



ANA CAROLINA JUNQUEIRA VASQUES

**EFEITO DA DERIVAÇÃO BILIOPANCREÁTICA NA FUNÇÃO DA  
CÉLULA-BETA DE MULHERES OBESAS GRAU I E II  
PORTADORAS DE DIABETES *MELLITUS* TIPO 2**

**CAMPINAS  
2013**





**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS**

**FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS**

**ANA CAROLINA JUNQUEIRA VASQUES**

**EFEITO DA DERIVAÇÃO BILIOPANCREÁTICA NA FUNÇÃO DA  
CÉLULA-BETA DE MULHERES OBESAS GRAU I E II  
PORTADORAS DE DIABETES *MELLITUS* TIPO 2**

**Orientador: Prof. Dr. Bruno Geloneze Neto**

**Co-Orientador: Prof. Dr. José Carlos Pareja**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas para obtenção de título de Doutora em Clínica Médica, área de concentração Clínica Médica.

**ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA TESE  
DEFENDIDA PELA ALUNA ANA CAROLINA JUNQUEIRA  
VASQUES E ORIENTADA PELO PROF. DR. BRUNO GELONEZE  
NETO.**

Assinatura do Orientador

-----

**CAMPINAS  
2013**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR  
MARISTELLA SOARES DOS SANTOS – CRB8/8402  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
UNICAMP

V444e

Vasques, Ana Carolina Junqueira, 1983-  
Efeito da derivação biliopancreática na função da  
célula-beta de mulheres obesas grau I e II portadoras de  
diabetes *mellitus* tipo 2 / Ana Carolina Junqueira  
Vasques . -- Campinas, SP : [s.n.], 2013.

Orientador : Bruno Geloneze Neto.  
Coorientador : José Carlos Pareja.  
Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de  
Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Diabetes mellitus tipo 2. 2. Obesidade. 3. Desvio  
biliopancreático. 4. Células secretoras de insulina. 5.  
Resistência à insulina. I. Geloneze Neto, Bruno. II.  
Pareja, José Carlos, 1940-. III. Universidade Estadual  
de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV.  
Título.

Informações para Biblioteca Digital

**Título em inglês:** Effect of biliopancreatic diversion in the beta-cell function of grade I and II obese women with type 2 diabetes mellitus.

**Palavras-chave em inglês:**

Diabetes mellitus, Type 2

Obesity

Biliopancreatic diversion

Insulin-secreting cells

Insulin resistance

**Área de concentração:** Clínica Médica

**Titulação:** Doutora em Clínica Médica

**Banca examinadora:**

Bruno Geloneze Neto [Orientador]

Marcio Corrêa Mancini

Walmir Ferreira Coutinho

João Eduardo Nunes Salles

Daniéla Oliveira Magro

**Data da defesa:** 25-02-2013

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

# BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

ANA CAROLINA JUNQUEIRA VASQUES

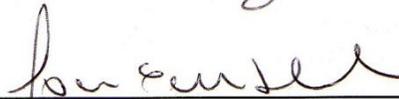
Orientador PROF. DR. BRUNO GELONEZE NETO

## MEMBROS:

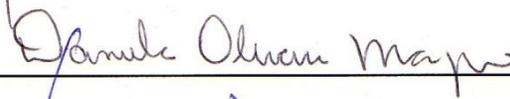
1. PROF. DR. BRUNO GELONEZE NETO



2. PROF. DR. JOÃO EDUARDO NUNES SALLES



3. PROFA. DRA. DANIELA OLIVEIRA MAGRO



4. PROF. DR. MÁRCIO CORRÊA MANCINI



5. PROF. DR. WALMIR FERREIRA COUTINHO



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

Data: 25 de fevereiro de 2013

**Dedicatória**

*Aos meus amados pais.*

*Aos meus mestres.*

*Aos amigos de jornada.*

## **AGRADECIMENTOS**

*Ao meu estimado orientador, Prof. Dr. Bruno Geloneze, a quem eu serei sempre grata por ampliar meus horizontes de uma forma imensurável, pelas oportunidades proporcionadas ao longo dos anos de doutorado, pela competência e por todo aprendizado e estímulo.*

*Ao estimado Prof. Dr. Jose Carlos Pareja a quem tenho profunda admiração, pela essencial participação na pesquisa, pelo exemplo profissional e de conduta, por todo apoio, incentivo e confiança ao longo dos anos.*

*Às queridas amigas endocrinologistas e colegas de pós-graduação Maria da Saúde Oliveira e Fernanda Satake Novaes pela grande amizade, pela parceria nos projetos de pesquisa, pela atenção incondicional aos pacientes e por todos os momentos compartilhados. Vocês realmente são parte deste doutorado!*

*À querida nutricionista Profa. Dra. Daniella Magro pela forma amável, aberta e atenciosa como fui recebida, pela oportunidade de estágio única e por todo o aprendizado.*

*Ao estimado endocrinologista Marcelo Lima pela parceria, pela prontidão em todos os momentos, e pelo carinho e cuidado com os nossos pacientes.*

*Ao Prof. Dr. José Roberto Matos Souza pela dedicação e parceria no cuidado da saúde cardiovascular dos pacientes.*

*Ao Prof. Dr. Ademar Yamanaka pelo bom humor e dedicação na coleta de dados dos testes de imagem.*

*À enfermeira Daniela Regiani pelo brilhantismo na execução de suas atividades, pela amizade e por toda a ajuda nos testes dinâmicos e na assistência aos pacientes.*

*Ao biólogo Antonio Calixto pelos momentos alegres compartilhados, e pelo fundamental cuidado no manejo das amostras biológicas.*

*À Profa. Dra. Walkíria Pimenta da UNESP - Botucatu, pela disponibilidade em compartilhar conosco seus conhecimentos e sua experiência sobre a técnica de clamp hiperglicêmico.*

*Ao grupo da Universidade de Pádova na Itália que tanto nos ajudou com a análise dos dados, integrado pelo Prof. Dr. Claudio Cobelli, Profa. Dra. Chiara Dalla Man e a doutoranda Francesca Piccinini.*

*Aos queridos pacientes que participaram do estudo pela confiança e colaboração.*

*Às queridas Cleliani Silva, Eleonora Comucci, Daniela Camilo, Brunna Sullara e Liane Rocha pela amizade, pelos momentos compartilhados, e por tornarem esta caminhada muito mais amena.*

