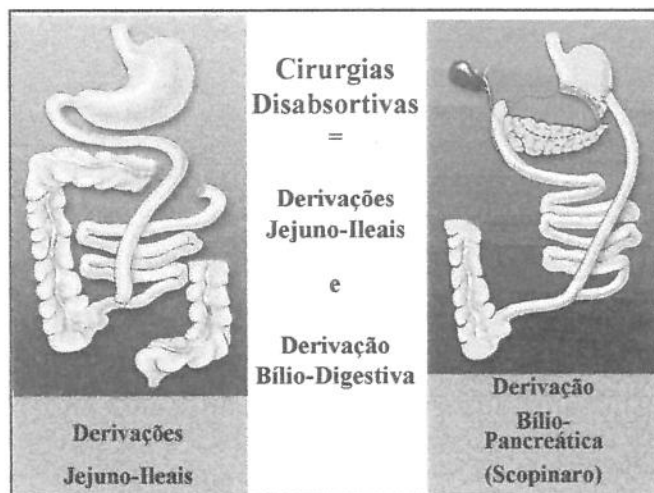
proximal e uma grande porção remanescente (BO, 1983). A vantagem deste procedimento é a ausência de grampeamento e sua possível deiscência. As bandas ajustáveis foram introduzidas mais recentemente no ano de 1986, com uma pequena bolsa subcutânea contendo solução salina, o que permite torná-la ajustável (KUZMAK, 1992). Esta banda pode ser colocada laparoscopicamente (O'BRIEN, 1999), tornando-a atraente aos defensores de procedimentos minimamente invasivos. No entanto, os resultados têm sido semelhantes a gastroplastia simples por utilizar o mesmo princípio fisiológico (FORSELL, 1997; DOLDI, 2000). Alguns autores consideram os resultados desta técnica como desapontadores (WESTLING, 1998).

A derivação (*bypass*) gástrica foi inicialmente utilizada para tratar a obesidade mórbida por Mason em 1969 (MASON, 1969). A cirurgia original dividia o estômago em uma pequena bolsa proximal ao nível do cárdia e um estômago distal excluído, com uma alça gastro-jejunal para drenar a bolsa proximal. Várias modificações têm sido feitas incluindo gastro-jejunostomia em Y de Roux (GRIFFEN, 1977) e colocação de um anel silástico na porção distal da bolsa gástrica (CAPELLA, 1997).

Os dois procedimentos: gastroplastia vertical e *bypass* gástrico são recomendados pela IFSO (*International Federation for Surgery of Obesity*), NIH (*National Institute of Health*), e Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica; mas os resultados do *bypass* são claramente superiores em várias séries prospectivas randomizadas (HOWARD, 1995; SUGERMAN, 1989). No Brasil, a técnica mais utilizada nas instituições universitárias como Unicamp e USP é a gastroplastia vertical com anel silástico combinado com *bypass* gástrico em Y de Roux, ou técnica de Capella.

As principais técnicas cirúrgicas utilizadas estão representadas nas figuras encontradas na página seguinte (41).

Técnicas de Cirurgias Bariátricas



1.9.3.3 - EFEITOS METABÓLICOS DA CIRURGIA

O objetivo final da redução de peso é a melhora das co-morbidades que afetam os pacientes severamente obesos, aliado à esperança de prolongar a longevidade e melhorar a qualidade de vida destes pacientes. Os dados derivados de séries de pacientes operados, em sua maioria, provêm de estudos prospectivos não controlados. Vários estudos têm demonstrado a melhora nos parâmetros da síndrome metabólica (PORIES, 1995; WOLF 1998), bem como no controle glicêmico de indivíduos com diabetes tipo 2 (SMITH, 1996; FORMIGUERA, 1997). Estes resultados favoráveis estão em concordância com os benefícios da redução de peso em estudos de intervenção clínica. A confirmação do efeito na morbi-mortalidade de longo prazo, deverá ser melhor estudada em estudos prospectivos de larga escala, tais quais o estudo SOS (*Swedish Obese Subjects*) (SJÖSTROM, 2000).

2 - JUSTIFICATIVA/OBJETIVOS

2.1 - JUSTIFICATIVA

Vários estudos com obesos mórbidos submetidos à cirurgia bariátrica observaram perdas significativas de peso acompanhadas de melhoras das comorbidades metabólicas. Alguns estudos observaram a melhora da sensibilidade à insulina nestes pacientes. No entanto, a compreensão das correlações entre a melhora no perfil metabólico, em especial no paciente diabético, e a redução da resistência à insulina durante o processo de emagrecimento permanece incompleta.

2.2 - OBJETIVOS:

2.2.1 - Estudar a resistência à insulina em indivíduos obesos mórbidos no espectro da tolerância à glicose da normalidade ao diabetes, pelos métodos do teste de tolerância à insulina (Kitt) e modelo homeostático da glicose (Homa – *homeostasis model assessment*).

2.2.2 - Observar os efeitos do emagrecimento maciço induzido pela cirurgia de gastroplastia vertical com derivação gastro-jejunal sobre parâmetros metabólicos (homeostasia da glicose, perfil lipídico), leptinemia e resistência à insulina.

2.2.3 - Estabelecer correlações entre melhora de sensibilidade à insulina e efeitos metabólicos positivos, incluindo a melhora do controle do diabetes.

2.2.4 - Caracterizar as relações entre resistência à insulina e leptinemia no modelo biológico de obesidade mórbida sob emagrecimento.

3 - MATERIAIS E MÉTODOS ***(ARTIGOS PUBLICADOS)***

The Insulin Tolerance Test in Morbidly Obese Patients Undergoing Bariatric Surgery

Bruno Geloneze,* Marcos A. Tambascia,* José C. Pareja,† Enrico M. Repetto,* and Luis A. Magna‡

Abstract

GELONEZE, BRUNO, MARCOS A. TAMBASCIA, JOSÉ C. PAREJA, ENRICO M. REPETTO, AND LUIS A. MAGNA. The insulin tolerance test in morbidly obese patients undergoing bariatric surgery. *Obes Res.* 2001;9: 763–769.

Objective: To assess the effect of massive weight loss in relation to insulin resistance and its correlation to changes in glycemic homeostasis and lipid profile in severely obese patients.

Research Methods and Procedures: A prospective clinical intervention study was carried out with 31 morbidly obese women (body mass index: 54.2 ± 8.8 kg/m²) divided into three groups according to their glucose tolerance test: 14 normal, 8 impaired glucose tolerance, and 9 type 2 diabetes. All subjects underwent an insulin tolerance test with intravenous bolus of 0.1 U insulin/kg body weight before silastic ring vertical gastropasty Roux-en-Y gastric bypass surgery, and again at 2, 4, 6, and 12 months postoperatively. Fasting plasma glucose, hemoglobin A1c, and lipid profile were also evaluated.

Results: A reduction of $68 \pm 15\%$ in initial excess body weight was evident within 1 year. Along with weight loss, the following statistically significant changes were found: an increase in the insulin-sensitivity index (Kitt) and a decrease in fasting plasma glucose and hemoglobin A1c, most notably in the type 2 diabetes group. An overall improvement in lipid profile was observed in all three groups.

Discussion: Bariatric surgery was an effective therapeutic approach for these obese patients because it reduced both weight and insulin resistance, along with improving metabolic parameters. Significant correlations were found be-

tween insulin resistance and metabolic improvements. Weight loss after bariatric surgery induced an improvement in metabolic fitness, related to the reduction in insulin resistance over a range of glucose tolerance statuses from normal to diabetic.

Key words: bariatric surgery, weight loss, diabetes, insulin resistance, insulin-sensitivity index (Kitt)

Introduction

Obesity is an insulin-resistant state *par excellence* (1) and the metabolic comorbidity is part of a multifaceted syndrome called the insulin-resistance syndrome (2). Our recognition of potential morbidities in severely obese subjects has increased dramatically over time (3,4). The positive impact of weight loss on the restoration of metabolic fitness has been detected in prior studies of severely obese patients (5). However, the traditional methods of diet and exercise have been unsuccessful in securing significant and lasting weight loss (6,7). Bariatric surgery is the most radical treatment for obesity and is typically offered only to those with body mass index (BMI) ≥ 40 kg/m² or BMI ≥ 35 kg/m² with severe comorbidities (8,9). Data on bariatric surgery have shown improvement in metabolic parameters (10,11) and marked improvement in glycemic control for type 2 diabetes patients (12–14). However, little data are available in regard to insulin resistance in severely obese patients (15–19). Some studies showed a decrease in resistance after bariatric surgery with conflicting results about complete (16,18) or incomplete (17,19) reversal of the insulin-resistant state associated with obesity.

Insulin resistance can be measured by using the glucose clamp technique (20), which is considered to be the reference method for an accurate assessment of in vivo insulin sensitivity (21). However, this method is laborious, expensive, and unsuitable for repetition with the same patients in large prospective studies (22). In this study, an intravenous insulin tolerance test (ITT) was performed. Approximately 12 years ago, the ITT was proposed as a simple and inexpensive alternative to more sophisticated techniques (23).

Submitted for publication February 7, 2001.

Accepted for publication in final form October 15, 2001.

*Endocrinology Service, †Obesity Surgery Unit, Department of Surgery, and ‡Department of Human Genetics, University of Campinas, São Paulo, Brazil.

Address correspondence to Bruno Geloneze, M.D., Rua Camargo Paes 251–13.073–350, Campinas-SP, São Paulo, Brazil.

E-mail: Bgeloneze@aol.com

Copyright © 2001 NAASO

The ITT is used currently to estimate insulin sensitivity in diabetic patients at different stages of the disease and with several comorbidities (24–27). Safety and reproducibility of the ITT were recently discussed (28,29).

Because of our interest in studying the insulin sensitivity when morbidly obese patients lose massive amounts of weight, we performed ITTs prospectively in a surgical series of patients. We observed the correlation between the reduction of insulin resistance and the improvement in metabolic parameters (glucose homeostasis and lipid profile) over a range of glucose tolerance (normal to diabetic).

Research Methods and Procedures

Thirty-one morbidly obese women (age, 39.8 ± 10.0 years) were classified according to American Diabetes Association criteria: 14 with normal glucose tolerance (NGT), 8 with impaired glucose tolerance (IGT), and 9 with type 2 diabetes (DM). All patients gave informed written consent after the local Research Ethical Committee had approved the study protocol. The patients were recruited from the obesity outpatient clinic of Hospital das Clínicas, University of Campinas (Unicamp), to undergo bariatric surgery. The operation performed was silastic ring vertical gastropasty with Roux-en-Y gastric bypass (SRVG-RGB) (30), which is based on a combination of restrictive plus malabsorptive mechanisms. The gastropasty consists of a 25 mL pouch constructed vertically on the lesser curvature of the stomach and completely divided ~ 2.0 cm from the gastrojejunostomy. A silastic ring band of 6.2 cm was placed loosely around the pouch at a point ~ 2.0 cm from its distal point. Reconstruction was by Roux-en-Y with an efferent limb measuring 120 cm and a pancreaticobiliary limb of 50 cm from the ligament of Treitz (Figure 1).

The patients had no clinical evidence of endocrine, cardiac, hepatic, or renal disease. Antihypertensive medications were being taken by 17 of the 22 patients with arterial hypertension (medications included 10 alpha-methyldopa, 4 captopril, and 3 diuretics). No patients were taking estrogen for either contraception or hormone replacement. Nine patients were postmenopausal. One-year follow-up in all subjects has been achieved with interim evaluation performed weekly for the first month, monthly to the sixth month, then quarterly for the next year.

All subjects had anthropometric and laboratory parameters checked at baseline, and at 2, 4, 6, and 12 months after surgery. After a 12- to 14-hour overnight fast, blood specimens were obtained for plasma glucose, triglycerides, glycosylated hemoglobin (HbA1c), and serum total, low-density lipoprotein (LDL), and high-density lipoprotein (HDL) cholesterol. Two patients were using insulin at bedtime combined with metformin (1 g) daily. Two patients were only taking metformin (2 g) daily. Five diabetic patients had only a restricted diet. Patients who were using insulin had their treatment stopped the day before the test but were

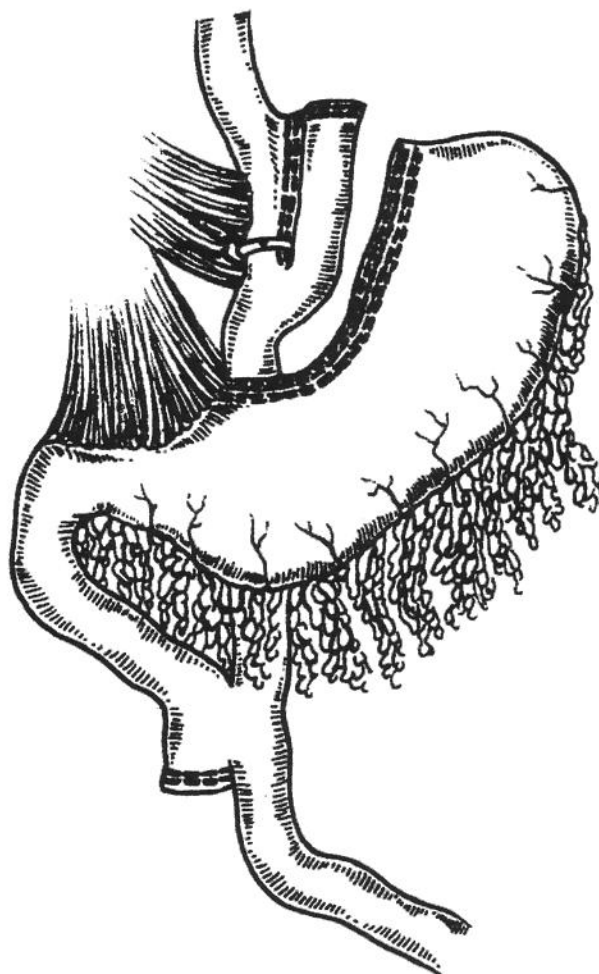


Figure 1: SRVG-RGB technique.

closely monitored for their glycemic status. Four patients who were taking an oral antidiabetic agent (metformin) stopped the treatment 2 days before testing. At each visit, an ITT, consisting of a bolus of regular human insulin (0.1 U/kg body weight equivalent to 5.22 ± 0.44 U/m² of body surface) was performed. Blood samples were collected 10 and 5 minutes before, and 3, 6, 9, 12, and 15 minutes after insulin injection. Glucose was injected after an additional 15 minutes to stop the fall of plasma glucose. Plasma glucose $t_{1/2}$ was calculated from the slope of least-square analysis of plasma glucose concentrations from 3 to 15 minutes after insulin injection, when plasma glucose declined linearly. Kitt represents the percent decline in plasma glucose concentration per minute and is calculated according to the formula: $\text{Kitt} = (0.693/t_{1/2}) \times 100$, in which $t_{1/2}$ represents the half-life of plasma glucose decay (21). Lower insulin-sensitivity index (Kitt) scores mean higher degrees of insulin resistance.

Table 1. Main clinical characteristics of subjects at baseline

Age (years)	39.8 ± 10.0 (range 20–57)
Body weight (kg)	139.5 ± 23.6
BMI (kg/m ²)	54.2 ± 8.8 (range 41–75)
IEBW (kg)	76.6 ± 23.4
Hypertension*	71%
Dyslipidemia†	61.3%
Glucose tolerance	14 NGT, 8 IGT, 9 DM
Menstrual status	71% premenopause 29% postmenopause
Current smoking	16.1%
Familial history for	
Obesity	90.3%
Type 2 diabetes	71%
Hypertension	71%

Data are means ± SD.

* Blood pressure > 160/95 mm Hg or treated.

† Total cholesterol > 200 mg/dL or HDL cholesterol < 35 mg/dL or triglycerides > 200 mg/dL.

Both correlation and curve regression analyses assessed the improvement changes in Kitt in relation to other variables. One-way ANOVA was also used to compare values during follow-up. Statistical methods are cited in the tables and figures as well as in the results section for clarity. A $p < 0.05$ was required for statistical significance.

Results

The baseline characteristics of the patients are presented in Table 1. Patients presented with a mean body mass index (BMI) of 54.2 ± 8.8 kg/m², values similar between groups ($p > 0.05$). Weight loss after surgery was expressed as percentage of excess body weight lost (EBWL). Patients showed an EBWL average of $67.4 \pm 13.4\%$ at the end of 1-year follow-up, reaching a mean BMI of 35.0 ± 5.2 kg/m² (Figure 2). There were no differences between the groups in EBWL (NGT, $68.7 \pm 13.7\%$; IGT, $65.4 \pm 8.9\%$; DM, $67.0 \pm 17.0\%$; $p > 0.05$, 1-way ANOVA).