*Aos funcionários do Gastrocentro Maria Cristina Pirra – supervisora financeira, e José Martins Neto - motorista pela gentileza e disponibilidade em nos ajudar frente às condições mais adversas durante a coleta de dados.*

*Aos meus amigos de longa data.*

*Por último, manifesto meu profundo reconhecimento à minha família pelo apoio incondicional ao longo destes anos. Em especial aos meus pais, por tudo que eu sou.*

## **AGRADECIMENTOS**

*À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP, financiadora do projeto de pesquisa (auxílio pesquisa processo n. 2008/09451-7) e da bolsa de doutorado (processo n. 2008/07312-0).*

***"A mente que se abre a uma nova idéia, jamais voltará ao seu tamanho original".***

*Oliver Wendell Holmes*

## RESUMO

**Objetivo:** avaliar o efeito da cirurgia de derivação biliopancreática (DBP) na função da célula-beta de mulheres obesas grau I e II portadoras de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), utilizando estímulos com glicose oral e intravenosa. **Material e métodos:** foram avaliadas 68 mulheres na menacme que compuseram três grupos: Controle magro - CMagro (n = 19, IMC =  $23,0 \pm 2,2$  kg/m<sup>2</sup>), Controle obeso - CObeso: 18 mulheres obesas (IMC =  $35,0 \pm 4,8$  kg/m<sup>2</sup>), ambos normotolerante à glicose; e Obeso com DM2 - ObesoDM2 (n = 31; IMC:  $36,3 \pm 3,7$  kg/m<sup>2</sup>). No grupo ObesoDM2, 64% das mulheres foram submetidas à cirurgia de DBP (n = 20, IMC:  $36,5 \pm 3,7$  kg/m<sup>2</sup>). Os 68 pacientes passaram por todas as avaliações uma única vez. Os pacientes submetidos à DBP foram reavaliados um mês após a cirurgia. A avaliação da célula-beta foi realizada por testes dinâmicos com estímulo oral (teste de tolerância à glicose oral) e intravenoso (*clamp* hiperglicêmico). Foram dosados glicose, insulina e peptídeo-C plasmáticos. A aplicação das técnicas de modelagem matemática aos dados possibilitou avaliar as secreções de insulina basal, dinâmica e estática (estímulo oral); a primeira e a segunda fase de secreção de insulina (estímulo intravenoso); a secreção de insulina total; a sensibilidade à insulina (SI), a extração hepática de insulina (EH) e o *tempo de atraso* ou tempo de atraso para a célula-beta recrutar novos grânulos de insulina para compor o reservatório de grânulos prontamente liberáveis em resposta a determinada glicemia. **Resultados:** após a DBP houve melhora substancial na SI no TTOG e no teste de *clamp*, com o grupo cirúrgico alcançando níveis semelhantes aos do grupo CMagro e mais elevados que do grupo CObeso (p < 0,05). A EH de insulina apresentou aumento significativo após a DBP, com o grupo cirúrgico mantendo-se semelhante ao CMagro e com níveis aumentados em relação ao CObeso (p < 0,05). A secreção de insulina basal do grupo

cirúrgico alcançou níveis de normalidade, assemelhando-se ao CMagro. Houve melhora da função da célula-beta estimulada ( $p < 0,05$ ), independente da via de acesso utilizada para estimular a célula-beta com glicose (oral e intravenosa). O *tempo de atraso* não apresentou modificação após a DBP. **Conclusão:** Ocorreram diversas adaptações fisiológicas positivas após a DBP. Estas adaptações estão relacionadas à restauração na SI, à melhora na EH de insulina e à melhora nas diversas etapas do processo de síntese e secreção de insulina, explicando a melhora aguda no nível de tolerância à glicose e no controle glicêmico desses indivíduos. A não melhora no *tempo de atraso* evidencia as características do DM2 como doença crônica, progressiva e irreversível, uma vez que o tratamento cirúrgico contribui para a remissão e não resolução da doença. A compreensão dos mecanismos de mudança no metabolismo após a DBP ajudará a definir o papel do intestino na fisiopatologia do DM2, contribuindo para o desenvolvimento de novas abordagens clínicas e cirúrgicas para o tratamento da doença.

## ABSTRACT

**Objective:** to assess the effect of biliopancreatic diversion surgery (BPD) in beta-cell function of obese grade I and II women with type 2 diabetes mellitus (T2DM), using an oral and an intravenous stimuli with glucose. **Research Design and Methods:** sixty eight premenopausal women were assessed and divided into three groups: lean control - LeanC (n = 19; BMI:  $23.0 \pm 2.2$  kg/m<sup>2</sup>), obese control - ObeseC (n = 18; BMI:  $35.0 \pm 4.8$ kg/m<sup>2</sup>), both with normal glucose tolerance; and obese with type 2 diabetes - ObeseT2DM (n = 31; BMI:  $36.3 \pm 3.7$  kg/m<sup>2</sup>). In ObeseDM2 group, 64% of women underwent BPD (n = 20, BMI:  $36.5 \pm 3.7$  kg/m<sup>2</sup>). The 68 volunteers underwent all assessments once. The volunteers those underwent BPD were reassessed one month after surgery. The assessment of beta-cell function was performed by dynamic tests with an oral (oral glucose tolerance test) and an intravenous stimulation test (hyperglycemic clamp). Serum glucose, insulin and C-peptide were determined. The application of mathematical modeling techniques to data allowed to evaluate basal, dynamic and static (oral stimulus) insulin secretion; the first and second phase of insulin secretion (intravenous stimulus); the total insulin secretion; the insulin sensitivity (IS); the hepatic extraction of insulin (EH) and the delay time for the beta-cell to recruit new insulin granules to form the pool of readily releasable granules in response to a given plasma glucose. **Results:** after BPD, there was a dramatic improvement on IS during the OGTT and during the clamp test, with the surgical group reaching normalized levels compared to those observed in LeanC group and higher levels than ObeseC group (p < 0.05). The EH of insulin showed significant improvement after BPD, with the surgical group reaching similar levels to LeanC and with increased levels in comparison to ObeseC (p < 0.05). The basal insulin secretion achieved normalized levels, with the surgical group resembling the LeanC group. There was improvement in stimulated beta-cell function (p <

0.05), independent of the route of glucose administration (oral and intravenous). The delay time presented no improvement after BPD. **Conclusion:** several positive physiological adaptations occurred after BPD surgery. These adaptations are related to restoration of the IS, improvement in EH of insulin and normalization in beta-cell function at the various stages of the synthesis secretion process of insulin, explaining the improvement on glucose tolerance and on the glycemic control. The lack of improvement on the delay time highlights the characteristics of T2DM as a chronic, progressive and irreversible disease, once the surgical treatment contributes to the remission and not for the resolution of the disease. Understanding the mechanisms of the change in metabolism after BPD should help define the role of the gut in the physiopathology of T2DM, and help to develop new clinical and surgical approaches to treat the disease.

## LISTA DE ABREVIATURAS

AUC - do inglês *area under the curve*. Em português: área sob a curva

ADP – adenosina difosfato

ATP – adenosina trifosfato

CCI - coeficiente de correlação intra-classe

CV - coeficientes de variação

CMagro - Controle magro

CObeso - Controle obeso

DAS - diâmetro abdominal sagital

DBP - derivação biliarpancreática

DI - *disposition index*

DI<sub>b</sub> - *disposition index basal*

DI<sub>d</sub> - *disposition index dinâmico*

DI<sub>e</sub> ou DI<sub>s</sub> - *disposition index* estático ou do inglês *disposition index static*

DI<sub>oral</sub> - *disposition index* total obtido do teste de tolerância à glicose oral

DI<sub>clamp</sub> - *disposition index* total obtido do teste de clamp hiperglicêmico

DM2 - diabetes *mellitus* tipo 2

DP - desvio padrão

EH - extração hepática

GIP - polipeptídeo insulínico dependente

GLP -1 - peptídeo semelhante ao glucagon 1

GLUT-1 – transportador de glicose tipo 1

HbA<sub>1c</sub> - hemoglobina glicada

HOMA - IR do inglês *homeostatic model assessment -insulin resistance*. Em português: modelo de avaliação da homeostase - resistência à insulina

IC - intervalo de confiança

ISI - índice de sensibilidade à insulina

ISI<sub>mm</sub> - índice de sensibilidade à insulina ajustado para a quantidade de massa magra

IVGTT - teste de tolerância à glicose intravenosa

IMC - índice de massa corpórea

NASH - do inglês *nonalcoholic steatohepatitis*. Em português: esteato-hepatite não alcoólica

ObesoDM2 - obeso portador de DM2

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

OMS - Organização Mundial de Saúde

PAS - pressão arterial sistólica

PAD - pressão arterial diastólica

PCR- us - proteína C reativa ultra-sensível

PEP - perda do excesso de peso

Rm - resistência da membrana

PKA - proteína quinase A

QUICKI - do inglês *quantitative insulin check index*

RI - resistência à insulina

SI - sensibilidade à insulina

TAS - tecido adiposo subcutâneo

TAV - tecido adiposo visceral

TDG - tolerância diminuída à glicose

TIG - taxa de infusão de glicose

TNG - tolerância normal à glicose

TTOG - teste de tolerância à glicose oral

VIGITEL - Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito

Telefônico

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características dos principais testes utilizados para avaliar a função da célula-beta. ....	41
Tabela 2 - Estudos que avaliaram o efeito da cirurgia de derivação biliopancreática na sensibilidade à insulina e função da célula-beta.....	53
Tabela 3 - Confiabilidade intra-observador dos testes de imagem realizados .....	64
Tabela 4 - Índices de sensibilidade à insulina, secreção de insulina e função de célula-beta extraídos do jejum, do teste de tolerância à glicose oral e do teste de clamp hiperglicêmico. ....	68
Tabela 5 - Características demográficas, clínicas, antropométricas e composição corporal dos grupos controle magro, controle obeso e obeso portador de diabetes tipo 2 antes da cirurgia. ....	74
Tabela 6 - Características antropométricas, de composição corporal e metabólicas do grupo obeso portador de diabetes tipo 2, antes e após a cirurgia.....	76
Tabela 7 - Comparação da sensibilidade à insulina avaliada pelos teste de tolerância à glicose oral e teste de <i>clamp</i> hiperglicêmico entre os grupos controle magro, controle obeso, e obeso com diabetes tipo 2 nas avaliações pré e um mês após cirurgia.....	78
Tabela 8 - Comparação da extração hepática de insulina basal e estimulada durante o teste de tolerância à glicose oral entre os grupos controle magro, controle obeso, e obeso com diabetes tipo 2 nas avaliações pré e um mês após cirurgia.....	81
Tabela 9 - Comparação da responsividade da célula-beta à glicose no estado basal e seu respectivo <i>disposition index</i> entre os grupos controle magro, controle obeso, e obeso com diabetes tipo 2 nas avaliações pré e um mês após a cirurgia. ....	87
Tabela 10 - Responsividade da célula-beta à glicose e seus respectivos <i>disposition index</i> obtidos no ttog e no <i>clamp</i> hiperglicêmico nos grupos controle magro, controle obeso e obeso dm2, considerando-se as avaliações pré e um mês após dbp .....	90
Tabela 11 - Comparação do tempo de atraso de resposta da célula-beta ao estímulo com glicose oral e intravenosa entre os grupos controle magro, controle obeso, e obeso com diabetes tipo 2 nas avaliações pré e um mês após a cirurgia. ....	96
Tabela 12 - Características clínicas, antropométricas, de composição corporal e metabólicas dos grupos controle magro, controle obeso e obeso portador de diabetes tipo 2 antes da intervenção cirúrgica.....	116

Tabela 13 - Características clínicas, antropométricas, de composição corporal e metabólicas do grupo obeso portador de diabetes tipo 2 antes e após a cirurgia. ....	117
--	-----