Fasting glucose and HbA1c decreased at 1 year in all three groups ($p < 0.01$, 1-way ANOVA; Table 2), with normalization of parameters of glucose metabolism in all patients at 12 months. These findings were observed at the same time as the dosages of antidiabetic medication were being reduced. The two insulin-treated patients had their insulin requirements decreased before hospital discharge after surgery and discontinued around the sixth week. Patients who were taking metformin had their treatment dis-

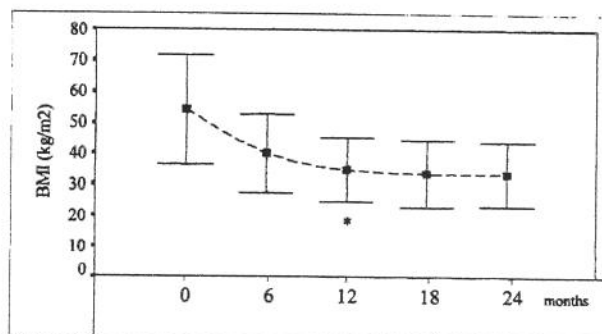


Figure 2: Changes in BMI after bariatric surgery. *After 12 months there is no significant difference among BMI means (ANOVA, $p > 0.05$). A logarithmical curve is the best-fit in this model ($r = -0.73$, $p < 0.001$).

continued around the sixth month after surgery. At 1 year, all patients were classified as nondiabetic, based on fasting glucose criteria.

Among the three groups, 1-way ANOVA was applied to the comparison of all clinical variables listed in Table 1, showing no significant differences ($p > 0.05$). The Kitt showed significant differences only between the DM and NGT groups ($p < 0.05$). A significant increase in Kitt was noted in the second month of follow-up in the DM group ($p < 0.05$). In the NGT and IGT groups, the Kitt scores were significantly higher at the fourth month compared with the baseline figures ($p < 0.05$). A continuous increase in Kitt was seen over a 1-year follow-up in the three groups as a whole group ($r = 0.54$, $p < 0.001$). At 1 year there were no difference in Kitt scores between the groups ($p > 0.05$, 1-way ANOVA; Figure 3).

The simultaneous reductions in both glucose and HbA1c levels in the DM group were correlated logarithmically to the improvement in the Kitt indexes during follow-up ($r^2 = 0.54$ and $r^2 = 0.46$, respectively; $p < 0.001$). In the NGT and IGT groups, we also observed a negative correlation between glucose and Kitt ($r^2 = 0.12$, $p < 0.01$; and $r^2 = 0.31$, $p < 0.001$, respectively), but not to HbA1c ($p > 0.05$).

The effect of the bariatric surgery was not limited to glucose homeostasis. Table 2 shows the effect of weight reduction on lipid parameters. There were significant reductions in triglycerides, total cholesterol, and LDL cholesterol and an increase of HDL cholesterol levels in all groups at 1 year (1-way ANOVA, $p < 0.05$). Considering the analysis for the group as a whole, there was a significant negative correlation between Kitt indexes and triglycerides levels ($r^2 = 0.15$, $p < 0.001$) and a positive correlation with HDL cholesterol levels ($r^2 = 0.06$, $p < 0.01$). The same pattern was not observed for either total cholesterol or LDL cholesterol ($p > 0.05$).

Table 2. Impact of bariatric surgery on BMI, metabolic parameters, and Kitt

	NGT (<i>n</i> = 14)		IGT (<i>n</i> = 8)		DM (<i>n</i> = 9)	
	Basal	1 Year	Basal	1 Year	Basal	1 Year
BMI (kg/m ²)	54.1 ± 8.9	34.3 ± 4.9†	55.5 ± 9.6	35.7 ± 4.5†	53.2 ± 8.7	35.5 ± 6.5†
Glucose (mM)	5.1 ± 0.5*	4.4 ± 0.3†	5.9 ± 0.5*	4.4 ± 0.3†	10.3 ± 2.3*	4.6 ± 0.4†
HbA1c (%)	4.6 ± 0.4*	4.0 ± 0.3†	5.1 ± 0.3*	4.4 ± 0.5†	7.2 ± 2.0*	4.8 ± 0.6†
Cholesterol (mM)	5.28 ± 1.02	4.52 ± 0.75†	5.71 ± 1.05	4.50 ± 0.90†	5.85 ± 0.96	5.14 ± 0.85†
LDL cholesterol (mM)	3.33 ± 0.90	2.74 ± 0.59†	3.98 ± 0.93	2.89 ± 0.80†	3.93 ± 0.88	3.31 ± 0.72†
HDL cholesterol (mM)	1.16 ± 0.38	1.33 ± 0.22†	0.96 ± 0.21	1.18 ± 0.24†	1.11 ± 0.28	1.34 ± 0.31†
Triglycerides (mM)	3.59 ± 1.91	2.26 ± 0.98†	4.03 ± 1.55	2.03 ± 0.75†	3.93 ± 0.64	2.45 ± 0.48†
Kitt (%/min)	2.86 ± 1.39*	5.50 ± 1.68†	2.28 ± 0.67	4.78 ± 1.33†	1.77 ± 0.93*	4.67 ± 2.34†

Data are means ± SD. Comparisons between groups and baseline vs. 1-year results (1-way ANOVA).

* *p* < 0.01, difference between groups at baseline.

† *p* < 0.05, baseline vs. 1 year.

Discussion

Bariatric surgery is successful in treating severely obese patients (30,31). This study showed consistent weight loss in all groups of patients. In agreement with prior studies (32,33), no differences in weight loss were observed between groups divided by classification of glucose tolerance, reaching a $67.4 \pm 13.4\%$ average in EBWL, independent of glucose tolerance status.

Weight loss improves various metabolic parameters in obesity, particularly when glucose tolerance is abnormal (34). Weight reduction after bariatric surgery has a positive effect on metabolic parameters for those patients with and without diabetes (35). Research using insulin clamp tech-

niques have demonstrated an increase in insulin sensitivity among a small series of severely obese patients undergoing bariatric procedures (17,18).

The use of a Kitt as a measure of insulin resistance, as described by Bonora et al. (22), is convenient for clinical trials (36–38). A previous study conducted with a large series of patients ranging from normal glucose tolerance to diabetic, and from normal weight to obesity, demonstrated ITT as an accurate and safe technique (27).

Although there are no previous studies using ITT in patients with an average BMI > 50 kg/m², seven subjects from our cohort were also studied with an euglycemic hyperinsulinemic clamp. Interestingly, a β -coefficient between Kitt and M-value of 0.73 was found, with a trend to statistical significance (*p* = 0.06; E. Muscelli et al., unpublished data, 2001).

Some studies had observed that the increased extracellular water compartment to intracellular water compartment (ECW/ICW) ratio in severe obesity (39) does not normalize after weight reduction in subjects undergoing surgical treatment (40,41). The observation that the ECW/ICW does not normalize after weight reduction, and even increases after malabsorptive surgery, has led to the conclusion that obesity is accompanied by a primary defect in fluid regulation, and that severe obesity leads to irreversible changes in the fluid regulation (42). The fluid-overloaded state accompanying severe obesity, and the changes in body composition impacting fat mass during dynamic weight loss (43), could affect the volume of distribution of intravenous insulin during the ITT and impact the results of Kitt presented here. Finally, preoperative mean body fat accounted for 50% of the body weight in obese patients (44). After a

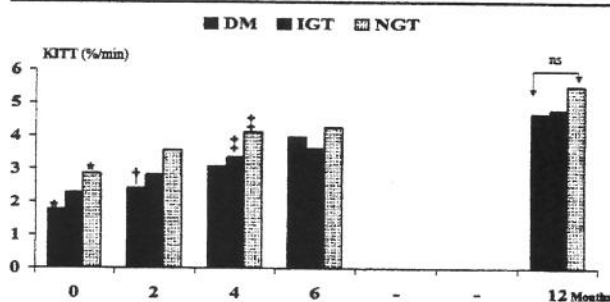


Figure 3: Kitt changes within follow-up. A linear increment of Kitt was observed within follow-up for the whole group (*p* < 0.001; *r* = 0.54). The following comparisons were performed by 1-way ANOVA. *Kitt significantly different between NGT vs. DM (*p* < 0.05); †DM group: Kitt, second month vs. baseline (*p* < 0.05); ‡NGT and IGT groups: Kitt, fourth month vs. baseline (*p* < 0.05). NS, not significant.

3-month postoperative period of rapid weight loss due to reduction of both lean body mass and body fat, a continued decrease in body fat, with no change in lean body mass, is observed (44). No data on body composition are available in this study.

A simultaneous improvement in glucose homeostasis (fasting glucose and HbA1c) related to an increase in Kitt scores was observed in the diabetic subgroup, but not in the NGT or IGT subgroups. In other words, the patients with the higher levels of fasting glucose and HbA1c experienced greater drops in these parameters than their more normal counterparts. Moreover, it was possible to withdraw all pharmacological treatment for diabetes by the sixth month after surgery, as previously observed (45–50).

A reasonable explanation for the improvement in glucose homeostasis could be related to a complex metabolic transition observed in patients undergoing bariatric surgical procedures. Glucose and insulin kinetics may be influenced not only by the negative calorie balance, but also by a reduction in the capacity for absorbing glucose by the gut (51). Furthermore, changes in gastrointestinal hormones may contribute to the beneficial effects. Kellum et al. (52) had observed an increase in glucagon-like peptide 1 (GLP-1) in the Roux-en-Y gastric bypass. Sirinek et al. (53), observing the parallel reduction in glucose, glucose-dependent insulinotropic polypeptide, and insulin after surgery, suggested that the exaggerated glucose-dependent insulinotropic polypeptide release was partly responsible for the hyperinsulinism in the morbidly obese patients. Otherwise, hyperinsulinism seems to be a secondary event to the insulin-resistant state, but not a primary defect of severe obesity. Mason et al. (54) had discussed the role of GLP-1 during weight reduction and glucose metabolism after anti-obesity surgery. The increase in GLP-1 levels after weight reduction promotes an inhibition of hyperglucagonemia and improvement in hepatic insulin action. Moreover, the increase in GLP-1 stimulates insulin secretion, especially restoring first-phase insulin secretion that is impaired in the obese diabetic patients. Other possible mechanisms involve weight loss-induced changes in insulin action in skeletal muscle (15) and changes in insulin and C-peptide secretory dynamics (18).

These favorable effects of bariatric surgery on glucose metabolism were so impressive that some authors claim that type 2 diabetes may be considered a surgical disease in severely obese patients (50) and that "an operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes" (51). Several other authors suggest diabetes as an ancillary criteria for patient selection for obesity surgery (55–57).

In addition to the improvement in glycemic control, bariatric surgery resulted in a major improvement of the lipid profile. Lipid levels were improved, but only HDL cholesterol and triglycerides were statistically related to changes in the insulin-resistant state. This was not a surprising result

considering that HDL cholesterol and triglycerides are part of the metabolic syndrome. Other possible mechanisms could account for these improvements rather than just changes in insulin sensitivity. Severely obese patients usually consume more fat and cholesterol than normal-weight subjects (58), and after our surgical intervention there is a decrease in both the total amount of fat intake due to gastric restriction and dietary counseling, and a decrease in fat absorption due to the proximal small bowel bypass.

Kitt improved rapidly postoperatively, reinforcing the benefit of modest weight loss in improving insulin resistance (59). Despite the improved Kitt after surgically induced weight loss, our subjects remained obese and had reduced Kitt values compared with our normal population, $6.4 \pm 2.4\%/min$ (B. Geloneze and M.A. Tambascia, unpublished data, 2000). Interestingly, all patients had normalization of glucose homeostasis at 1-year follow-up. Such favorable metabolic effects may explain why marked weight loss associated with bariatric surgery could prevent the development of overt diabetes in NGT patients (60).

In conclusion, weight loss is a major target in severely obese patients and can be achieved using bariatric surgery. This method leads to an improvement in insulin sensitivity in patients ranging from normal glucose tolerance to diabetic. The presence of mild type 2 diabetes did not impact the overall response to weight loss. Subjects with diabetes achieve better glycemic control and discontinuation of all pharmacological treatment. These favorable results have been confirmed in large prospective trials such as the ongoing Swedish Obese Subjects Study (61). Finally, the clinical implications of these results add to the impact of previous studies placing surgery as an ancillary therapeutic approach for severely obese patients and especially for the subgroup of type 2 diabetic patients.

Acknowledgments

This work was supported by the Funcamp (Fundação de Desenvolvimento da Unicamp—Universidade de Campinas). We thank Dr. Robert Ratner, Medlantic Research Institute, Washington, DC, for helpful comments on this manuscript.

References

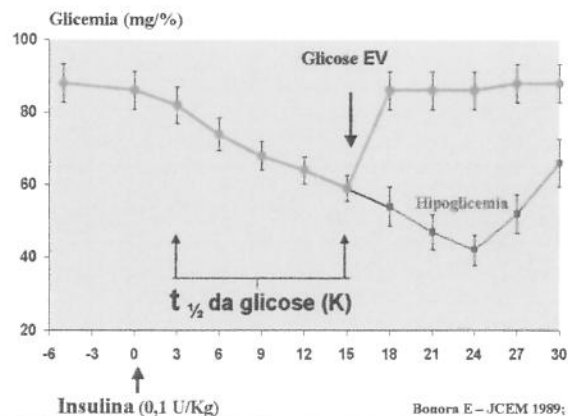
1. Ferranini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, Mingrone G. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. *J Clin Invest*. 1997;100:1166–73.
2. DeFronzo RA, Ferranini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic disease. *Diabetes Care*. 1991; 14:173–94.
3. Kral JG. Morbid obesity and related health risks. *Ann Intern Med*. 1985;103:1043–7.
4. Sjöström L. Mortality of severely obese patients. *Am J Clin Nutr*. 1992;55:S516–23.

41. Zimmerman ME, Andersson H, Lundell L, Olbe L. Alterations in body composition after gastroplasty for morbid obesity. *Scand J Gastroenterol*. 1990;25:263-8.
42. Lichtenbelt WDV, Fogelholm M. Increased extracellular water compartment, relative to intracellular water compartment, after weight reduction. *J Appl Physiol*. 1999;87:294-8.
43. Gahtan V, Goode SE, Kurto HZ, Schocken DD, Pwers P, Rosemurgy AS. Body composition and source of weight loss after bariatric surgery. *Obes Surg*. 1997;7:184-8.
44. Wadstrom C, Backman L, Forsberg AM, et al. Body composition and muscle constituents during weight loss: studies in obese patients following gastroplasty. *Obes Surg*. 2000;10:203-13.
45. Pories WJ, Caro JF, Flickinger EG, Meelheim HD, Swanson MS. The control of diabetes mellitus (NIDDM) in the morbidly obese with the Greenville gastric bypass. *Ann Surg*. 1987;206:316-23.
46. Ackerman NB. Observations in the improvements in carbohydrate metabolism in diabetic and other morbidly obese patients after jejunoileal bypass. *Surg Gynecol Obstet*. 1981;152:581-6.
47. Halverson JD, Kramer J, Cave A, et al. Altered glucose tolerance, insulin response, and insulin sensitivity after massive weight reduction subsequent to gastric bypass. *Surgery*. 1982;92:235-40.
48. Scopinaro N, Adami GF, Marinari G, et al. The effect of biliopancreatic diversion on glucose metabolism. *Obesity Surg*. 1997;7:296-7.
49. Hickey MS, Pories WJ, MacDonald KG Jr, et al. A new paradigm for type 2 diabetes mellitus. Could it be a disease of the foregut? *Ann Surg*. 1998;227:637-44.
50. Pories WJ, MacDonald KG Jr, Flickinger EG, et al. Is type II diabetes mellitus (NIDDM) a surgical disease? *Ann Surg*. 1995;215:633-43.
51. Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG Jr, et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg*. 1995;222:339-5.
52. Kellum JM, Kuemmerle JF, O'Dorisio TM, et al. Gastrointestinal hormone responses to meals before and after gastric bypass and vertical banded gastroplasty. *Ann Surg*. 1990;211:763-70.
53. Sirinek KR, O'Dorisio TM, Hill D, McFee AS. Hyperinsulinism, glucose-dependent insulinotropic polypeptide, and the enteroinsular axis in morbidly obese patients before and after gastric bypass. *Surgery*. 1986;100:781-7.
54. Mason EE. Ileal transposition and enteroglucagon/GLP-1 in obesity (and diabetic?) surgery. *Obes Surg*. 1999;9:223-8.
55. Grace DM. Diabetes and the surgeon. *Can J Surg*. 1988;31:377-9.
56. Gumbiner B. The treatment of obesity in type 2 diabetes mellitus. *Prim Care*. 1999;6:869-83.
57. Scheen AJ. Treatment of diabetes in patients with severe obesity. *Biomed Pharmacother*. 2000;54:74-9.
58. Alfieri M, Pomerleau J, Grace DM. A comparison of fat intake of normal weight, moderately obese and severely obese subjects. *Obes Surg*. 1997;7:9-15.
59. Goldstein DJ. Beneficial effects of modest weight loss. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1992;16:397-415.
60. 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 intervention study. *Diabetes Care*. 1994;17:372-5.
61. Sjöström CD, Peltonen M, Wedel H, Sjöström L. Differentiated long-term effects of intentional weight loss on diabetes and hypertension. *Hypertension*. 2000;36:20-5.

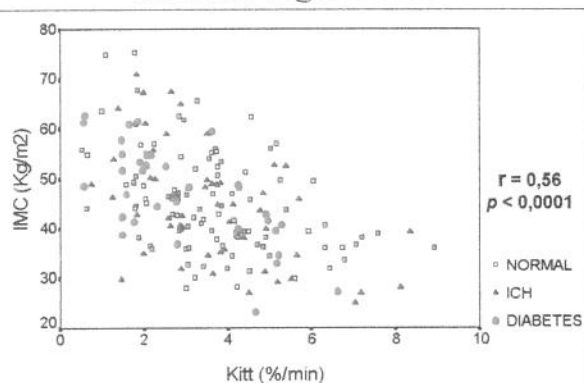
Resultados Complementares

"The insulin tolerance test in morbidly obese patients undergoing bariatric surgery"

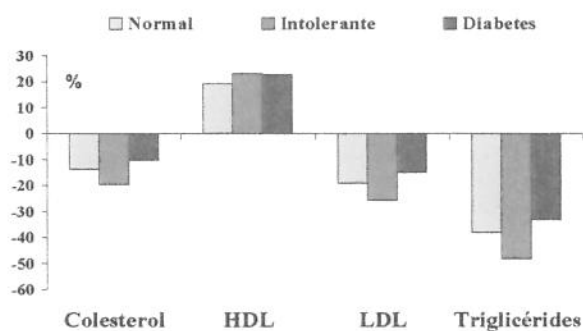
Teste de Tolerância à Insulina (K_{ITT})



Correlação entre Kitt e IMC durante seguimento



Impacto sobre Perfil Lipídico



Serum Leptin Levels After Bariatric Surgery Across a Range of Glucose Tolerance from Normal to Diabetes

Bruno Geloneze, MD;¹ Marcos Antonio Tambascia, PhD;¹ José Carlos Pareja, MD, PhD;² Enrico Maluf Repetto, MD;¹ Luis Alberto Magna, PhD;³ Sandra Grandim Pereira, MD¹

¹Endocrinology and Metabolism Service; ²Department of Surgery, Obesity Surgery Unit; ³Department of Medical Genetics, State University of Campinas, Brazil

Background: A longitudinal, clinical intervention study with bariatric surgery was done to investigate the relationship between leptin levels, BMI, and insulin during weight loss across a range of glucose tolerance from normal to diabetes.

Methods: 43 morbidly obese patients (BMI: 42-75 kg/m²) undergoing vertical banded gastroplasty Roux-en-Y gastric bypass (VBG-RGB), were divided into 3 groups: 21 normal (NGT), 12 impaired glucose tolerance (IGT) and 10 type 2 diabetes (DM). Leptin, insulin, glucose, lipids and uric acid were measured at baseline and 2, 4, 6, and 12 months following surgery.

Results: BMI fell from 54.1 ± 9.1 to 34.6 ± 6.3 kg/m², similarly in all groups. Leptin decreased from 73.9 ± 8.7 to 16.9 ± 10.2 ng/ml and was strongly correlated with BMI during 1-year follow-up ($r=0.78$; $p<0.001$). Linear univariate analysis for repeated evaluation showed a positive correlation between leptin and glucose, triglycerides, uric acid, and insulin. Multivariate regression analysis indicated that BMI was independently correlated with the decrease in leptin ($p<0.001$), accounting for 66% of the variance in leptin levels during weight loss. These results were found in the NGT and IGT groups. In the DM group, a small additional influence in leptin levels was attributed to glucose decrease.

Discussion: A strong link between leptin and BMI was found after surgery. BMI was the main determinant of the decrease of leptin. In these patients submitted to bariatric surgery, ranging from normal glucose tolerance to diabetes, changes in insulin levels and metabolic parameters, except for glucose in the DM group, did not appear to be correlated with changes in leptin levels.

Key words: bariatric surgery, morbid obesity, insulin, leptin

Introduction

Human obesity is related, at least in part, to increased messenger ribonucleic acid (mRNA) and plasma leptin levels. A correlation has been demonstrated with body composition and fat mass.¹⁻³ Leptin is secreted from adipocytes in relation to fat tissue size and regulates body weight by activating hypothalamic centers that regulate energy intake, by reducing appetite and increasing energy expenditure.⁴ However, enhanced serum leptin concentrations do not prevent weight gain, and leptin resistance is assumed.^{5,6} Leptin concentrations were previously reported not to differ in diabetics compared with matched nondiabetics, and the associations with obesity are also similar in diabetics.^{7,8} The knowledge that adipose tissue is not only a storage depot but also an important endocrine gland, has created new opportunities for the investigation and possibly treatment of diseases such as obesity and eating disorders.⁹

The effect of fasting, in both acute and chronic studies,^{10,11} has been investigated. Fasting is associated with reduction of leptin levels, but the mechanism does not seem to be a result of the loss of adipose tissue. A short period of fasting induces a decrease in leptin levels, with reversion during refeeding, even if body weight does not vary.¹²

Reprints request to: José Carlos Pareja, MD, PhD, Rua Camargo Paes 251, Jardim Guanabara 13073-350, Campinas, SP, Brazil. E-mail: bgeloneze@aol.com

Elevated levels of leptin in obesity could be reduced during a weight loss calorie restriction program,^{13,14} and after very low caloric diet,¹⁵ closely related to changes in body mass index (BMI). Similar results were found in individuals with type 2 diabetes after weight reduction.^{16,17} In clinical studies, some authors have found changes in insulin concentration, explaining the variability in leptin response to weight loss in normal glucose tolerance individuals,¹⁸ although another study did not find correlation between insulin and leptin levels during long-term weight loss.¹⁹

Leptin variation has also been reported in surgically induced weight loss after gastric bypass operations.^{20,21} In series of patients undergoing biliopancreatic diversion, a sharp and significant reduction in leptin levels has been observed, but interestingly not related to changes in BMI.^{22,23} A positive association between lowering insulin and leptin levels was observed in a small series of patients after vertical banded gastroplasty.²⁴

To investigate these controversial points regarding changes in serum leptin levels, we conducted a longitudinal observational study in patients ranging from normal (NGT) to diabetes (DM), following massive weight reduction after the vertical banded gastroplasty Roux-en-Y gastric bypass (VBG-RGB) of Capella.²⁵ The first question to be answered was regarding the leptin association with BMI changes, and the second regarding the possible effect of insulin levels in leptin levels after surgery.

Methods

Subjects

Forty-three severely obese patients (age 21-57 y; BMI 54.1 ± 9.1 kg/m²; sex M/F: 6/37) were classified according to WHO criteria after an oral glucose tolerance test into 21 normal glucose tolerance (NGT), 12 impaired glucose tolerance (IGT) and 10 type 2 diabetes (DM). They were recruited from the obesity clinic of the University Hospital, State University of Campinas, Brazil (Unicamp) and submitted to VBG-RGB. None had clinical evidence of endocrine, cardiac, hepatic, or renal

disease, and none were taking drugs known to affect glucose tolerance. The diabetic patients were not been treated with insulin. The patients who were taking sulfonylureas (n=4) or metformin (n=3) had their medication stopped 3 days before the studies were begun.

All subjects gave written informed consent, and the Research Ethical Committee of the University Hospital of Unicamp approved the study protocol.

Protocol

Height and weight were determined with the participant wearing light clothing without shoes. Height was measured to the closest centimeter and weight to the closest 0.1 kg. Subjects were weighed using a calibrated digital electronic scale to control weight change with accuracy and reliability. BMI was calculated as weight in kg divided by the square of the height in metres.

During 1-year follow-up, the patients were submitted to clinical and laboratory evaluations at 2, 4, 6 and 12 months. All subjects had their anthropometric parameters checked, and after a 12- to 14-h overnight fast, blood specimens were obtained for the measurement of plasma concentrations of glucose and serum concentrations of total, LDL, VLDL, and HDL cholesterol, triglycerides, uric acid, insulin and leptin. At baseline, a 75-g oral glucose load was administered to all subjects, except for those with previous diagnosis of diabetes, in order to determine their glucose tolerance. Plasma glucose was measured within a few hours after collection by a glucose-oxidase method. Serum cholesterol, triglycerides, and uric acid were assessed on frozen serum by enzymatic methods. Serum insulin and leptin were measured on sera stored at -30°C within 3 months after collection, using double-antibody radioimmunoassay technique (Linco Res., St Charles, MO, USA). The intra-assay coefficient of variation for insulin and leptin were 6.2% and 4.8%, respectively, and the inter-assay coefficient of variation was 8.4% and 5.8%.

Statistical Analysis

Comparisons between 3 groups were carried out by ANOVA. The homogeneity of variances was tested

with the Bartlett test, and variables with heterogeneous variances were tested with the nonparametric Kruskal-Wallis test. Differences were considered significant at $p < .05$.

Pearson's correlation coefficients were calculated between leptin and other variables, using linear univariate analysis for repeated evaluation in each patient. Multiple regression analysis was performed to identify the most important determinants of leptin decrease during follow-up.

Results

Relevant anthropometric and metabolic variables, with comparisons between groups, are shown in Table 1. Serum leptin levels and BMI were similar in both groups. The only differences between groups were glycemic control ($p < 0.001$), and HDL-C concentration was lower in the IGT group versus the NGT group ($p = 0.019$).

BMI was reduced from 54.1 ± 9.1 to 34.6 ± 6.3 kg/m², considering all patients, during follow-up ($r = 0.62$, $p < 0.001$). Similar reduction in BMI was found, with the following results: NGT: 54.3 ± 9.2 to 34.6 ± 6.9 kg/m² ($r = 0.62$, $p < 0.001$), IGT: $53.8 \pm 33.6 \pm 5.6$ kg/m² ($r = 0.61$, $p < 0.001$), and DM: 54.1 ± 8.7 to 35.5 ± 6.1 kg/m² ($r = 0.62$, $p < 0.001$). These weight reductions expressed in excess weight lost (EWL) were similar between groups at 1-year follow-up (NGT: 68.7 ± 16.6 %; ICH: 72.5

± 15.5 %; DM: 64.0 ± 18.6 %) ($p > 0.05$).

Serum leptin levels decreased significantly and linearly from 73.9 ± 28.7 to 16.9 ± 10.2 ng/ml ($r = 0.63$, $p < 0.001$) (Figure 1). The same results were found in all groups: NGT: 68.5 ± 21.6 to 15.2 ± 10.5 ng/ml ($r = 0.64$, $p < 0.001$), IGT: 79.2 ± 38.3 to 17.4 ± 11.6 ng/ml ($r = 0.60$, $p < 0.001$), and DM: 79.0 ± 30.0 to 19.5 ± 8.1 ng/ml ($r = 0.65$, $p < 0.001$) (Figure 2). A significant fall in leptin levels could be observed early in the second month for all groups ($p < 0.05$). At the end of the study, the correlation of serum leptin concentration and BMI values was greater than observed at the baseline (Table 2).

Table 3 summarizes the correlation coefficient between decrease in plasma leptin and other variables measured, using linear univariate analysis for repeated evaluation during follow-up. There was a strong positive correlation between leptin and glucose from the NGT to DM group. Total cholesterol and their fractions were not correlated to leptin. Triglycerides were correlated to leptin only in the NGT and DM group. Finally, uric acid and insulin were positively correlated to leptin in all groups. To further address the relationship between plasma leptin concentration and these metabolic variables after weight loss, multiple regression analysis was performed separately for all groups. In this analysis, 56% of the variance in leptin during follow-up were explained by BMI changes in the NGT group, in addition to 80% in the IGT group, and 65% in the DM group, or 66% for the whole group.

Table 1. Main clinical characteristics of subjects at baseline

	Total	NGT	IGT	DM	p
Age (years)	39.8 ± 10.1	39.4 ± 10.8	36.5 ± 6.6	44.6 ± 10.6	0.06
BMI (kg/m ²)	54.1 ± 9.1	54.3 ± 9.2	53.8 ± 10.1	54.1 ± 8.7	0.92
Weight (kg)	143.3 ± 29.4	145.0 ± 34.0	143.3 ± 23.1	139.2 ± 28.0	0.94
Glucose (mMol)	6.7 ± 3.2	$5.2 \pm 0.4^*$	$5.9 \pm 0.6^*$	$10.9 \pm 4.7^*$	<0.001
Cholesterol (mMol)	5.58 ± 1.01	5.46 ± 1.14	5.64 ± 0.88	5.79 ± 0.93	0.57
HDL-C (mMol)	1.09 ± 0.31	1.19 ± 0.36	$0.90 \pm 0.19^\dagger$	1.10 ± 0.28	0.051
LDL-C (mMol)	3.67 ± 0.90	3.49 ± 0.93	3.85 ± 0.88	3.83 ± 0.90	0.39
Triglycerides (mMol)	4.14 ± 1.84	3.90 ± 2.02	4.45 ± 2.12	4.24 ± 0.98	0.41
Uric Acid (mg/dl)	6.9 ± 2.1	6.4 ± 1.6	7.8 ± 3.0	6.9 ± 1.3	0.31
Insulin (uU/ml)	56.9 ± 40.9	53.0 ± 36.9	57.0 ± 37.0	63.8 ± 54.9	0.84
Leptin (ng/ml)	73.9 ± 28.7	68.5 ± 21.6	79.2 ± 38	379.0 ± 30.0	0.48

Data are means \pm SD

p-value in the last column expressed as differences between groups

* $p < 0.05$ between groups

$^\dagger p = 0.019$: IGT vs. DM

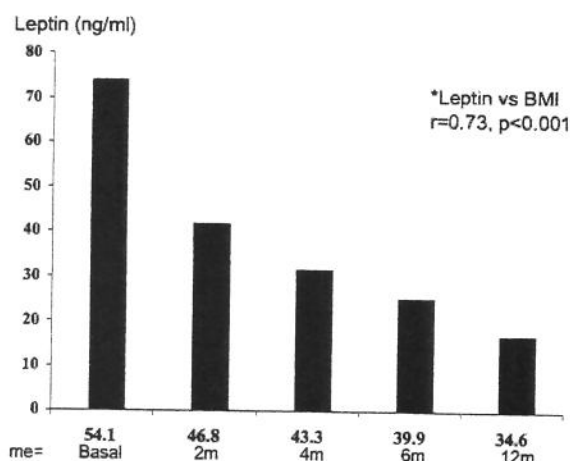


Figure 1. Leptin and BMI during follow-up (m=month).

Variables such as glucose, cholesterol, triglycerides, uric acid, and insulin did not contribute to leptin changes in the NGT and IGT groups. Finally, it was apparent that the decrease in BMI was additionally associated with glucose decrease, accounted for in the 69% variance in leptin levels in the DM group within 1-year follow-up.

Discussion

The relationship between leptin and BMI is well established. On the other hand, the relationship between leptin, insulin, and metabolic parameters is still under discussion. During weight loss there are conflicting results about leptin behavior and

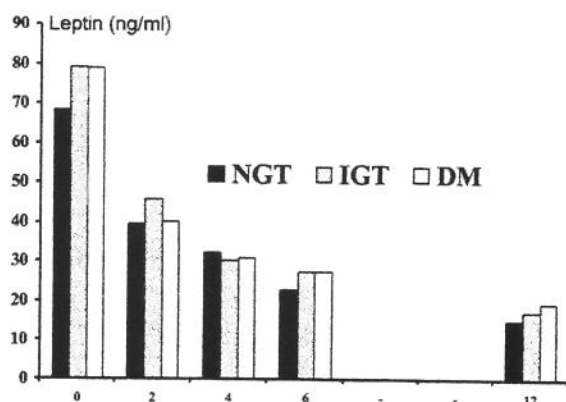


Figure 2. Leptin among glucose tolerance status. There are no statistical differences in leptin levels according to glucose tolerance status during follow-up.