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Mecanismos de secreção de insulina pela célula-beta humana dependentes de glicose... 29	
Figura 2 - Ilustração da operação matemática de deconvolução para determinação da taxa de secreção de insulina.....	34
Figura 3 - Modelos matemáticos mínimos de peptídeo-C e estimativa da responsividade da célula-beta ao estímulo com glicose intravenosa (A) e oral (B). ....	36
Figura 4 - Relação hiperbólica entre sensibilidade à insulina e secreção de insulina. ....	38
Figura 5 - Mecanismo para o desenvolvimento do diabetes mellitus tipo 2. ....	43
Figura 6 - Procedimentos convencionais em cirurgia bariátrica. ....	46
Figura 7 - Estudos com <i>clamp</i> euglicêmico-hiperinsulinêmico que avaliaram o efeito de diferentes técnicas cirúrgicas na sensibilidade à insulina de indivíduos obesos grau III.....	50
Figura 8 - Caliper abdominal utilizado para aferição do diâmetro abdominal sagital. ....	60
Figura 9 - Ilustração do teste de bioimpedância tetrapolar. ....	61
Figura 10 - Referências anatômicas utilizadas para as medidas ultrasonográficas da gordura intra-abdominal.....	62
Figura 11 - Localização anatômica das gorduras epicárdica e pericárdica. ....	63
Figura 12 - Comparação da sensibilidade à insulina do teste de tolerância à glicose oral e do teste de <i>clamp</i> hiperglicêmico entre os grupos controle magro, controle obeso, e obeso com diabetes tipo 2 nas avaliações pré e um mês após a cirurgia.....	79
Figura 13 - Sensibilidade à insulina dos pacientes obesos portadores de DM2 no jejum (A), teste de tolerância à glicose oral (B) e <i>clamp</i> hiperglicêmico (C), antes e após a cirurgia. ....	80
Figura 14 - Comparação da extração hepática de insulina durante o teste de tolerância à glicose oral entre os grupos controle magro, controle obeso, e obeso com diabetes tipo 2 nas avaliações pré e um mês após cirurgia.....	82
Figura 15 - Extração hepática (HE) de insulina dos pacientes obesos portadores de diabetes tipo 2 nas avaliações pré e um mês após cirurgia no estado de jejum e durante o teste de tolerância à glicose oral. ....	82

Figura 16 - Áreas abaixo da curva de glicose (A), insulina (B) e peptídeo-C (C) plasmáticos durante o TTOG nos grupos controle magro, controle obeso e obeso DM2 no pré e no pós-operatório. ....	84
Figura 17 - Glicemia, insulinemia e peptídeo-C plasmático no <i>clamp</i> hiperglicêmico nos grupos controle magro, controle obeso e obeso portador de diabetes tipo 2 antes e após a cirurgia. ...	85
Figura 18 - Secreção de insulina nos pacientes obesos portadores de diabetes tipo 2 nas avaliações pré e um mês após cirurgia avaliada por índices empíricos obtidos do teste de tolerância à glicose oral. ....	86
Figura 19 - Responsividade ( $\Phi$ ) da célula-beta à glicose e <i>disposition index</i> (DI) basais dos pacientes obesos portadores de diabetes tipo 2 nas avaliações pré e um mês após a cirurgia...	88
Figura 20 - Comparação dos <i>disposition indexes</i> (DI) dinâmico (A), estático (B) e total (C) no teste de tolerância à glicose oral entre os grupos controle magro, controle obeso, e obeso com diabetes tipo 2 antes e após a cirurgia. ....	91
Figura 21 - Comparação dos <i>disposition indexes</i> (DI) dinâmico (A), estático (B) e total (C) no teste de <i>clamp</i> hiperglicêmico entre os grupos controle magro, controle obeso, e obeso com diabetes tipo 2 antes e após a cirurgia. ....	92
Figura 22 - Responsividade ( $\Phi$ ) da célula-beta à glicose e <i>disposition indexes</i> (DI) dinâmicos (A), estáticos (B) e totais (C) dos pacientes obesos portadores de diabetes tipo 2 no teste de tolerância à glicose oral antes e após a cirurgia. ....	93
Figura 23 - Responsividade ( $\Phi$ ) da célula-beta à glicose e <i>disposition indexes</i> (DI) dinâmicos (A), estáticos (B) e totais (C) dos pacientes obesos portadores de diabetes tipo 2 avaliados no teste de <i>clamp</i> hiperglicêmico antes e após a cirurgia. ....	94
Figura 24 - Relação entre sensibilidade à insulina ( $S_I$ ) e responsividade ( $\Phi$ ) total da célula-beta à glicose nos grupos controle magro, controle obeso e obeso portador de diabetes tipo 2 antes e após a cirurgia. ....	95

## SUMÁRIO

1. Introdução .....	23
1.1 Panorama epidemiológico da obesidade e do diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.....	23
1.2 O pâncreas.....	25
1.3 Fisiologia da célula-beta.....	26
1.4 Considerações metodológicas sobre a avaliação da função da célula-beta em humanos.....	32
1.5 Métodos de avaliação da função da célula-beta em humanos .....	38
1.5.1 Estado de jejum.....	38
1.5.2 Testes dinâmicos com estímulo oral ou intravenoso.....	39
1.6 Fisiopatologia do diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 .....	42
1.7 Tratamento do diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 com foco na cirurgia bariátrica .....	44
1.7.1 Efeitos da derivação biliopancreática na remissão do diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 .....	48
2. Objetivos .....	55
3. Material e métodos.....	56
3.1 Delineamento do estudo e casuística.....	56
3.2 Aspectos éticos.....	58
3.3 Dados clínicos .....	59
3.4 Avaliação antropométrica .....	59
3.5 Avaliação da composição corporal .....	60
3.6 Testes de imagem.....	61
3.6.1 Avaliação da gordura intra-abdominal .....	61
3.6.2 Avaliação das gorduras epicárdica e pericárdica.....	62
3.6.3 Avaliação da espessura da camada íntima média carotídea .....	63
3.6.4 Medida da confiabilidade dos testes de imagem .....	64
3.7 Testes dinâmicos .....	65
3.7.1 Teste de tolerância à glicose oral – TTOG.....	65
3.7.2 Teste de <i>clamp</i> hiperglicêmico.....	65
3.7.3 Índices de sensibilidade à insulina, função da célula-beta, extração hepática de insulina e tempo de atraso.....	66
3.8 Cirurgia de derivação biliopancreática (DBP) .....	70
3.9 Ensaios biológicos.....	70
3.10 Análise estatística.....	71

4. Resultados .....	73
4.1 Características demográficas, antropométricas, de composição corporal e metabólicas dos grupos estudados no pré-operatório .....	73
4.3 Efeito agudo da DBP na sensibilidade à insulina, na extração hepática de insulina, na função de célula-beta e no tempo de atraso .....	77
4.3.1 Sensibilidade à insulina (SI).....	77
4.3.2 Extração hepática de insulina (EH).....	81
4.3.3 Função da célula-beta.....	83
4.3.4 Tempo de atraso .....	96
5. Discussão.....	97
6. Conclusão.....	103
7. Referências .....	104
8. Anexos.....	114
8.1 Carta de aprovação do presente projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP .....	114
8.2 Resultados adicionais .....	116