Table 2. Evolution of leptin and BMI, and their correlation during follow-up

	BMI (kg/m ²)	Leptin (ng/ml)	BMI vs Leptin*
Baseline	54 ± 9.1	73.9 ± 28.7	r = 0.52
2 months	46.8 ± 8.5	41.5 ± 21.1	r = 0.68
4 months	43.3 ± 8.0	31.5 ± 19.5	r = 0.67
6 months	39.9 ± 7.3	25.2 ± 14.8	r = 0.71
1 year	34.6 ± 6.3	16.9 ± 10.2	r = 0.78

*p<0.001 at all times

which elements are important to determine leptin reduction. Therefore, studying patients undergoing bariatric surgery during long-term follow-up represents a good model for investigating the true action of weight reduction on serum leptin concentration, avoiding any confounding effect due to energy restriction. In fact, in our patients there was a sharp EBL of about 69% within 1 year, similar to other surgical series.²⁶⁻²⁸

The specific goal of this study was to test the hypothesis that the variability in plasma leptin concentration after massive weight reduction would be a function of the associated decline in BMI. It is clear from results in Table 2 that leptin and BMI

Table 3. Correlation between fasting plasma leptin level and other baseline variables in the different groups of patients

Baseline Variable	Pearson's Coefficient	p-value
NGT		
BMI	0.7277	<0.0001
Glucose	0.4774	<0.0001
Cholesterol*	0.1159	0.279
Triglycerides	0.3420	<0.001
Uric Acid	0.2732	0.012
Insulin	0.4944	<0.0001
IGT		
BMI	0.8944	<0.0001
Glucose	0.5639	<0.0001
Cholesterol*	0.2448	0.077
Triglycerides	0.1956	0.161
Uric Acid	0.2890	0.036
Insulin	0.4434	<0.001
DM		
BMI	0.7818	<0.0001
Glucose	0.5538	<0.0001
Cholesterol*	0.2196	0.179
Triglycerides	0.4587	0.003
Uric Acid	0.4349	0.008
Insulin	0.3507	0.029

*Correlation with fractions of total cholesterol with no statistical significance

have remained well correlated during weight loss. Furthermore, the correlation coefficient of leptin and BMI became greater during follow-up (Table 2). The univariate and multivariate analysis showed a strong association between both variables. The fact that De Marinis and associates²³ could not find a relationship between the decreases in leptin and BMI after weight loss is most likely because they used a small group of patients, and not exactly in the severely obese range ($42.9 \pm 6.3 \text{ kg/m}^2$). The same results were found by Adami and associates.²² Although they studied a larger number of patients, they included in their results patients ranging from normal to diabetes, without being separated. Indeed, we have only included patients in the severe obesity range, with 50% of them in the super obese classification.

The second question to be answered was which metabolic variable was associated with leptin reduction. A large number of studies have and have not demonstrated an independent association between leptin, metabolic parameters, and hyperinsulinemia.²⁹⁻³¹ While hyperleptinemia of obesity is likely to be associated with the metabolic complications of obesity/hyperinsulinemia, it is not associated with diabetes.³² We have not found differences in leptin levels in NGT, IGT, and DM groups at baseline and during weight reduction. The relationship between insulin and leptin after surgery could be demonstrated in univariate analysis, but this association was not maintained after a multiple logistic analysis. Indeed, the only variable that was significantly correlated with leptin reduction, other than BMI, was glucose, but solely in the DM group. This finding agrees with the observation that regulation of leptin production is dependent on hyperglycemia.³³ Otherwise, improvement in glucose control in diabetic individuals could increase leptin levels,¹⁶ indicating a possible interaction between leptin and glucose in our DM group.

In conclusion, BMI was the main determinant of the circulating leptin concentration in severely obese humans undergoing bariatric surgery across a range of glucose tolerance from normal to diabetes. Furthermore, our results suggest that after massive weight loss, serum leptin concentrations are not dependent on insulin variation. Obviously, lack of correlation coefficients should not exclude insulin/leptin interactions. More data are required

on the relationship between leptin and weight changes in order to explain the mechanisms involved in leptin regulation.

References

1. Maffei M, Halaas J, Ravussin E et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med* 1995; 1: 1155-61.
2. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML et al. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334: 92-5.
3. Dagogo-Jack S, Fanelli C, Paramore D et al. Plasma leptin and insulin relationships in obese and nonobese humans. *Diabetes* 1996; 45: 695-8.
4. Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski JW et al. Leptin: the tale of an obesity gene. *Diabetes* 1996; 45: 1455-62.
5. Zhang Y, Proenca R, Maffei M et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 427-32.
6. Considine RV, Considine EL, Williams CJ et al. The hypothalamic leptin receptor in humans: identification of incidental sequence polymorphisms and absence of the db/db mouse and fa/fa rat mutations. *Diabetes* 1996; 45: 992-4.
7. Ahren B, Larsson H, Wilhelmsson C et al. Regulation of circulating leptin in humans. *Endocrine* 1997; 7: 1-8.
8. Geloneze B, Pareja JC, Parisi C et al. Acute reversion of glucose intolerance after bariatric surgery. *Diabetes* 2000; 49: A358.
9. Mantzoros CS, Moschos SJ. Leptin: in search of role(s) in human physiology and pathophysiology. *Clin Endocrinol* 1998; 49: 551-67.
10. Kolaczynski JW, Considine RV, Panahloo A et al. Responses of leptin to short-term fasting and refeeding in humans. *Diabetes* 1996; 45: 1511-5.
11. Sinha MK, Opentanova I, Ohannesian J et al. Evidence of free and bound leptin in human circulation: studies in lean and obese subjects and during short-term fasting. *J Clin Invest* 1996; 6: 177-82.
12. Kolaczynski JW, Ohannesian JP, Considine RV et al. Responses of leptin to short-term and prolonged overfeeding in humans. *J Clin Endocrinol Metab*

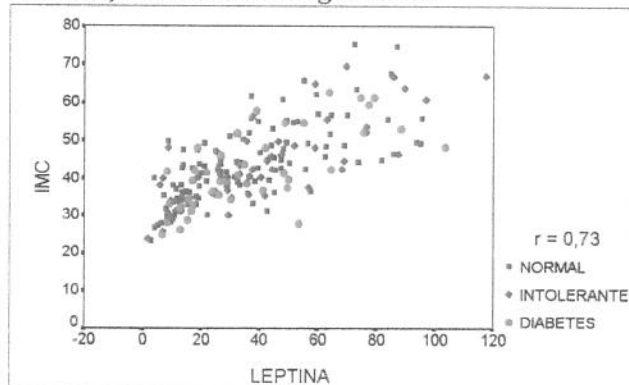
- 1996; 81: 4162-5.
13. Wing RR, Sinha MK, Considine RV et al. Relationship between weight loss maintenance and changes in leptin levels. *Horm Metab Res* 1996; 28: 698-703.
14. Wadden TA, Considine RV, Foster GD et al. Short- and long-term changes in serum leptin in dieting women: effects of caloric restriction and weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 214-8.
15. Cella F, Adami GF, Giordano G et al. Effects of dietary restriction on serum leptin concentration in obese women. *Int J Obes* 1999; 23:494-7.
16. Willians KV, Mullen M, Lang W et al. Weight loss and leptin changes in individuals with type 2 diabetes. *Obes Res* 1999; 7:155-63.
17. Halle M, Berg A, Garwers U et al. Concurrent reductions of serum leptin and lipids during weight loss in obese men with type II diabetes. *Am J Physiol* 1999; 277(2 Pt 1):E277-82.
18. Carantoni M, Abbasi F, Azhar S et al. Can changes in plasma insulin concentration explain the variability in leptin response to weight loss in obese women with normal glucose tolerance? *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 869-72.
19. Toornvliet AC, Pijl H, Frolich M et al. Insulin and leptin concentrations in obese humans during long-term weight loss. *Neth J Med* 1997; 51: 96-102.
20. Hickey MS, Pories WJ, MacDonald Jr KG et al. A new paradigm for type 2 diabetes mellitus: could it be a disease of the foregut? *Ann Surg* 1998; 227: 637-43.
21. Wall DB, Raum WJ, Klein SR. Plasma leptin and insulin levels after treatment for morbid obesity. *Obes Surg* 2000; 10: 126 (abstr 8).
22. Adami GF, Cordera R, Campostano A et al. Serum leptin and weight loss in severely obese patients undergoing biliopancreatic diversion. *Int J Obes* 1998; 22: 822-4.
23. De Marinis L, Mancini A, Valle D et al. Plasma leptin levels after biliopancreatic diversion: dissociation with body mass index. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2386-9.
24. Guldstrand M, Backman L, Adamson U et al. Lowering of circulating insulin and leptin is closely associated following weight reduction after vertical banded gastroplasty in obese women. *Diabetes Obes Metab* 1999; 1: 53-5.
25. Capella RF, Capella JF. Reducing early technical complications in gastric bypass surgery. *Obes Surg* 1997; 7: 149-56.
26. Sugerman HJ, Starkey JV, Birkenhauer RA. A randomized prospective trial of gastric bypass versus vertical banded gastroplasty for morbid obesity and their effects on sweets versus non sweet eaters. *Ann Surg* 1987; 205: 613-24.
27. Hall JC, Watts JM, O'Brien PE et al. Gastric surgery for morbid obesity: the Adelaide study. *Ann Surg* 1990; 11: 419-27.
28. Howard L, Malone M, Michalek A et al. Gastric bypass and vertical banded gastroplasty: a prospective randomized comparison and 5-year follow-up. *Obes Surg* 1995; 5: 55-60.
29. Leyva F, Godsland IF, Ghatei M et al. Hyperleptinemia as a component of a metabolic syndrome of cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 928-33.
30. Couillard C, Lamarche B, Mauriege P et al. Leptinemia is not a risk factor for ischemic heart disease in men: prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. *Diabetes Care* 1998; 21: 782-6.
31. Ruige JB, Dekker JM, Blum WF et al. Leptin and variables of body adiposity, energy balance, and insulin resistance in a population-based study: the Hoorn Study. *Diabetes Care* 1999; 22: 1097-104.
32. Pi-Sunyer FX, Laferrère B, Aronne LJ et al. Obesity - A modern-day epidemic. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3-7.
33. Wang J, Liu R, Hawkins M et al. A nutrient-sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat. *Nature* 1998; 393: 684-8.

(Received February 26, 2001; accepted July 12, 2001)

Resultados Complementares

"Serum leptin levels after bariatric surgery across a range of glucose tolerance from normal to diabetes"

Leptina e IMC : correlações durante o seguimento

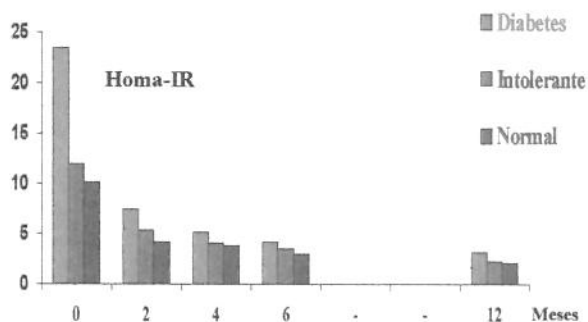


Homa-IR – Evolução após cirurgia

	Normal	Intolerante	Diabetes
Basal	10,2 ± 6,1	12,0 ± 4,7	23,4 ± 18,0
2 meses	4,2 ± 1,8	5,4 ± 2,7	7,4 ± 4,4
4 meses	3,9 ± 1,5	4,1 ± 1,8	5,2 ± 2,2
6 meses	3,0 ± 1,6	3,5 ± 1,4	4,2 ± 0,9
1 ano	2,1 ± 1,0	2,3 ± 0,7	3,2 ± 1,1

* Dados expressos em média ± desvio-padrão

Resistência à Insulina avaliada pelo Homeostasis Model Assessment - HOMA



4 - DISCUSSÃO

A cirurgia bariátrica tem sido considerada como a abordagem mais eficiente para o tratamento dos pacientes com graus extremos de obesidade. A perda de peso é usualmente rápida, e a maior parte do peso é perdida nos primeiros 6 a 12 meses de seguimento, continuando por até 2 anos, e com manutenção por vários anos (SMITH, 1995; KOLANOWSKY, 1997). Nas séries com *bypass* gástrico observam-se perdas de 35% sobre o peso corporal, ou utilizando a forma convencional de expressão de resultados cirúrgicos, perdas de 60 a 85% do peso corporal extra (COWAN, 1998). No serviço de Cirurgia de Obesidade da Unicamp, observa-se uma perda de $67,4 \pm 13,4$ % sobre o peso inicial extra. Esta perda de peso ocorre de forma semelhante em todos os indivíduos, sendo este fato independente do grau de tolerância à glicose. Isto também foi observado em estudos prévios nos quais foram incluíram diabéticos (ACKERMAN, 1981; HERBST, 1984).

A perda de peso induzida pela cirurgia implica em melhora de várias comorbidades. Isto pode ser observado em especial quando da ocorrência de várias anormalidades metabólicas, tais como: intolerância à glicose e dislipidemias (MAGGIO, 1997).

Talvez o maior impacto na prática clínica seja a melhora e até mesmo a reversão dos quadros de diabetes tipo 2. Vários estudos têm sido conduzidos nos últimos 20 anos em pacientes diabéticos morbidamente obesos, demonstrando que a cirurgia bariátrica (incluindo o *bypass* jejuno-ileal, gastroplastias, *bypass* gástrico e suas variações) induz a uma grande perda de peso e considerável melhora no metabolismo de glicose (HALVERSON, 1982; SIRINEK, 1986; SJÖSTROM, 2000). A melhora da homeostasia da glicose pode ser observada em indivíduos com diabetes em suas formas mais leves, nas quais o tratamento adequado está baseado em medidas dietéticas e uso de antidiabéticos orais (DEITEL, 1991). Também esta melhora ocorre no diabetes em sua forma requerente de insulina (HERBST, 1984; PORIES, 1992). É interessante observar que a cirurgia bariátrica permite uma redução significativa nas medicações antidiabéticas, ou até a sua suspensão. Em alguns estudos, a terapia insulínica pôde até ser retirada (ACKERMAN, 1981; SCOPINARO, 1997; GELONEZE, 2001a).

A redução de peso pode acarretar uma interrupção precoce nos medicamentos antidiabéticos orais antes da perda de peso em sua totalidade, conforme observado em nossa casuística na maioria dos pacientes com 2 meses pós-cirurgia (GELONEZE, 2000b). Estes mesmos pacientes tiveram uma suspensão completa das medicações com apenas 6 meses após a cirurgia (GELONEZE, 2001a). Os resultados de controle do diabetes são tão contundentes, que levaram alguns autores como PORIES ET AL. (1992) a considerarem o diabetes como uma patologia cirúrgica em pacientes morbidamente obesos. De fato, os resultados favoráveis clamam a favor da inclusão da terapia cirúrgica como uma opção terapêutica para diabéticos. Por um outro lado, a cirurgia pode também prevenir a progressão da intolerância a carboidrato para o diabetes. Em estudo controlado, LONG ET AL. (1994) observaram a taxa de progressão do estado de intolerância para diabetes em 109 indivíduos submetidos à cirurgia antiobesidade comparando-os a 27 indivíduos que declinaram a cirurgia. Após um seguimento médio de 5,8 anos observou-se o aparecimento de diabetes clínico em 6 pacientes do grupo controle contra apenas 1 do grupo cirúrgico, obtendo-se uma taxa de conversão 4,72 casos por 100 pessoas por ano nos controles contra 0,15 casos/100 pacientes/ano no grupo cirúrgico. Em outras palavras, a perda de peso esteve associada a uma redução de 30 vezes no risco de desenvolvimento de diabetes.

Os mecanismos pelos quais o diabetes melhora podendo ser “curado”, ainda são alvo de discussão. Existe uma redução global da ingestão calórica, incluindo redução de consumo de carboidratos pelos pacientes. PORIES ET AL. (1987) propuseram a redução da absorção de glicose no *bypass* gastro-jejunal, como um importante mecanismo para a reversão do diabetes. Talvez este fenômeno seja importante na melhora precoce do diabetes, conforme observada em alguns pacientes, aonde a absorção de glicose ainda deva estar comprometida. Este mecanismo, no entanto não é suficiente para explicar a melhora do diabetes a médio e longo prazo, visto que a exposição das porções distais do intestino delgado a açúcares complexos, não digeridos, leva a expressão de enzimas dissacaridases em suas mucosas permitindo a digestão e absorção da “tardia” da glicose.