## 1. Introdução

### 1.1 Panorama epidemiológico da obesidade e do diabetes *mellitus* tipo 2

A obesidade caracteriza-se pelo acúmulo excessivo de gordura corporal. Embora o conteúdo de gordura corporal seja influenciado pela genética e por fatores perinatais, o aumento global de obesidade se deve ao desequilíbrio entre a quantidade de macronutrientes consumidos e despendidos (1). O índice de massa corporal (IMC) é a ferramenta mais utilizada como medida do estado nutricional e permite a avaliação da presença de obesidade. A Organização Mundial da Saúde (OMS) define como obesidade valores de IMC igual ou superiores a  $30 \text{ kg/m}^2$  para adultos e idosos (2).

Estimativas da OMS apontam a obesidade como o quinto principal fator de risco de morte em todo o mundo. Pelo menos 2,8 milhões de adultos morrem a cada ano em decorrência da obesidade (2). No passado, a obesidade era considerada um problema exclusivo dos países de alta renda. Contudo, desde 1980 a obesidade encontra-se em franca ascensão nos países de média e baixa renda. (3). No Brasil, os dados da pesquisa de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL) do ano de 2011 apontam para uma prevalência de excesso de peso de 48,5 % (IC 95%: 45,5 - 50,5) e de obesidade de 14,5% (IC 95%: 12,9 - 16,1) na população adulta com idade igual ou superior a 20 anos (4).

A obesidade é fator de risco para diversas comorbidades, tais como: diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), dislipidemias, hipertensão arterial, doenças cardiovasculares, apneia do sono e alguns tipos de câncer, levando ao aumento da morbimortalidade nos indivíduos obesos. A complexa etiopatogenia relacionando a obesidade com as demais doenças citadas

anteriormente envolve mecanismos que vão desde o aumento da resistência à insulina até a produção de fatores circulantes pró-inflamatórios e pró-oxidantes pelos adipócitos.

Segundo a OMS, cerca de 44% dos casos de DM2 são atribuíveis à obesidade (2). Em um estudo prospectivo realizado com 51.529 homens de 40-75 anos, para aqueles com  $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$ , o risco relativo para o desenvolvimento de DM2 foi de 42 (IC 95%: 22 - 81) comparados aos homens com  $IMC < 23 \text{ kg/m}^2$  (5). O mesmo também é observado para as mulheres. No *Nurses Health Study* foi demonstrado um risco relativo de 11,2 para DM2 em mulheres acima do percentil 90 de IMC (6). O sobrepeso e a obesidade são os preditores mais importantes de DM2, e o efeito da obesidade no risco de desenvolvimento de DM2 é mais acentuado em adultos mais jovens (7). No *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) - Potsdam Study*, o ganho de peso em adultos jovens (25 - 40 anos) esteve associado a maior risco e início precoce de DM2 que em adultos com idade superior a 40 anos (8).

Com o aumento da prevalência de obesidade, com o envelhecimento da população e com mudanças no estilo de vida geradas pela urbanização, a prevalência de DM2 tem se elevado vertiginosamente em todo o mundo, gerando impactos negativos na qualidade de vida da população e sobrecarga relevante ao sistema público de saúde (9).

Nas últimas três décadas, o número de pessoas com DM2 em todo o mundo mais que duplicou (10). Em 2010, cerca de 285 milhões de pessoas eram portadoras de diabetes *mellitus*, das quais 90% possuíam DM2. Em 2030, o número de pessoas com DM2 deverá subir para 439 milhões, o que representa 7,7% da população adulta total do mundo com idade entre 20-79 anos (11). A previsão é que haja ainda um aumento mais acentuado da prevalência de DM2 nos países em desenvolvimento que nos países desenvolvidos (69%

*versus* 20%) (11). Como fator agravante, estima-se que a proporção de diabetes não diagnosticada em diversos países esteja entre 30% e 60%. No Brasil, segundo os dados da VIGITEL de 2011, cerca de 5,6% das pessoas entrevistadas se auto-referiram como portadoras de diabetes. Embora o aumento de casos tenha sido mais acentuado no sexo masculino, passando de 4,4%, em 2006, para 5,2% em 2011; as mulheres lideram o número de casos, com 6% do total das entrevistadas. Além disso, a ocorrência é maior em pessoas com baixa escolaridade e em idades mais avançadas (4). No entanto, dados auto-referidos podem levar a uma subestimação significativa das reais prevalências. No ano de 2012, a Sociedade Brasileira de Diabetes publicou o número total de portadores de diabetes no Brasil estimado em 12.054.827 indivíduos.

Em nível populacional, esforços contínuos são essenciais para prevenir o aparecimento da obesidade e do DM2. Simultaneamente, o tratamento eficaz para o DM2 deve estar disponível para as pessoas que já desenvolveram a doença (12).

## **1.2 O pâncreas**

O pâncreas é constituído basicamente de células endócrinas, exócrinas e ductais que, juntamente com o suprimento sanguíneo, se coordenam para regular o equilíbrio nutricional. A função exócrina do pâncreas é executada pelas células acinares que secretam enzimas digestivas e outros componentes não enzimáticos no duodeno. A função endócrina é executada pelas ilhotas de Langerhans, que são agrupamentos de células, compactos e esféricos, que se espalham por todo o tecido exócrino mais abundante. Elas consistem em quatro tipos diferentes de células que secretam hormônios na corrente sanguínea, cuja função é controlar a homeostase glicêmica. São elas: células  $\alpha$  produtoras de glucagon,

células-beta produtoras de insulina, células  $\delta$  produtoras de somatostatina e células PP produtoras de polipeptídeos pancreáticos (13; 14).

O pâncreas humano contém aproximadamente um milhão de ilhotas pancreáticas. Nas ilhotas, as células-beta constituem aproximadamente 50% da massa, as células  $\alpha$  aproximadamente 35 - 40%, as células  $\delta$  aproximadamente 10 - 15% e as células PP até 1% (13; 14). As ilhotas recebem suprimento sanguíneo de um rico sistema vascular via artérias mesentéricas superior e esplênica e o efluxo sanguíneo é direcionado para a veia porta. Embora as ilhotas correspondam a 1-2% do pâncreas, elas recebem cerca de 10% do suprimento sanguíneo pancreático (15).