Outros mecanismos envolvidos na homeostasia de glicose destes pacientes devem estar relacionados aos hormônios gastrointestinais incretinas. De fato, após a cirurgia de *bypass* gástrico com exclusão do antro e duodeno do trânsito alimentar observa-se a redução

na produção de certos hormônios estimuladores da produção de insulina, como GIP (*glucose-dependent insulintropic polypeptide*). SIRINEK ET AL. (1986) ao descrever este fenômeno em pacientes submetidos à cirurgia antiobesidade com Y de Roux especulam sobre o possível papel da redução da hiperinsulinemia da obesidade como fator de melhora metabólica. Porém, o conhecimento atual sobre a secreção de insulina na obesidade fala a favor desta hipersecreção como um evento secundário à resistência insulínica decorrente da obesidade, e não um defeito primário na etiopatogenia do diabetes (JIMENEZ, 1987). Assim sendo, a redução do GIP é uma evidência da reversão da hiperatividade entero-insular, mas embora ao influenciar na dinâmica de secreção de insulina, não parece desempenhar papel relevante sobre o metabolismo de carboidratos nestes pacientes após o emagrecimento.

Mais recentemente, MASON (1999), em excelente revisão, discute o papel do enteroglucagon (GLP-1 ou *glucagon-like peptide 1*) no controle do peso corporal e na melhora metabólica pós-cirurgia antiobesidade. De acordo com este autor a perda de peso está relacionada aos seguintes mecanismos: 1) restrição de ingestão calórica, 2) má-absorção e 3) aumento do GLP-1. Este último é considerado como efector do efeito “dumping”, resultando na perpetuação da redução de ingestão de carboidratos. De fato, vários autores descrevem uma elevação do GLP-1 após a cirurgia (BARRY, 1977; NAASLUND, 1998), correlacionando-o ao “dumping” (KELLUM, 1990). Dando seqüência a explicação do envolvimento do GLP-1 na melhora do controle do diabetes, Mason descreve as seguintes ações deste peptídeo: 1) inibição da hiperglucagonemia pancreática, 2) estimulação insulínica, 3) redução da resistência à insulina secundária à redução da hiperglucagonemia e melhora da sensibilidade hepática à insulina e 4) esvaziamento gástrico prolongado e conseqüente redução da ingestão de alimentos. Embora não haja referência na literatura da ação do GLP-1 restaurando, ou melhorando a primeira fase de secreção de insulina dos pacientes diabéticos operados, esta hipótese pode ocorrer nestes indivíduos agindo sinergicamente com o aumento da sensibilidade insulínica na promoção da melhora do controle glicêmico.

Além do conhecido estado de resistência insulínica, o paciente obeso mórbido diabético apresenta uma disfunção de célula beta. A dinâmica de secreção de insulina está

alterada não apenas no que diz respeito à reduzida secreção pós-prandial, mas também pela perda do padrão oscilatório do jejum e redução da amplitude destes pulsos oscilatórios. O efeito da perda maciça de peso após a cirurgia bariátrica, no entanto, não acarreta uma restauração do padrão normal de secreção de insulina, a despeito da melhora do controle glicêmico nos diabéticos (GUICHARD-RODE, 1997). Em outro trabalho em pacientes pós-cirúrgicos, JIMENEZ ET AL. (1987) observa a redução na produção de insulina, secundária ao aumento da sensibilidade a este hormônio e conseqüente redução em sua produção. Neste estudo, a redução da hiperinsulinemia também foi resultado do aumento no *clearance* da insulina.

A cirurgia bariátrica constitui um interessante modelo biológico de estudo da ação insulínica, tanto pela intensidade de modificação de peso corporal, como pela previsibilidade de resultados, uma vez que o padrão de redução de peso já está bem estabelecido para as diferentes técnicas cirúrgicas. Apesar disso, na literatura atual existem estudos sobre o aumento da sensibilidade insulínica pós-cirurgia antiobesidade, sem no entanto, apresentar correlações entre a mudança da resistência à insulina e a melhora metabólica observada.

Vários estudos têm sido conduzidos observando a melhora da sensibilidade à insulina após reduções de peso. Este fenômeno pode ser comprovado mesmo quando a perda de peso é modesta (BOGARDUS, 1985). No ano de 1979, BECK-NIELSEN ET AL. observaram a normalização da sensibilidade insulínica em pacientes diabéticos obesos moderados submetidos a um programa de redução de peso, no qual perderam apenas 8 Kg no período de 1 ano. Em pacientes obesos e diabéticos, a ligação da insulina ao seu receptor em células circulantes está diminuída (WAJCHENBERG & LERÁRIO, 1988), e no trabalho de Beck-Nielsen, os autores puderam documentar o aumento da ligação da insulina ao seu receptor em monócitos circulantes após a perda de peso. De maneira similar, foi observado que o uso de dietas de baixíssima caloria (VLCD) promoveu a melhora da tolerância à glicose ao reduzir a resistência periférica à insulina em obesos diabéticos do tipo 2 (GOLAY, 1985; HENRY, 1985). Estes estudos não discutiram a existência de fatores para a melhora da sensibilidade à insulina, além da perda de peso *per si*.

Após os estudos pioneiros de JIMENEZ em 1987 sobre a resistência à insulina no pós-cirurgia antiobesidade, outros autores utilizando a técnica do teste de tolerância endovenosa à glicose (FSIVGTT), examinaram 12 obesos não-diabéticos antes e após 8 meses da cirurgia de gastroplastia vertical. Em 1994, LETIEXHE ET AL. observaram nestes pacientes uma perda de peso de 30 Kg, acompanhada de reduções não significativas na produção de insulina, apesar das marcantes reduções nos níveis de insulina circulantes. Isto ocorreu a partir do aumento do *clearance* da insulina, e da quase normalização da sua ação (SI, ou índice de resistência à insulina, de $3,12 \pm 0,45$ para $7,10 \pm 1,20 \times 10^{-4}$ I/mU/min). Em pacientes submetidos à derivação bilio-pancreática MINGRONE ET AL. (1997) observaram a intrigante relação entre a discreta perda de peso inicial e a intensa melhora da sensibilidade insulínica, sugerindo a presença de outros fatores além da perda de peso nesta mudança metabólica. Eles utilizaram o método do *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico, encontrando uma mudança na captação de glicose de corpo total de $18,1 \pm 8,6$ para $35,5 \pm 9,9 \mu\text{mol.Kg}^{-1}.\text{min}$ após uma perda média de 11 Kg em 3 meses de seguimento pós-cirúrgico. Simultaneamente, os pacientes apresentaram uma intensa redução nos níveis de triglicérides e ácidos graxos livres. Os autores concluem que a redução dos ácidos graxos seria responsável pela melhora aguda da sensibilidade à insulina nestes pacientes, independente da redução de peso.

De fato, indivíduos obesos apresentam elevados níveis de ácidos graxos livres como resultado de uma combinação do excessivo consumo dietético de gordura e maior produção de ácidos graxos, sendo esta produção decorrente da intensa lipólise presente no tecido visceral aumentado destes pacientes (LERÁRIO, 1997). Assim, a redução dos ácidos graxos deve estar relacionada não apenas à redução da ingestão e absorção destes elementos, mas também, provavelmente, à menor produção de ácidos graxos livres por um tecido adiposo visceral em processo de redução concomitante ao emagrecimento. FRIEDMAN ET AL. (1992) estudaram os efeitos do emagrecimento pós-cirurgia antiobesidade no transporte muscular de glicose, em especial nos níveis da proteína transportadora de glicose (GLUT4). Estudando 7 indivíduos obesos mórbidos, incluindo 4 diabéticos, eles observaram uma melhora no consumo de glicose durante o *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico. Os valores iniciais correspondiam a 27 % do valor do grupo normal, e ao final do estudo passaram a 78

% deste valor. Este efeito foi observado após um emagrecimento de 36 % sobre o peso inicial extra. A partir de biópsias de músculo esquelético, os autores não encontraram mudanças significativas nos níveis de GLUT4 após a cirurgia, a despeito da melhora da taxa de utilização de glicose.

Recentemente em nosso meio, PEREIRA ET AL. (2001), estudando um grupo de pacientes normotolerantes a glicose com IMC de $53,1 \pm 2,7 \text{ Kg/m}^2$ que atingiram um IMC de $33,1 \pm 1,6 \text{ Kg/m}^2$ após 14 meses de seguimento, observaram a melhora da sensibilidade à insulina pelo *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico de um *M* (taxa de infusão de glicose) = $19,4 \pm 1,7$ para $35,3 \pm 3,6 \text{ } \mu\text{mol/min.Kg/massa magra}$. Os autores relatam que esta melhora, embora significativa não levou a normalização da sensibilidade à insulina nos indivíduos estudados.

Os diferentes estudos relatados em diabéticos, ora observam a melhora clínica da homeostasia da glicose em grandes séries de pacientes, ora procuram caracterizar os mecanismos metabólicos, com especial enfoque na sensibilidade à insulina.

Em nossa casuística a resistência à insulina foi avaliada por dois diferentes métodos: teste de tolerância à insulina (Kitt) e pelo modelo homeostático seguimento. Embora a melhora da sensibilidade à insulina tenha sido observada por diversos autores, assim como a melhora metabólica, as correlações entre os dois fenômenos não foram adequadamente estabelecidas. O desenho metodológico do presente estudo com repetidas avaliações nos mesmos pacientes ao longo do seguimento, possibilitou a observação das marcantes reduções na resistência à insulina, ou em outras palavras, melhora na sensibilidade à insulina, permitindo estabelecer ao longo do seguimento as correlações entre a progressiva melhora da homeostasia da glicose e da dislipidemia associada ao diabetes e à resistência à insulina, com as melhoras dos índices do Kitt e do Homa. Os índices do teste de tolerância à insulina (Kitt) apresentaram uma melhora significativa precocemente no seguimento (2 meses), estando de acordo com o conceito de aumento da sensibilidade à insulina em obesos mesmo com modestas perdas de peso. Durante o emagrecimento ocorreu um aumento proporcional no Kitt em todos os grupos estudados, em especial nos pacientes diabéticos, com os pacientes atingindo índices semelhantes de Kitt independente da tolerância inicial à glicose. Além disso, os pacientes atingiram níveis semelhantes de sensibilidade à insulina

quando comparados aos valores normais da nossa população, apesar de manterem-se dentro da faixa de IMC de obesidade moderada. O teste de tolerância à glicose não foi realizado após a cirurgia devido ao reconhecido risco de “dumping” ou hipoglicemia reativa em indivíduos submetidos a cirurgias com Y-de Roux. Sendo assim ao utilizarmos a classificação quanto à tolerância à glicose de jejum, a totalidade de nossos pacientes, ao final de um ano, puderam ser classificados como normais.

De fato, a melhora da sensibilidade à insulina parece ser o principal mecanismo implicado no impacto metabólico da redução de peso induzida pela cirurgia antiobesidade. Este impacto, dependente da melhora concomitante da resistência à insulina, foi evidente em nossos trabalhos, tanto na homeostasia da glicose, como na melhora da dislipidemia.

A dislipidemia é uma freqüente co-morbidade associada à obesidade mórbida. Vários estudos randomizados têm demonstrado que a perda de peso em indivíduos obesos, leva a uma redução dos níveis de LDL-colesterol e triglicérides, e um aumento dos níveis de HDL-colesterol, sendo esta modificação do perfil lipídico considerada como uma melhora do risco cardiovascular associado à obesidade (GOLDSTEIN, 1992). Em uma meta-análise de 70 estudos DATILLO ET AL. (1992) concluíram que a perda de peso esteve associada a uma significativa redução no colesterol total, LDL, VLDL e triglicérides. Na conclusão, os autores proclamam que a redução de peso e conseqüente melhora lipídica dependem da manutenção da perda de peso. Na obesidade mórbida os resultados de redução sustentada de peso levam a uma consistente melhora do perfil lipídico tanto quando técnicas disabsortivas, como restritivas são utilizadas. SCOPINARO ET AL. (1998) reportaram os resultados de uma série de 2241 pacientes com seguimento de 21 anos após a cirurgia de derivação bílio-pancreática, mostrando o desaparecimento da dislipidemia associada na totalidade dos pacientes. Nas cirurgias de *bypass* gástrico existem resultados semelhantes de redução de peso, bem como na melhora do perfil lipídico (SJÖSTRÖM, 2000). Também nestas séries foram observadas reduções da apolipoproteína B e sub-fração pequena e densa do LDL (COWAN, 1998).

Embora a melhora das lipoproteínas na cirurgia antiobesidade envolva os efeitos da restrição calórica e má-absorção de nutrientes, outros mecanismos além destes devem estar envolvidos na mudança do perfil lipídico. De fato, vários estudos têm discutido o papel da

resistência à insulina como uma das causas da dislipidemia da obesidade, e a melhora da sensibilidade à insulina como provável efetora das mudanças do perfil lipídico destes pacientes. Em nossa casuística, foi possível demonstrar uma melhora do perfil lipídico em todos os pacientes, tendo a mudança da sensibilidade à insulina um papel reconhecido exclusivamente no aumento do HDL e redução dos triglicérides. Estes resultados, embora interessantes, não são surpreendentes, uma vez que apenas o HDL e triglicérides são reconhecidamente componentes da síndrome de resistência à insulina.

Na cirurgia bariátrica, além da melhora da homeostasia da glicose e da dislipidemia, outros componentes da síndrome metabólica podem ser modificados (WOLF, 1998). Vários estudos têm observado a melhora de componentes da síndrome como: ácido úrico (AMARAL, 1983; GELONEZE, 2001b), gama-glutamil transferase (LUICKX, 1998), fibrinogênio (DITSCHUNEIT, 1995; GELONEZE, 2001c), contagem de leucócitos (GELONEZE, 2001d), entre outros. Em nossa casuística, nos trabalhos citados, observou-se não apenas a redução destes componentes (ácido úrico, fibrinogênio, contagem de leucócitos), bem como a associação desta redução com a melhora da sensibilidade à insulina, reforçando a inclusão destes componentes à síndrome metabólica.

O reconhecimento de marcadores da síndrome de resistência à insulina tem despertado crescente interesse nas pesquisas dentro da Endocrinologia (MEIGS, 2000). A descoberta da leptina em 1994 forneceu mais um importante componente para o entendimento o quebra-cabeça da obesidade (BRAY, 1997), estando a relação entre leptina e adiposidade bem estabelecida. Por um outro lado, a relação da leptina e resistência à insulina foi reconhecida clinicamente por LEYVA ET AL. (1997), sendo indicada por estes autores como mais um componente da síndrome metabólica. Vários estudos contestaram tais achados, não conseguindo demonstrar uma associação independente entre leptina, parâmetros metabólicos da síndrome metabólica, ou com a hiperinsulinemia (COULLIARD, 1998; RUIGE, 1999). Além disso, a leptina não está relacionada à presença ou não do diabetes, uma condição evidente de maior resistência à insulina (PI-SUNYER, 1999; GELONEZE, 2001e).

Em nosso trabalho, utilizando o modelo biológico de maciça redução de peso induzida pela cirurgia, foi observada uma redução da hiperleptinemia concomitante à

redução do peso e à melhora da sensibilidade à insulina. No entanto, não foi encontrada uma associação independente entre as variáveis leptina e resistência à insulina (GELONEZE, 2001e). Desta forma, o índice de massa corporal, ou especificamente a massa adiposa, parece ser o principal determinante da concentração de leptina na obesidade humana. Estes dados não excluem as importantes interações, ainda em estudo, entre leptina e insulina, mas a inclusão da leptina como componente da síndrome metabólica parece ser inadequada.

Em conclusão, a redução de peso é o principal objetivo terapêutico na abordagem do paciente morbidamente obeso. Este objetivo pode ser alcançado através da cirurgia bariátrica, com concomitante melhora das co-morbidades metabólicas. A contribuição deste trabalho foi correlacionar estas melhoras metabólicas com o aumento da sensibilidade à insulina, utilizando métodos de relativa facilidade de execução como o Kitt e o Homa. O impacto metabólico mais contundente foi observado em indivíduos diabéticos com graus extremos de resistência à insulina, nos quais a melhora da sensibilidade à insulina acarretou na normalização da homeostasia da glicose com a concomitante interrupção da terapêutica farmacológica antidiabética. Além disso, a melhora do perfil lipídico esteve parcialmente correlacionada com a redução da resistência insulínica, tendo esta influenciado a melhora da dislipidemia típica da síndrome metabólica. Por fim as modificações da hiperleptinemia ocorreram durante a redução de peso independente da mudança do grau de ação insulínica.