A massa de ilhotas dentro do pâncreas é dinâmica e se altera com o crescimento e desenvolvimento, bem como com os desafios funcionais. Assim, ao longo de uma vida inteira poderão ocorrer mudanças compensatórias na função e na massa das células-beta para atender à demanda e manter a euglicemia. A compensação funcional pode resultar de alterações no limiar de resposta das células-beta ao estímulo com glicose. Adicionalmente, a massa de células-beta é dinâmica, com aumentos e reduções, para compensar alterações na demanda, tais como a gravidez, a obesidade ou a resistência à insulina. O controle reprodutivo, a neogênese, a apoptose e o tamanho das células (hipertrofia *versus* atrofia) podem contribuir com essas variações na massa (16; 17).

### **1.3 Fisiologia da célula-beta**

A célula-beta pancreática é, possivelmente, a mais complexa das células endócrinas. Embora diversos hormônios impeçam reduções bruscas na glicemia estimulando a glicogenólise e a gliconeogênese, a secreção de insulina é o único meio eficiente pelo qual

o organismo pode reduzir a concentração de glicose no sangue. A célula-beta secreta insulina para suprir os tecidos corporais em quantidade suficiente e com um tempo de resposta finamente regulado para manter a glicemia dentro de uma estreita faixa de concentração mesmo entre os estados alimentado e de jejum. A secreção de insulina precisa atender à composição e à quantidade de nutrientes ingeridos na alimentação, à sensibilidade dos tecidos-alvos, aos estímulos das catecolaminas minuto a minuto e aos estímulos de longo prazo dos hormônios tireoidianos. Dessa forma, qualquer alteração no funcionamento das células-beta implica em significativos impactos na homeostase glicêmica (18).

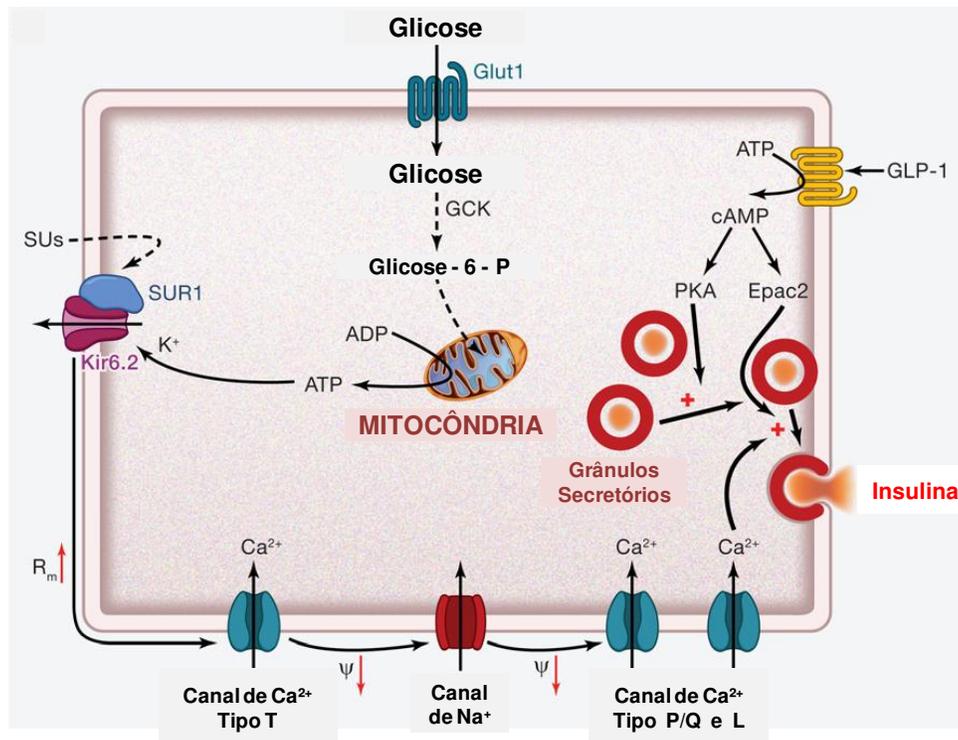
Embora os estudos com a célula-beta humana não sejam tão aprofundados quanto os estudos realizados em murídeos, o consenso geral de funcionamento dessas células no modelo animal também se aplica às células humanas. A captação de glicose via transportador de glicose tipo 1 (GLUT-1) na célula-beta acelera o metabolismo da glicose, a qual é imediatamente fosforilada a glicose-6-fosfato pela enzima glicoquinase (GCK). Posteriormente, seu metabolismo ocorre dentro da mitocôndria, com geração de adenosina trifosfato (ATP) à custa do gasto de adenosina difosfato (ADP), o que resulta no fechamento dos canais de  $K^+$ -dependentes de ATP. O aumento da resistência da membrana ( $R_m$ ) resultante do fechamento dos canais de  $K^+$ -dependentes de ATP dependentes permite a abertura espontânea dos canais de  $Ca^{2+}$  com despolarização da célula-beta ( $\Psi \downarrow$ ). Isto leva à ativação regenerativa dos canais de  $Ca^{2+}$  tipo L e P/Q voltagem-dependentes e dos canais de  $Na^+$ , o que produz o disparo do potencial de ação. O influxo associado de  $Ca^{2+}$  desencadeia a exocitose dos grânulos de insulina (19; 20) (Figura 1).

Dessa forma, para que ocorra a exocitose dos grânulos de insulina, é necessário que ocorra o aumento do  $Ca^{2+}$  intracelular, o qual resulta quase que totalmente do influxo de

$\text{Ca}^{2+}$  através dos canais de  $\text{Ca}^{2+}$  voltagem-dependentes. A abertura dos mesmos é controlada pelos canais de  $\text{K}^+$ -dependentes de ATP, que exercem papel essencial na secreção de insulina, por fazerem a ponte entre o metabolismo celular e o potencial de membrana. Em níveis glicêmicos baixos, este canal fica aberto e o efluxo de  $\text{K}^+$  pelo poro aberto mantém a membrana hiperpolarizada, prevenindo a atividade elétrica, a abertura dos canais de  $\text{Ca}^{2+}$ , o influxo de  $\text{Ca}^{2+}$  e a secreção de insulina. O aumento da glicemia plasmática leva ao aumento da captação de glicose e ao seu metabolismo pela célula-beta. Assim, há aumento de ATP gerado metabolicamente com concomitante queda na concentração de ADP. Essas modificações na concentração de ADP resultam no fechamento dos canais de  $\text{K}^+$ -dependentes de ATP, iniciando a atividade elétrica, o influxo de cálcio e a secreção de insulina (19; 20).