As implicações clínicas destes resultados em conjunto com dados de estudos prévios podem auxiliar na compreensão dos efeitos da resistência à insulina na obesidade mórbida e sua possível reversibilidade com a cirurgia bariátrica, especialmente em indivíduos com diabetes tipo 2.

5 - SUMMARY

Obesity is an insulin resistance state *par excellence*, and the metabolic co-morbidity is part of a multifaceted syndrome called the insulin resistance syndrome. The morbidity in severely obese subjects has increased dramatically. The impact of weight loss in the restoration of metabolic fitness has been detected in many clinical series of severely obese patients, but conservative methods in treating class III obesity have been unsuccessful in securing significant weight loss as well as its maintenance. Bariatric surgery is the most radical treatment for obesity, generally being recommended for class III obesity or class II with severe co-morbidity. Data on bariatric surgery have shown improvement in metabolic parameters and particularly in glycemic control in Type 2 diabetic patients. However, little data is available in regard to insulin resistance in severely obese patients. Moreover there are no studies correlating the metabolic improvement and changes in insulin sensibility after surgery.

As we were interested in studying the insulin sensitivity when morbidly obese patients loose massive amounts of weight, we assessed insulin resistance performing an insulin tolerance test (Kitt) and homeostasis model assessment (Homa) prospectively in a surgical series of patients while observing the correlation between amelioration in insulin resistance (Kitt) in parallel with improvement of the metabolic parameters (glucose homeostasis and lipid profile) and changes in leptin levels over a range of glucose tolerance from normal to diabetes.

The most relevant contribution of this study was to establish the relationship between improvement in metabolic condition with reduction in insulin resistance, especially reversion of diabetes and dyslipidemia. Furthermore, we could observe that body mass index was the main determinant of the circulating leptin concentration, not depending on insulin action variation.

In conclusion, bariatric surgery is an efficient method in restoring metabolic derangement associated with severe obesity, and the main determinant of this condition was the improvement in insulin sensibility.

6 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACKERMAN, N.B. - Observations on the improvement in carbohydrate metabolism in diabetic and other morbidly obese patients after jejunoileal bypass. **Surgery**. 1981; 152:581-586.
- AHRÉN, B.; LARSSON H.; WILHELMSSON C.; NASMAN B.; OLSSON T. - Regulation of circulating leptin in humans. **Endocrine**. 1997; 7:1-8.
- ALBERTI, K.G.M.M.; ZIMMET, P.Z. - Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. **Diabet Med**. 1988; 13:539-553.
- ALBRINK, M.J.; KRAUSS, R.M.; LINDGREN, F.T.; VON DER GROEBEM, J.; PAN, S.; WOOD, P.D. - Intercorrelations among plasma high density lipoprotein, obesity and triglycerides in a normal population. **Lipids**. 1980; 15: 668-676.
- ALFIERI, M.; POMERLEAU, J.; GRACE D.M. - A comparison of fat intake of normal weight, moderately obese and severely subjects. **Obes Surg**. 1997; 7:9-15.
- AMARAL, J.F.; THOMPSON, W.R.; CALDWELL, M.D.; MARIN, H.F.; RANDALL, H.T. - Prospective metabolic evaluation of 150 consecutive patients who underwent gastric exclusion. **Am J Surg**. 1984; 147:465-476.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Conference development on insulin resistance. - **Diabetes Care**. 1998; 21:310-314.
- ANDERSEN, T.; BACKER, O.G.; STOKHOLM, K.H.; QUADE, F. - Randomised trial of diet and gastroplasty compared with diet alone in morbid obesity. - **N Eng J Med**. 1984; 310:352-356.
- BARRY, R.E.; BARISH, J.; BRAY, G.A. - Intestinal adaptation after jejunoileal bypass in man. -**Am J Clin Nutr**. 1977; 30:32-42.
- BECK-NIELSEN, H.; PEDERSEN, A. - Insulin binding, insulin degradation and glucose metabolism in humans. **Diabetologia**. 1979; 17:77-84.
- BERGMAN, R.N.; IDER, Y.Z.; BOWDEN, C.R.; COBELLI, C. - Quantitative estimation of insulin sensitivity. **Am J Physiol**. 1979; 236: E667-E677.
- BERGMAN, R.N. - Lilly lecture. Toward physiological understanding of glucose tolerance. Minimal-model approach. **Diabetes**. 1989; 38:1512-1527.
- BIERMAN, E.L.; BAGDADE, J.P.; PORTE, D.JR. - Obesity and diabetes: the odd couple. **Am J Clin Nutr**. 1968; 21:1434-1437.

- BJORVELL, H.; RÖSSNER, S. - A ten year follow-up of weight change in severely obese subjects treated in a behavioral modification-like program. **Int J Obes.** 1990; 14:88.
- BO, O.; MODALSLI, O. - Gastric banding, a surgical method of treating morbid obesity: preliminary report. **Int J Obes.** 1983; 7:493-499.
- BOGARDUS, C.; LILLIOJA, S.; MOTT, D.; REAVEN, G.M.; KASHIWAGI, A.; FOLEY, J. - Relationship between obesity and maximal insulin stimulated glucose uptake in vivo and in vitro in Pima Indians. **J Clin Invest.** 1984; 73:800-805.
- BONADONNA, R.; GROOP, L.; KRAEMER, N.; FERRANINI, E.; DEL PRATO, S.; DEFRONZO, R.A. - Obesity and insulin resistance in humans: a dose response study. **Metabolism.** 1990; 39:452-459.
- BONORA, E.; MOGHETTI, P.; ZANCANARO, C.; CIGOLINI, M.; QUERENA, M.; CACCIATORI, V.; CORGNATI, A.; MUGGEO, M. - Estimates of in vivo insulin action in man: comparison of insulin tolerance tests with euglycemic and hyperglycemic glucose clamp studies. **J Clin Endocrinol Metab.** 1989; 68:374-378.
- BONORA, E.; KIECHL, S.; WILLEIT, J.; OBERHOLLENZER, F.; EGGER, G.; TARGHER, G.; ALBERICHE, M.; BONADONNA, R.C.; MUGGEO, M. - Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: The Bruneck Study. **Diabetes.** 1998; 47:1643-1649.
- BONORA, E.; TARGHER, G.; ALBERICHE, M.; BONADONNA, R.C.; SAGGIANI, F.; ZENERE, M.B.; MONAUNI, T.; MUGGEO, M. - Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity. **Diabetes Care.** 2000; 23: 57-63.
- BOSELLO, O.; ZAMBONI, M. - Visceral obesity and metabolic syndrome. **Obes Rev.** 2000; 1:47-56.
- BRAY, G.A. - Pathophysiology of obesity. **Am J Clin Nutr.** 1992; 55:488S-494S.
- BRAY, G.A. - From very-low energy diets to fasting and back. **Obes Res.** 1995; 3:207-209.
- BRAY, G.A.; YORK, D.A. - Leptin and clinical medicine: a new piece in the puzzle of obesity. **J Clin Endocrinol Metab.** 1997; 8:2771-2776.
- BROWN, A.S.; UPCHURCH, S.; ANDING, R.; WINTER, M.; RAMIREZ, G. - Promoting weight loss in type II diabetes. **Diabetes Care.** 1996; 19:613-624.
- BURSTEIN, R.; EPSTEIN, Y.; CHARUZI, I.; SUESSHOLZ, A.; KARNIELI, E.; SHAPIRO, Y. -Glucose utilisation in morbidly obese subjects before and after weight loss by gastric bypass operation. **Int J Obes.** 1995; 19(8):558-561.

- CAPELLA, R.F.; CAPELLA, J.F. - Vertical banded gastroplasty-gastric bypass: preliminary report. **Obes Surg.** 1991; 1:389-393.
- CARANTONI, M.; ABBASI, F.; AZHAR, S.; SCHAAF, P.; REAVEN, G.M. - Can changes in plasma insulin concentration explain the variability in leptin response to weight loss in obese women with normal glucose tolerance? **J Clin Endocrinol Metab.** 1999; 84:869-872.
- CARO, J.F.; SINHA, M.K.; KOLACZYNSKI, J.W.; ZHANG, Y.; CONSIDINE, R.V. - Leptin: the tale of an obesity gene. **Diabetes.** 1996; 45:1455-1462.
- CASTELLI, W.P. - The triglyceride issue: a view from Framingham. **Am Heart J.** 1986; 112: 432-437.
- CHAN, J.M.; RIMM, E.B.; COLDITZ, G.A.; STAMPFER, M.J.; WILLETT, W.C. - Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. **Diabetes Care.** 1994; 17: 961-969.
- CHARATAN, F. - Obesity surgery grows in popularity in the US. **BMJ.** 2000; 321:980.
- CHEN, C.C.; WANG, T.Y.; HSU, S.Y.; CHEN, R.H.; CHANG, C.T.; CHEN, S.J. - Is the short insulin tolerance test safe and reproducible? **Diabet Med.** 1998; 15(11): 924-927.
- CLINICAL GUIDELINES on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: executive summary. - **Am J Clin Nutr.** 1998; 68:899-917.
- COBELLI, C.; PACINI, G.; TOFFOLO, G.; SACCA, L. - Estimation of insulin sensitivity and glucose clearance from minimal model: new insights from labeled IVGTT. **Am J Physiol.** 1986; 250:E591-E598.
- COLDITZ, G.A.; WILLETT, W.C.; ROTNITZKY, P.H.; MANSON, B. - Weight gain as a risk factor for clinical diabetes in women. **Ann Inter Med.** 1995; 122: 481-486.
- CONSIDINI, R.V.; SINHA, M.K.; HEIMAN, M.L.; KRIACIUNAS, A.; STEPHENS, T.W.; NYCE, M.R.; OHANENESIAN, J.P.; MARCO, C.C.; MCKEE, L.J.; BAUER, T.L.; CARO, J.F. - Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans. **N Engl J Med.** 1996a; 334:92-95.
- CONSIDINE, R.V.; CONSIDINE, E.L.; WILLIAMS, C.J.; HYDE, T.M.; CARO, J.F. - The hypothalamic leptin receptor in humans: identification of incidental sequence polymorphisms and absence of the db/db mouse and fa/fa rat mutations. **Diabetes.** 1996b; 19:992-994.

- COUILLARD, C.; LAMARCHE, B.; MAURIEGE, P.; CANTIN, B.; DAGENAIS, GR; MOORGAN, S.; LUPIEN, P.J.; DESPRÈS, J.P. - Leptinemia is not a risk factor for ischemic heart disease in men. Prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. **Diabetes Care**. 1998; 21:782-786.
- COWAN JR G.S.M.; BUFFINGTON, C.K. - Significant changes in blood pressure, glucose, and lipids with gastric bypass surgery. **World J Surg**. 1998; 22:987-992.
- DAGOGO-JACK, S.; FANELLI, C.; PARAMORE, D.; BROTHERS, J.; LANDT, M. - Plasma leptin and insulin relationships in obese and nonobese humans. **Diabetes**. 1996; 45:695-698.
- DALTILLO, A.M.; KRIS-ETHERTON, P.M. - The effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. **Am J Clin Nutr**. 1992; 56: 320-328.
- DAVIS, S.N.; MONTI, L.; PIATTI, P.M.; MOLLER, N.G.L.; COPPACK, S.; MAY, M.; BROWN, M.D.; ORSKOV, H.; ALBERTI, K.G.M.M. - Estimates of insulin action in normal, obese and NIDDM man: comparison of insulin and glucose infusion test, CIGMA, minimal model and glucose clamp techniques. **Diabetes Res Clin Pract**. 1993; 23:1-18.
- DEFRONZO, R.A. - Glucose intolerance and aging: evidence for tissue insensitivity to insulin. **Diabetes**. 1979; 8:1095-1101.
- DEFRONZO, R.A.; TOBIN, J.D.; ANDRÉS, R. - Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. **Am J Physiol**. 1979; 236:E214-E223.
- DEFRONZO, R.A.; SIMONSON, D.; FERRANINI, E. - Hepatic and peripheral insulin resistance: a common feature of type 2 (non-insulin dependent) and type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. **Diabetologia**. 1982; 3:313-319.
- DEFRONZO, R.A., FERRANINI, E. - Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. **Diabetes Care**. 1991; 14: 173-194.
- DEFRONZO, R.A. - Lilly lecture. The triumvirate: beta cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. **Diabetes**. 1988; 37:667-687.
- DEFRONZO, R.A. - Pathogenesis of type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus. **Diabetologia**. 1992; 35:389-397.
- DEITEL, M.; SHIDU, P.S.; STONE, E. - Effect of vertical banded gastroplasty on diabetes in the morbidly obese. **Obes Surg**. 1991;1:113-114.

- DOLDI, S.B.; MICHELETTO, G.; LATTUADA, E.; ZAPPA, M.A.; BONA, D.; SONVICO, U. -Adjustable gastric banding: 5-year experience. **Obes Surg.** 2000; 10:171-173.
- DESPRÉS, J.P.; LAMARCHE, B.; MAURIEGE, P.; CANTIN, B.; DAGENAIS, G.R.; MOORJANI, S.; LUPIEN, P.J. - Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. **N Engl J Med.** 1996; 334:952-957.
- DITSCHUNEIT, H.H.; FLECHTNER-MORS, M.; ADLER, G. - Fibrinogen in obesity before and after weight reduction. **Obes Res.** 1995; 3:43-48.
- DRENNICK, E.J.; BALE, G.S.; SELTTER, F.; JOHNSON, D.G. - Excessive mortality and causes of death in morbidly obese men. **JAMA.** 1980; 243:443-445.
- DUNCAN, B.D.; SCHIMIDT, M.I.; CHAMBLESS, L.E.; FOLSOM, A.R.; CARPENTER, M.; HEISS, G. - Fibrinogen, other putative markers of inflammation, and weight gain in middle-age adults – The ARIC study. **Obes Res.** 2000; 8:279-286.
- EVERHART, J.E.; PETITT, D.J.; BENNETT, P.H.; KNOWLER, W.C. - Duration of obesity increases the incidence of NIDDM. **Diabetes.** 1992; 41: 235-240.
- FERRANINI, E.; HAFFNER, S.M.; MITCHELL, B.D.; STERN, M.P. - Hyperinsulinemia: the key feature of cardiovascular and metabolic syndrome. **Diabetologia.** 1991; 34:416-422.
- FERRANINI, E.; NATALI, A.; CAPALDO, B.; LEHTOVIRTA, M.; JACOB, S.; YKI-JÄRVINEN, H. - Insulin resistance, hyperinsulinemia, and blood pressure. **Hypertension.** 1997; 30: 1144-1149.
- FERRANINI, E.; NATALI, A.; BELL, P.; CAVALLO-PERIN, P.; LALIC, N.; MINGRONE, G. - Insulin resistance and hypersecretion in obesity. **J Clin Invest.** 1997; 100: 1166-1173.
- FONTBONNE, A.; TCHOBROUTSKY, G.; ESCHWEGE, E.; RICHARDS, J.; CLAUDE, J.; ROSSELIN, G. - Coronary heart disease mortality risk: plasma insulin level is a more sensitive marker than hypertension or abnormal glucose tolerance in overweight males. The Paris prospective study. **Int J Epidemiol.** 1988; 1:557-565.
- FOREYT, J.P. - What is the role of cognitive-behavior therapy in the patient management? **Obes Res.** 1998; 6:18-22.
- FORMIGUERA, X.; CUATRECASAS, G.; ANGULAR, G. - Long term evolution of plasma glucose, lipid profile following bariatric surgery: five year follow-up. **Int J Obes.** 1997; 21 (suppl): S67. (abstract).

- FORSELL, P.; HELLERS, G. - The Swedish Adjustable Gastric Banding (SAGB) for morbid obesity: 9 year experience and a 4-year follow-up of patients operated with a new adjustable band. **Obes Surg.** 1997; 7:345-351.
- FRIEDMAN, J.E.; DOHM, G.L.; LEGGETT-FRAZIER, N.; ELTON, C.W.; TAPSCOTT, E.B.; PORIES, W.P.; CARO, J.F. - Restoration of insulin responsiveness in skeletal muscle of morbidly obese patients after weight loss. **J Clin Invest.** 1992; 89:701-705.
- GARNER, D.M.; WOOLEY, S.C. - Confronting the failure of behavioral and dietary treatments of obesity. **Clin Psychol Rev.** 1991;11:729-735.
- GARRIDO, A.B. - Situações especiais: tratamento da obesidade mórbida. In: Halpern A. – **Obesidade** - São Paulo. Lemos Editorial, 1998. p.331-340.
- GARRISON, R.J.; WILSON, P.W.; CASTELLI, W.P.; FEINLEIB, M.; ANEL, W.B.; MCNAMARA, P.M. - Obesity and lipoprotein cholesterol in the Framingham Offspring study. **Metabolism.** 1980; 9: 1053-1061.
- GARROW, J.S. - Nonsurgical treatment of morbid obesity. **Gastroenterol Clin North Am.** 1987; 16:443-449.
- GASTROINTESTINAL SURGERY FOR SEVERE OBESITY: NIH Consensus Development Conference Statement. - **Am J Clin Nutr.** 1991; 55: 615S-619S.
- GELONEZE, B.; RODOVALHO-GELONEZE, S.; PARISI, C.; PÍCOLO, M.R.; REPETTO, E.M.; TAMBASCIA, M.A. - Standardization of insulin tolerance test (ITT) in Brazilian population. **Diab Res Clin Pract.** 2000a; 50 (suppl 1):S102 (abstract).
- GELONEZE B, PAREJA JC, REPETTO EM, RODOVALHO-GELONEZE S, MAGNA LA, TAMBASCIA MA. - Serum uric acid and insulin resistance in severe obesity after massive weight loss. **Int J Obes Relat Disord.** 2001b; 25 (suppl 2):S122 (abstract).
- GELONEZE, B.; PAREJA, J.C.; REPETTO, E.M.; RODOVALHO-GELONEZE, S.; MAGNA, L.A.; TAMBASCIA, M.A. - The relationship of white blood count and insulin resistance following weight loss. **Int J Obes Relat Disord.** 2001d; 25(suppl 2):S123 (abstract).
- GELONEZE, B.; PAREJA, J.C.; RODOVALHO-GELONEZE, S.; PÍCOLO, M.; COSTA, A.; REPETTO, E.M.; TAMBASCIA, M.A. - Hiperfibrinogenemia como marcador do estado trombogênico do obeso e sua possível reversibilidade. **Arq Bras Endocrinol Metabol.** 2000; 44 (supl 1):TL 01 (abstract).

- GELONEZE, B.; PAREJA, J.C.; PARISI, C.; FRANCO, D.; TAMBASCIA, M.A. - Acute reversion of glucose intolerance after bariatric surgery. **Diabetes**. 2000b; 49 (suppl 1):A358. (abstract).
- GELONEZE, B.; PAREJA, J.C.; REPETTO, E.M.; MAGNA, L.A.; TAMBASCIA, M.A. - The insulin tolerance test in severely obese patients undergoing bariatric surgery. **Obes Res**. 2001a; 9:763-9.
- GELONEZE, B.; PAREJA, J.C.; REPETTO, E.M.; MAGNA, L.A.; TAMBASCIA, M.A. - Serum leptin levels after bariatric surgery across a range of glucose tolerance from normal to diabetes. **Obes Surg**. 2001e; 11:693-8.
- GIMENO, S.G.; FERREIRA, S.R.; CARDOSO, M.A.; FRANCO, L.J.; IUNES, M. - Weight gain in adulthood and risk of developing tolerance disturbance: a study of a Japanese-Brazilian population. Japanese-Brazilian Diabetes Study. **J Epidemiol**. 2000; 10:103-110.
- GOLAY, A.; FELBER, J.P.; DUSMET, M.; GOMEZ, F.; CURCHOD, B.; JEQUIER, E. - Effect of weight loss on glucose disposal in obese and obese diabetic patients. **Int J Obes**. 1985; 9:181-190.
- GOLDSTEIN, D.J. - Beneficial health effects of modest weight loss. **Int J Obes Relat Metab Disord**. 1992; 16:397-415.
- GOMEZ, C.A. - Gastroplasty for morbid obesity. **Surg Clin North Am**. 1979; 59:1113-1120.
- GRACE, D.M. - Patient selection for obesity surgery. **Gastroenterol Clin North Am**. 1987; 16:399-413.
- GRIFFEN, W.O.JR.; YOUNG, V.L.; STEVENSON, C.C. - A prospective comparison of gastric and jejunoileal bypass procedures for morbid obesity. **Ann Surg**. 1977; 186:500-509.
- GRUNDY, S.M. - Multifactorial causation of obesity: implications for prevention. **Am J Clin Nutr**. 1998; 57(suppl):563S-572S.
- GRUNDY, S.M. - Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. **Am J Cardiol**. 1999; 83:25F-29F.
- HAFFNER, S.M.; D'AGOSTINO, R.JR.; MYKKANEN, L.; TRACY, R.; HOWARD, B.; REWERS, M.; SELBY, J.; SAVAGE, P.J.; SAAD, M.F. - Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes. Relationship to cardiovascular risk factors: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. **Diabetes Care**. 1999; 22(4):562-568.

- HALLE, M.; BERG, A.; GARWERS, U.; GRATHWOHL, D.; KNISEL, W.; KEUL, J. - Concurrent reductions of serum leptin and lipids during weight loss in obese men with type II diabetes. **Am J Physiol.** 1999; 277(2 Pt 1): E277-282.
- HALVERSON, J.D.; WISE, L.; WAZNA, M.F.; BALLINGER, W.F. - Jejunoileal bypass for morbid obesity. A critical appraisal. **Am J Med.** 1978; 64:461-475.
- HALVERSON, J.D.; KRAMER, J.; CAVE, A.; PERMUTT, A.; SANTIAGO, J. - Altered glucose tolerance, insulin response, and insulin sensitivity after massive weight reduction subsequent to gastric bypass. **Surgery.** 1982; 92:235-240.
- HARANO, Y.; OHGAKU, S.; HIDAKA, H.; HANEDA, K.; KIKKAWA, R.; SHIGETA, Y.; ABE, H. - Glucose, insulin and somatostatin infusion for the determination of insulin sensitivity. **J Clin Endocrinol Metab.** 1977; 45:1124-1127.
- HENRY, R.R.; SCHEAFFER, L.; OLEFSKY, J.M. - Glycemic effects of intensive caloric restriction and isocaloric refeeding in non-insulin-dependent diabetes mellitus. **J Clin Endocrinol Metab.** 1985; 61:917-925.
- HERBST, C.A.; HUGHES, T.A.; GWYNNE, J.T.; BUCKWALTER, J.A. - Gastric bariatric operation in insulin-treated adults. **Surgery.** 1984; 95:209-214.
- HOLLENBECK, C.B.; CHEN, N.; CHEN, Y-D.I.; REAVEN, G.M. - Relationship between the plasma insulin response to oral glucose and insulin-stimulated glucose utilization in normal subjects. **Diabetes.** 1984; 33:460-463.
- HOWARD, L.; MALONE, M.; MICHALEK, A.; CARTER, J.; ALGER, S.; VAN WOERT, J. -Gastric bypass and vertical banded gastroplasty- a prospective randomized comparison and 5-year follow-up. **Obes Surg.** 1995; 5:55-60.
- JACOBS, D.R. JR.; BURKE, GL.; LIU, K.; CUTTER, G.; HUGHES, G.; HULLEY, S.; SIDNEY, S. -Relationships of low-density lipoprotein cholesterol with age and other factors: a cross sectional analysis of the Cardia study. **Ann Clin Res.** 1988; 20: 32-38.
- JIMENEZ, J.; ZUNIGA-GUAJARDO, S.; ZINMAN, B.; ANGEL, A. - Effects of weight loss in massive obesity on insulin and C-peptide dynamics: sequential changes in insulin production, clearance, and sensitivity. **J Clin Endocrinol Metab.** 1987; 64:661-668.
- KAPLAN, N.M. - Insulin resistance syndromes X: two too many. **Am J Cardiol.** 1992; 69:1643-1644.
- JONES, K.B.JR. - Experience with the Roux-en-Y gastric bypass, and commentary on current trends. **Obes Surg.** 2000; 10:183-185.

- KELLEY, D.E. - Effects of weight loss on glucose homeostasis in NIDDM. **Diabetes Rev.** 1995; 3:366-377.
- KELLUM, J.M.; KUEMMERLE, J.F.; O'DORISIO, T.M.; RAYFORD, P.; MARTIN, D.; ENGLE, K.; WOLF, L.; SUGERMAN, H.J. - Gastrointestinal hormone response to meals before and after gastric bypass and vertical banded gastroplasty. **Ann Surg.** 1990; 211:763-770.
- KELLUM, J.M.; DEMARIA, E.J.; SUGERMAN, H.J. - The surgical treatment of morbid obesity. **Curr Probl Surg.** 1998; 35:791-858.
- KISSEBAH, A.H.; PEIRIS, A.N. - Biology of regional body fat distribution: relationship to non-insulin-dependent diabetes mellitus. **Diabetes Metab Rev.** 1989; 5:83-109.
- KNOWLER, W.C.; PETTITT, D.J.; SAVAGE, B.; BENNETT, P.H. - Diabetes incidence in Pima indians: contributions of obesity and parental diabetes. **Am J Epidemiol.** 1981; 113:144-156.
- KOLTERMAN, O.G.; INSEL, J.; SAEKOW, M.; OLEFSKY, J.M. - Mechanisms of insulin resistance in human obesity: evidence for receptor and postreceptor defects. **J Clin Invest.** 1980; 65:1272-1284.
- KOLANOVSKY, J. Surgical treatment for morbid obesity. - **Br Med Bull.** 1997; 53:433-444.
- KRAL, J.G. Morbid Obesity and health related risks. - **Ann Intern Med.** 1985; 103:1043-1046.
- KROTKIEWSKI, M.; SJÖSTRÖM, L.; BJÖRNTORP, P.; CARLGREM, G.; GARELLICK, G.; SMITH, U. - Adipose tissue cellularity in relation to prognosis for weight reduction. **Int J Obes.** 1977; 1:395-416.
- KROYER, J.M.; TALBERT, W.M.JR. - Morphologic liver changes in intestinal bypass patients. **Am J Surg.** 1980; 139:855-859.
- KUCZMARSKI, R.J.; CARROLL, M.D.; FLEGAL, K.M.; TROIANO, R.P. - Varying body mass index cutoff points to describe overweight prevalence among U.S. adults: NHANES III (1988 to 1994). **Obes Res.** 1997; 5:542-548.
- KURATA, M.; NARIKAWA, T.; WAKI, M.; KOHN, H.; MARUYAMA, T.; NAMBU, S. - Relationships between serum cholesterol and obesity: a field study on nutritional background of hypercholesterolemia. **Diabetes Res Clin Pract.** 1990; 10:S239-S245.

- KUZMAK, L. Stoma adjustable silicone gastric banding. - **Prob Gen Surg.** 1992; 9:298-317.
- LAAKSO, M.; SARLUND, H.; SALONEN, R.; SUHONEN, M.; PYORALA, K.; SALONEN, J.T.; KARHAPAA, P. - Asymptomatic atherosclerosis and insulin resistance. **Atherosclerosis Thromb.** 1991; 11:1068-1076.
- LEE, J.; SPARROW, D.; VOKONAS, P.S.; LANDSBERG, L.; WEISS, S.T. - Uric acid and coronary heart disease risk: evidence for a role of uric acid in the obesity-insulin resistance syndrome. The Normative Aging Study. **Am J Epidemiol.** 1995; 142:288-294.
- LEFÈBVRE, P.J.; SCHEEN, A.J. - Management of non-insulin-dependent diabetes mellitus. **Drugs.** 1992; 44 (suppl 3):29-38.
- LEFÈBVRE, P.J.; SCHEEN, A.J. - Improving the insulin action. **Clin Invest Med.** 1995; 18:340-347.
- LERÁRIO, A.C.; BOSCO, A.; ROCHA, M.; SANTOMAURO, A.T.; LUTHOLD, W.; GIANELLA, D.; WAJCHENBERG, B.L. - Risk factors in obese women with particular reference to visceral adipose fat component. **Diabetes Metab.** 1997; 23:68-74.
- LETIEXHE, M.R.; SCHEEN, A.J.; GERARD, P.L.; DESAIVE, C.; LEFÈBVRE, P.J. - Insulin secretion, clearance, and action before and after gastroplasty in severely obese subjects. **Int J Obes.** 1994; 18:295-300.
- LEYVA, F.; GODSLAND, I.F.; GHATEI, M.; PROUDLER, A.J.; ALDIS, S.; WALTON, C.; BLOOM, S.; STEVENSON, J.C. - Hyperleptinemia as a component of a metabolic syndrome of cardiovascular risk. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.** 1998; 18:923-933.
- LONG, S.D.; O'BRIEN, K.; MACDONALD, K.G.; LEGGETT-FRAZIER, N.; SWANSON, M.S.; PORIES, W.J.; CARO, J.F. - Weight loss severely obese subjects prevents the progression of impaired glucose tolerance to type 2 diabetes. **Diabetes Care.** 1994; 17: 372-375.
- LUZI, L.; BARRET, E.J.; GROOP, L.C.; FERRANINI, E.; DEFRONZO, R.A. - Metabolic effects of low dose insulin therapy in glucose metabolism in diabetic ketoacidosis. **Diabetes.** 1988; 37:1470-1477.
- MACLEAN, L.D.; RHODE, B.M.; SAMPALIS, J.; FORSE, R.A. - Results of the surgical treatment of obesity. **Am J Surg.** 1993; 165:155-162.

- MAFFEI, M.; HALAAS, J.; RAVUSSIN, E.; PRATLEY, R.E.; LEE, G.H.; ZHANG, Y.; FEI, H.; KIM, S.; LALLONE, R.; RANGANATHAN, S. - Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin ob RNA in obese and weight-reduced subjects. **Nat Med.** 1995; 1:1155-1161.
- MAGGIO, C.A.; PI-SUNYER, F.X. - The prevention and treatment of obesity. Application to type 2 diabetes. **Diabetes Care.** 1997; 20:1744-1766.
- MANSON, J.; COLDITZ, G.; STAMPFER, M.; WILLET, W.; ROSNER, B.; MONSON, R.; SPEIZER, F.; HENNEKENS, C. - A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. **N Engl J Med.** 1990; 322: 882-889.
- MARKOVIC, T.P.; JENKINS, A.B.; CAMPBELL, L.V.; FURLER, S.M.; KRAEGEN, E.W.; CHISHOLM, D.J. - The determinants of glycemic responses to diet restriction and weight loss in obesity and NIDDM. **Diabetes Care.** 1998; 21:687-694.
- MASON, E.E.; ITO, C. - Gastric bypass. **Ann Surg.** 1969; 170:329-339.
- MASON, E.E. - Vertical banded gastroplasty for obesity. **Arch Surg.** 1982; 117:701-706.
- MASON, E.E. - Ileal transposition and enteroglucagon/GLP-1 in obesity (and diabetic?) surgery. **Obes Surg.** 1999; 9:223-228.
- MATTHEWS, D.; HOSKER, J.P.; RUDENSKI, A.S.; NAYLOR, B.A.; TRECHER, D.F.; TURNER, R.C. - Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. **Diabetologia.** 1985; 28:412-419.
- MEIGS, J.B. - Insulin resistance syndrome? Syndrome X? Multiple metabolic syndrome? A syndrome at all? Factor analysis reveals patterns in the fabric of correlated metabolic risk factors. **Am J Epidemiol.** 2000; 15:908-911.
- MENNEN, L.I.; BALKAU, B.; CHARLES, M.A.; D'HOOR, A.; LE MAUFF, J.M. - Gender differences in the relation between fibrinogen, tissue-type plasminogen activator antigen and markers of insulin resistance: effects of smoking. D.E.S.I.R. Study Group. **Thromb Haemost.** 1999; 82(3):1106-1111.
- MINGRONI, G.; DEGAETANO, A.; GRECO, A.V.; CAPRISTO, E.; BENEDETTI, G.; CASTAGNETO, M.; GASBARRINI, G. - Reversibility of insulin resistance in obese diabetic patients: role of plasma lipids. **Diabetologia.** 1997; 40:599-605.
- MONOTOYE, H.J.; EPSTEIN, F.H.; KJELSBURG, M.O. - Relationship between serum cholesterol and body fatness: an epidemiological study. **Am J Clin Nutr.** 1966; 18: 397-406.