A glicose é o principal nutriente que possui a capacidade de estimular a secreção de insulina. Outros aminoácidos e ácidos graxos potencializam a secreção de insulina, mas com um efeito estimulatório bem menor de forma isolada. Alguns hormônios e neurotransmissores também modulam a secreção de insulina, estimulando a liberação dos grânulos sem a elevação do cálcio intracelular. Um desses hormônios é o peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1), o qual é secretado pelas células-L do intestino em resposta a presença de glicose e outros nutrientes no lúmen intestinal e possui ação potencializadora na secreção de insulina. O GLP-1 estimula a produção intracelular de AMPc, o qual atua via mecanismos dependentes e independentes da proteína quinase A (PKA) para amplificar a exocitose dos grânulos, bem como para otimizar o fechamento dos canais de  $\text{K}^+$  dependentes de ATP, atividade elétrica da célula-beta e a liberação de cálcio dos estoques intracelulares. A maior parte desses efeitos manifesta-se apenas na presença

de níveis glicêmicos elevados, o que representa a glicose-dependência do GLP-1 para potencializar a secreção de insulina. A liberação dos hormônios incretínicos GLP-1 e GIP (polipeptídeo insulínico dependente de glicose), explica porque um estímulo com glicose oral produz uma secreção de insulina muito maior comparado ao estímulo com glicose intravenosa (20).



Fonte: Adaptado de Ashcroft & Rorsman (20)

**Figura 1** – Mecanismos de secreção de insulina pela célula-beta humana dependentes de glicose.

As células-beta respondem com uma secreção bifásica de insulina ao estímulo agudo com glicose intravenosa. A primeira fase de secreção começa um minuto após a infusão intravenosa de glicose, alcançando o pico máximo entre três a cinco minutos, com duração de até 10 minutos. A segunda fase de secreção de insulina ocorre 10 minutos após

a infusão de glicose e dura até o momento que os níveis hiperglicêmicos persistem. A taxa basal de secreção de insulina corresponde a 0,01 % do conteúdo total de insulina por minuto, passa transitoriamente para 0,15% por minuto durante cinco minutos após o aumento da glicemia plasmática (primeira fase de secreção) e finalmente, após cerca de 10 minutos, cai para > 0,05% por minuto (segunda fase de secreção). A célula-beta humana contém aproximadamente 10.000 grânulos secretórios, sendo que uma ilhota possui cerca de 180 células-beta e o pâncreas humano cerca de um milhão de ilhotas. Em termos de secreção por célula-beta, as taxas citadas anteriormente correspondem a um grânulo por minuto no estado basal, 15 grânulos por minuto na primeira fase de secreção e a cinco grânulos por minuto na segunda fase de secreção (*steady state*) (15). Durante uma hora de teste de *clamp* hiperglicêmico, o pâncreas humano é estimulado a liberar apenas 10% dos grânulos ancorados na membrana plasmática das células-beta. Estas considerações ilustram a ampla capacidade do pâncreas humano saudável em secretar insulina (15).

A natureza bifásica da secreção de insulina reflete a existência de distintos reservatórios de grânulos de insulina dentro da célula-beta. Um subconjunto de grânulos denominados “grânulos prontamente liberáveis” ficam situados na proximidade dos canais de  $Ca^{+2}$  e ancorados na membrana plasmática, os quais contribuem para a primeira fase de secreção de insulina. A duração dos processos de fusão e secreção de insulina parece ser bem rápida e nem todo o conteúdo dentro do grânulo é liberado, processo denominado de “*kiss and run*”. Quando este reservatório é depletado, a exocitose prossegue de forma mais lenta, possivelmente refletindo a mobilização e translocação de novos grânulos para a membrana celular, produzindo a segunda fase de secreção. O tempo necessário para o recrutamento dos novos grânulos de insulina para compor o reservatório de grânulos

prontamente liberáveis, em resposta a uma dada glicemia, é denominado tempo de atraso (21).

Diferentes estímulos avaliam distintos aspectos da secreção de insulina. Por exemplo, o rápido aumento na insulina plasmática que ocorre nos primeiros minutos após uma injeção intravenosa de glicose é praticamente o resultado exclusivo da primeira fase de secreção de insulina composta pelos grânulos previamente ancorados na membrana. Por outro lado, a taxa de secreção de insulina durante a primeira hora após a ingestão de uma refeição mista é provavelmente determinada pelas múltiplas etapas do processo de síntese e secreção, envolvendo o processamento do grânulo, a ancoragem e a fusão na membrana, todos como parte da segunda fase de secreção, além da própria exocitose (19).

Os mecanismos subjacentes de disfunção da célula-beta podem ser muitos, variados e complexos. Parece haver uma combinação de diversos fatores que levam ao dano inicial na célula. A presença de glicotoxicidade e glicolipototoxicidade resultam na aceleração da disfunção da célula-beta na maioria dos pacientes. Nas ilhotas de seres humanos portadores de DM2, um fator peculiar é a propensão para o desenvolvimento dos depósitos de amilóide polipeptídico nas ilhotas, embora estes provavelmente exerçam um papel na progressão da doença e não na sua iniciação (22).

O decréscimo da primeira fase de secreção de insulina representa a primeira manifestação de disfunção das células-beta no DM2, evoluindo para seu completo desaparecimento nos estágios mais avançados da doença, quando também há diminuição marcante da segunda fase de secreção de insulina (23). O decréscimo da taxa de secreção de insulina é evidente quando esta é expressa como porcentagem do conteúdo total de insulina na ilhota, sugerindo que o DM2 envolve disfunção da célula-beta e não apenas

perda da massa de células-beta (15). Embora a perda de 40 a 60 % da massa de célula-beta tenha sido observada em amostras pancreáticas de indivíduos com tolerância diminuída à glicose e DM2, não está estabelecida qual parcela de indivíduos portadores de DM2 possui predominância de disfunção ou de perda da massa de célula-beta (24).