- MONTEIRO, C.A.; MONDINI, L.; SOUZA, A.L.M.; POPKIN, B.M. - The nutrition transition in Brazil. **Eur J Clin Nut.** 1995; 49: 105-113.
- MUN, E.C.; BLACKBURN, G.L.; MATTHEWS, J.B. - Current status of medical and surgical therapy for obesity. **Gastroenterology.** 2001; 10:669-681.
- MURR, M.M.; BALSIGER, B.M.; KENNEDY, F.P.; MAI, J.L.; SARR, M.G. - Malabsorptive procedures for severe obesity: comparison of pancreatobiliary bypass and very very long limb Roux-en-Y gastric bypass. **J Gastroenterol Surg.** 1999; 3:607-612.
- NANAS, S.; PAN, W.-H.; STARNLER, J.; SCHOENBERGER, J.A.; SCHEKELLE, R.B.- The role of relative weight in the positive association between age and serum cholesterol in men and women. **J Chron Dis.** 1987; 40: 887-892.
- NAASLUND, E.; BACKMAN, L.; HOLST, J.J.; THEODORSSON, E.; HELLSTROM, P.M. - Importance of small peptides for the improved glucose metabolism 20 years after jejunoileal bypass for obesity. **Obes Surg.** 1998; 8:253-260.
- NATIONAL TASK FORCE ON THE PREVENTION AND TREATMENT OF OBESITY.- Weight cycling. **JAMA.** 1994; 272(15):1196-1202.
- NIGHTINGALE, M.L.; SARR, M.G.; KELLY, K.A.; JENSEN, M.D.; ZINSMEISTER, A.R.; PALUMBO, P.J. - Prospective evaluation of vertical banded gastroplasty as the primary operation for morbid obesity. **Mayo Clin Proc.** 1991; 66:773-782.
- NIH CONSENSUS CONFERENCE: Health implications of obesity. - **Ann Intern Med.** 1985; 103:1073-1089.
- O'BRIEN, P.E.; BROWN, W.A.; SMITH, A.; MCMURRICK, P.J.; STEPHENS, M.- Prospective study of a laparoscopically placed, adjustable gastric band in the treatment of morbid obesity. **Br J Surg.** 1999; 86:113-118.
- OLEFSKY, J.M.; FARQUHAR, J.W.; REAVEN, G.M. - Relationship between fasting plasma insulin level and insulin-mediated glucose uptake in normal and diabetic subjects. **Diabetes.** 1973; 22:507-513.
- PACE, W.G.; MARTIN, E.W.JR.; TETIRICK, T.; FABRI, P.J.; CAREY, L.C. - Gastric partitioning for morbid obesity. **Ann Surg.** 1993; 165:155-162.
- PAYNE, J.H, D.; WIND, L.T. - Surgical treatment of obesity. **Am J Surg.** 1969; 118:141-147.

- PEREIRA, J.A.; LAZARIN, M.A.C.T.; CARVALHO, O.M.F.; PAREJA, J.C.; GELONEZE, B.; CHAIN, E.A.; MUSCELLI, E. - Avaliação da sensibilidade à insulina em pacientes obesos mórbidos através do clamp euglicêmico hiperinsulinêmico. **Arq Bras Endocrinol.** 1999; 43(supl 2): S60. (abstract).
- PEREIRA, J.A.; PAREJA, J.C.; PILLA, V.F.; LAZARIN, M.A.C.T.; ASTIARRAGA, B.D.; SILVA, C.A.; MUSCELLI, E. - Insulin secretion and insulin resistance in non diabetic morbidly obese patients: effect of weight loss. **Int J Obes Relat Disord.** 2001; 25(supl 2):S90. (abstract).
- PERRY, I.J.; WANNAMIATHEE, S.G.; WALKER, M.; THOMSON, A.G.; WHINCUP, P.H.; SHAPER, A.G. - Prospective study of risk factors for development of non-insulin dependent diabetes mellitus in middle aged British men. **Br Med J.** 1995; 310: 560-564.
- PI-SUNYER, F.X. - A review of long-term studies evaluating the efficacy of weight loss in ameliorating disorders associated with obesity. **Clin Ther.** 1996; 18:1006-1035.
- PI-SUNYER, F.X.; LAFERRÈRE, B.; ARONNE, L.J.; BRAY, G.A. - Obesity - A modern-day epidemic. **J Clin Endocrinol Metab.** 1999; 84:3-7.
- PI-SUNYER, F.X. - A review of long-term studies evaluating efficacy of weight loss in ameliorating disorders associated with obesity. **Clin Ther.** 1996; 18:1006-35.
- POLONSKY, K.S.; STURIS, J.; BELL, G.I. - Non-insulin-dependent diabetes mellitus – a genetically programmed failure of the beta cell to compensate for insulin resistance. **N Eng J Med.** 1996; 334(12):777-783.
- PORIES, W.J.; CARO, J.F.; FLICKINGER, E.G.; MEELHEIM, H.D.; SWANSON, M.S. - The control of diabetes mellitus (NIDDM) in the morbidly obese with the Greenville gastric bypass. **Ann Surg.** 1987; 206:316-23.
- PORIES, W.J.; SWANSON, M.S.; MACDONALD, K.G.; LONG, S.; MORRIS, P.; BARAKAT, H.; DERAMON, R.; ISRAEL, G.; DOLEZAL, J.; DOHM, L. - Who would have thought? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. **Ann Surg.** 1995; 222: 339-352.
- PYORALA, K. - Hyperinsulinemia as a predictor of cardiovascular disease: epidemiological evidence. **Diabetes Metab Rev.** 1991; 17:87-92.
- RATMANN, W.; FUNKHOUSER, E.; DYER, A.R.; ROSEMAN, J.M. - Relations of hyperuricemia with the various components of the insulin resistance syndrome in young black and white adults: the CARDIA study. Coronary Artery Risk Development in Young Adults. **Ann Epidemiol.** 1998; 8:250-261.

- REAVEN, G.M. - Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. **Diabetes**. 1988; 37: 1595-1607.
- REPETTO, E.M.; COTTA DE FARIA, E.; GELONEZE, B.; TAMBASCIA, M.A. - Fat load test detects lipid changes in normoglycemic obese subjects. **Int J Obes Relat Disord**. 2001a; 25 (suppl 2):S135 (abstract).
- REPETTO, E.M.; GELONEZE, B.; PAREJA, J.C.; TAMBASCIA, M.A. - Use of Sibutramine in superobese patients undergoing to bariatric surgery. **Int J Obes Relat Disord**. 2001b; 25 (suppl 2):S114 (abstract).
- RIBEIRO-FILHO, F.F.; FARIA, A.N.; KHOLMANN, O.JR.; AJZEN, S.; RIBEIRO, A.B.; ZANELLA, M.T.; FERREIRA, S.R. - Ultrasonography for the evaluation of visceral fat and cardiovascular risk. **Hypertension**. 2001; 38(3 Pt 2):713-717.
- RIZZA, R.A.; CRYER, P.E.; GERICH, J.E. - Role of glucagon, catecholamines, and growth hormone in human glucose counterregulation. Effects of somatostatin and combined alfa and beta adrenergic blockade on plasma glucose recovery and glucose flux rates after insulin-induced hypoglycemia. **J Clin Invest**. 1979; 64:62-71.
- RUIGE, J.B.; DEKKER, J.M.; BLUM, W.F., ET AL. - Leptin and variables of body adiposity, energy balance, and insulin resistance in a population-based study. The Hoorn Study. **Diabetes Care**. 1999; 22:1097-1104.
- SCHEEN, A.J. - Aggressive weight reduction treatment in the management of type 2 diabetes. **Diabète Métab**. 1998; 24:116-123.
- SHEN, S.W.; REAVEN, G.M.; FARQUHAR, J.W. - Comparison of impedance to insulin-mediated glucose uptake in normal subjects and in subjects with latent diabetes. **J Clin Invest**. 1970; 49:2151-2160.
- SCOPINARO, N.; GIANETTA, E.; ADAMI, G.F.; FRIEDMAN, D.; TRAVERSO, E.; MARINARI, G.M.; CUNEO, S.; VITALE, B.; BALLARI, F.; COLOMBINI, M.; BASCHIERI, G.; BACHI, V. - Biliopancreatic diversion for obesity at eighteen years. **Surgery**. 1996; 119:261-268.
- SIRINEK, K.R.; O'DORISIO, T.M.; HILL, D.; MCFEE, A.S. - Hyperinsulinism, glucose-dependent insulinotropic polypeptide, and the enteroinsular axis in morbidly obese patients before and after gastric bypass. **Surgery**. 1986; 100:781-787.
- SJÖSTROM, C.D.; PELTONEN, M.; WEDEL, H.; SJÖSTROM, L. - Differentiated long-term effects of intentional weight loss on diabetes and hypertension. **Hypertension**. 2000; 36:20-25.

- SJÖSTROM, L. - Morbidity of severely obese subjects. **Am J Clin Nut.** 1992a; 55: S508-S515.
- SJÖSTROM, L. - Mortality of severely obese subjects. **Am J Clin Nut.** 1992b; 55: S516-S523.
- SMITH, S.C.; GOODMAN, G.N.; EDWARDS, C.B. - Roux-en-Y gastric bypass: a 7-year retrospective review of 3855 patients. **Obes Surg.** 1995; 5:314-318.
- SMITH, S.C.; EDWARDS, C.B.; GOODMAN, G.N. - Changes in diabetic management after Roux-en-Y gastric bypass. **Obes Surg.** 1996; 6:345-348.
- STUNKARD, A.J.; WADDEN, T.A. - Psychological aspects of severe obesity. **Am J Clin Nutr.** 1992; 55:524S-532S.
- SUGERMAN, H.J.; LONDREY, G.L.; KELLUM, J.M.; WOLF, L.; LISKA, T.; ENGLE, K.M.; WOLF, L.; BIRKENHAUER, R.; STARKEY, J.V. Weight loss with vertical banded gastroplasty and Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity with selective versus random assignment. **Am J Surg.** 1989; 157:93-102.
- TAMBASCIA, M.A.; GELONEZE, B.; RODOVALHO-GELONEZE, S.; PAREJA, J.C.; FRANCO, D.M.; REPETTO, E.M. - Beta cell disfunction is the main factor to determine glucose intolerance in insulin resistant patients. **Diabetes Res Clin Pract.** 2000; 50(suppl 1):S100 (abstract).
- TORGERSON, J.S.; LISSNER, L.; LINDROOS, A.K.; KRUIJER, H.; SJÖSTROM, L. - VLCD plus dietary and behavioral support versus support alone in the treatment of severe obesity. A randomised two-year clinical trial. **Int J Obes Relat Metab Disord.** 1999; 23:190-197.
- TUOMILETHO, J.; ZIMMET, P.; WOLF, E.; TAYLOR, R.; RAM, P.; KING, H. - Plasma uric acid level and its association with diabetes mellitus and some biological parameters in a biracial population in Fiji. **Am J Epidemiol.** 1988; 127:321-336.
- UUSITUPA, M. - New aspects in the management of obesity: an operation and the impact of lipase inhibitors. **Curr Opin Lipidol.** 1999; 10:3-7.
- VAN GAAL, L.F.; ZHANG, A.; STEIJAERT, M.M.; LEEUW, M. - Human obesity: from lipids abnormalities to lipid oxidation. **Int J Obes.** 1995; 19:521-526.
- VAN ITALLIE, T.B. - Obesity: adverse effects on health and longevity. **Am J Clin Nutr.** 1979; 32:723-733.
- VAN ITALLIE, T.B. - Health implications of overweight and obesity in the United States. **Ann Intern Med.** 1985; 103:983-988.

- YALE, C.E.; WEILER, S.J. - Weight control after vertical banded gastroplasty. **Am J Surg.** 1991; 162:13-18.
- YALOW, R.S.; BERSON, S.A. - Immunoassay of endogenous plasma insulin in men. 1960. **Obes Res.** 1996; 4:583-600.
- YKI-JÄRVINEN, H.; KOIVISTO, V.A. - Natural course of insulin resistance in type 1 diabetes. **New Engl J Med.** 1986; 315:224-230.
- YUDKIN, J.S. - Abnormalities of coagulation and fibrinolysis in insulin resistance. Evidence of a common antecedent? **Diabetes Care.** 1999; 22(Suppl 3):C25-C30.
- WAJCHENBERG, B.L.; LERÁRIO, A.C. - The insulin receptor in circulating cells, with special reference to the red blood cells. Its characteristics in some disease states (obesity and diabetes mellitus). **Horm Metab Res.** 1988; 20:133-137.
- WAJCHENBERG, B.L. - Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relationship to the metabolic syndrome. **Endocr Rev.** 2000; 21(6):697-738.
- WADSTROM, C.; BACKMAN, L.; FORSBERG, A.M.; NILSSON, E.; HULTMAN, E.; EKMAN, M. - Body composition and muscle constituents during weight loss: studies in obese patients following gastroplasty. **Obes Surg.** 2000; 10:203-213.
- WESTLING, A.; BJURLING, K.; OHRVALL, M.; GUSTAVSSON, S. - Silicone-adjustable gastric banding: disappointing results. **Obes Surg.** 1998; 8:467-474.
- WING, R.R.; JEFFERY, R.W. - Outpatient treatments of obesity: A comparison of methodology and clinical results. **Int J Obes.** 1979; 3:261-279.
- WOLF, A.M.; BEISIEGEL, U.; KORTNER, B.; KUHLMANN, H.W. - Does gastric restriction surgery reduce the risks of metabolic diseases? **Obes Surg.** 1998; 8:9-13.
- ZHANG, Y.; PROENCA, R.; MAFFEI, M.; BARONE, M.; LEOPOLD, L.; FRIEDMAN, J.M. - Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. **Nature.** 1994; 372:427-432.
- ZIMMET, P.; FAAIUSO, S.; AINUU, J.; WHITEHOUSE, S.; MILNE, B.; DEBOER, W. - The prevalence of diabetes in the rural and urban Polynesian population of Western Samoa. **Diabetes.** 1981;30:45-51.

- REAVEN, G.M. - Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. **Diabetes**. 1988; 37: 1595-1607.
- REPETTO, E.M.; COTTA DE FARIA, E.; GELONEZE, B.; TAMBASCIA, M.A. - Fat load test detects lipid changes in normoglycemic obese subjects. **Int J Obes Relat Disord**. 2001a; 25 (suppl 2):S135 (abstract).
- REPETTO, E.M.; GELONEZE, B.; PAREJA, J.C.; TAMBASCIA, M.A. - Use of Sibutramine in superobese patients undergoing to bariatric surgery. **Int J Obes Relat Disord**. 2001b; 25 (suppl 2):S114 (abstract).
- RIBEIRO-FILHO, F.F.; FARIA, A.N.; KHOLMANN, O.JR.; AJZEN, S.; RIBEIRO, A.B.; ZANELLA, M.T.; FERREIRA, S.R. - Ultrasonography for the evaluation of visceral fat and cardiovascular risk. **Hypertension**. 2001; 38(3 Pt 2):713-717.
- RIZZA, R.A.; CRYER, P.E.; GERICH, J.E. - Role of glucagon, catecholamines, and growth hormone in human glucose counterregulation. Effects of somatostatin and combined alfa and beta adrenergic blockade on plasma glucose recovery and glucose flux rates after insulin-induced hypoglycemia. **J Clin Invest**. 1979; 64:62-71.
- RUIGE, J.B.; DEKKER, J.M.; BLUM, W.F. - Leptin and variables of body adiposity, energy balance, and insulin resistance in a population-based study. The Hoorn Study. **Diabetes Care**. 1999; 22:1097-1104.
- SCHEEN, A.J. - Aggressive weight reduction treatment in the management of type 2 diabetes. **Diabète Métab**. 1998; 24:116-123.
- SHEN, S.W.; REAVEN, G.M.; FARQUHAR, J.W. - Comparison of impedance to insulin-mediated glucose uptake in normal subjects and in subjects with latent diabetes. **J Clin Invest**. 1970; 49:2151-2160.
- SCOPINARO, N.; GIANETTA, E.; ADAMI, G.F.; FRIEDMAN, D.; TRAVERSO, E.; MARINARI, G.M.; CUNEO, S.; VITALE, B.; BALLARI, F.; COLOMBINI, M.; BASCHIERI, G.; BACHI, V. - Biliopancreatic diversion for obesity at eighteen years. **Surgery**. 1996; 119:261-268.
- SIRINEK, K.R.; O'DORISIO, T.M.; HILL, D.; MCFEE, A.S. - Hyperinsulinism, glucose-dependent insulinotropic polypeptide, and the enteroinsular axis in morbidly obese patients before and after gastric bypass. **Surgery**. 1986; 100:781-787.
- SJÖSTROM, C.D.; PELTONEN, M.; WEDEL, H.; SJÖSTROM, L. - Differentiated long-term effects of intentional weight loss on diabetes and hypertension. **Hypertension**. 2000; 36:20-25.