Em ilhotas de portadores de DM2, o metabolismo oxidativo da glicose (mensurado como a taxa de consumo de oxigênio) encontra-se reduzido. Este defeito no metabolismo da glicose pode, via diminuição na produção de ATP mitocondrial, comprometer a habilidade da glicose em fechar os canais de  $K^+$ - dependentes de ATP, e conseqüentemente de despolarizar a membrana e de secretar insulina. De forma interessante, a expressão da enzima glicoquinase, a primeira enzima da via glicolítica, encontra-se reduzida nas ilhotas de portadores de DM2. Evidências circunstanciais sobre o papel essencial que a reduzida expressão da glicoquinase pode exercer no desenvolvimento do DM2 originam-se de observações, nas quais o defeito de secreção de insulina foi restaurado em ilhotas de portadores de DM2 após a utilização do ativador da glicoquinase (25).

#### **1.4 Considerações metodológicas sobre a avaliação da função da célula-beta em humanos**

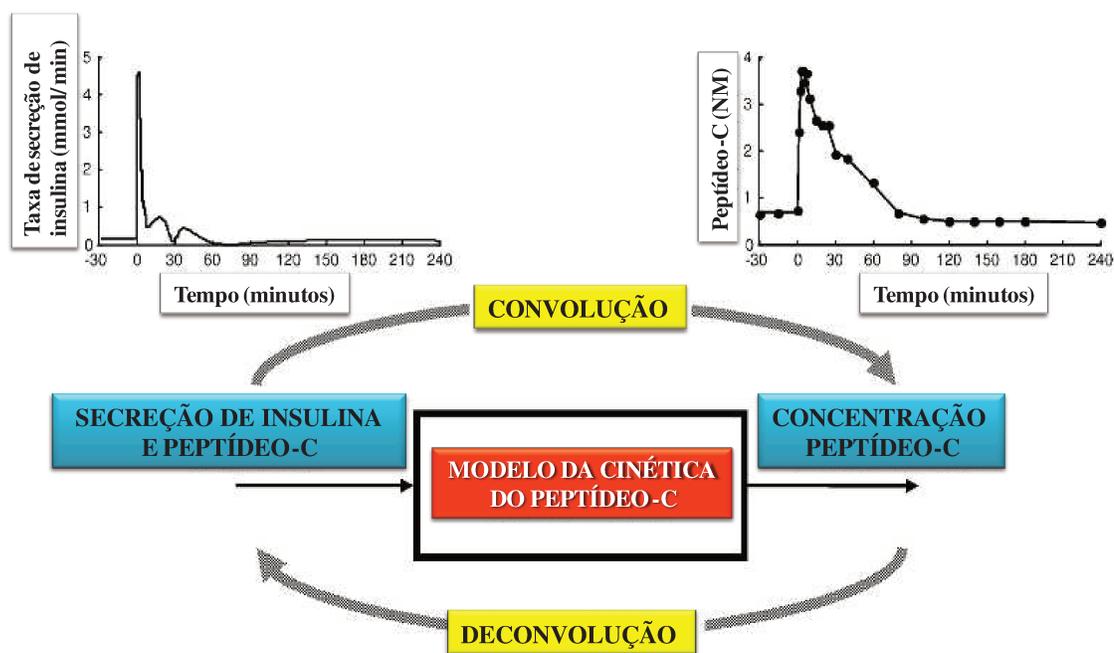
Ao contrário da sensibilidade à insulina, que possui no *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico seu padrão-ouro de avaliação, para a função da célula-beta não há um teste padrão-ouro, pois a sua avaliação é muito mais complexa. De forma prática, podemos ordenar os indivíduos segundo seu grau de sensibilidade à insulina com base em um único valor. Seja esta uma medida direta ou aproximada, a posição do indivíduo em determinado posto será razoavelmente certa, com uma margem limitada de erro. Para o mesmo tipo de

classificação, tendo como base o grau de função da célula-beta, seria necessário realizar múltiplos testes em cada indivíduo, com um risco indiscutível de que diferentes testes iriam proporcionar ranqueamentos diferentes entre os indivíduos (18).

A avaliação da função das células-beta *in vivo* pode ser mensurada a partir da concentração de insulina ou de peptídeo-C plasmáticos e necessita da determinação da resposta secretória de insulina para um dado estímulo. A utilização da insulina plasmática representa uma abordagem clássica que ainda é utilizada em muitos estudos. Em geral, o volume de distribuição corporal do hormônio não apresenta grandes variações em diferentes taxas de secreção de insulina. Contudo, após a secreção de insulina na veia porta, esta sofre extração hepática da ordem de 50-60% e passa por uma depuração periférica significativa e variável sob diferentes condições metabólicas. Assim, a simples utilização da insulinemia periférica reflete parcialmente a secreção de insulina, pois parte da insulina secretada pelo pâncreas jamais alcançará a circulação sistêmica (26).

Para contornar as limitações inerentes à distribuição da insulina plasmática, é possível utilizar a dosagem do peptídeo-C plasmático como marcador de função da célula-beta. O peptídeo-C, co-secretado em concentrações equimolares às de insulina, não sofre extração hepática, possui uma depuração periférica relativamente constante e uma meia vida mais longa (~ 30 minutos) que a insulina (~ 4 minutos). A dosagem do peptídeo-C associada à dosagem da insulina plasmática permite a reconstrução da taxa de secreção pancreática de insulina de forma mais acurada a partir das técnicas matemáticas de deconvolução e modelagem, além de possibilitar a avaliação simultânea da extração hepática de insulina (21; 27; 28).

A deconvolução é uma operação matemática na qual a taxa de secreção de insulina é calculada por meio da concentração do peptídeo-C plasmático. A convolução, operação inversa, é a representação matemática da relação entre taxa de secreção de insulina e concentração plasmática de peptídeo-C. O determinante dessa relação é a concentração plasmática de peptídeo-C em resposta a uma injeção em bolo de peptídeo-C biossintético, a qual descreve quantitativamente a cinética do peptídeo-C. Uma vez conhecida a cinética do peptídeo-C, é possível inverter o operador de convolução e calcular a taxa de secreção do peptídeo-C a partir de sua própria concentração (Figura 2).



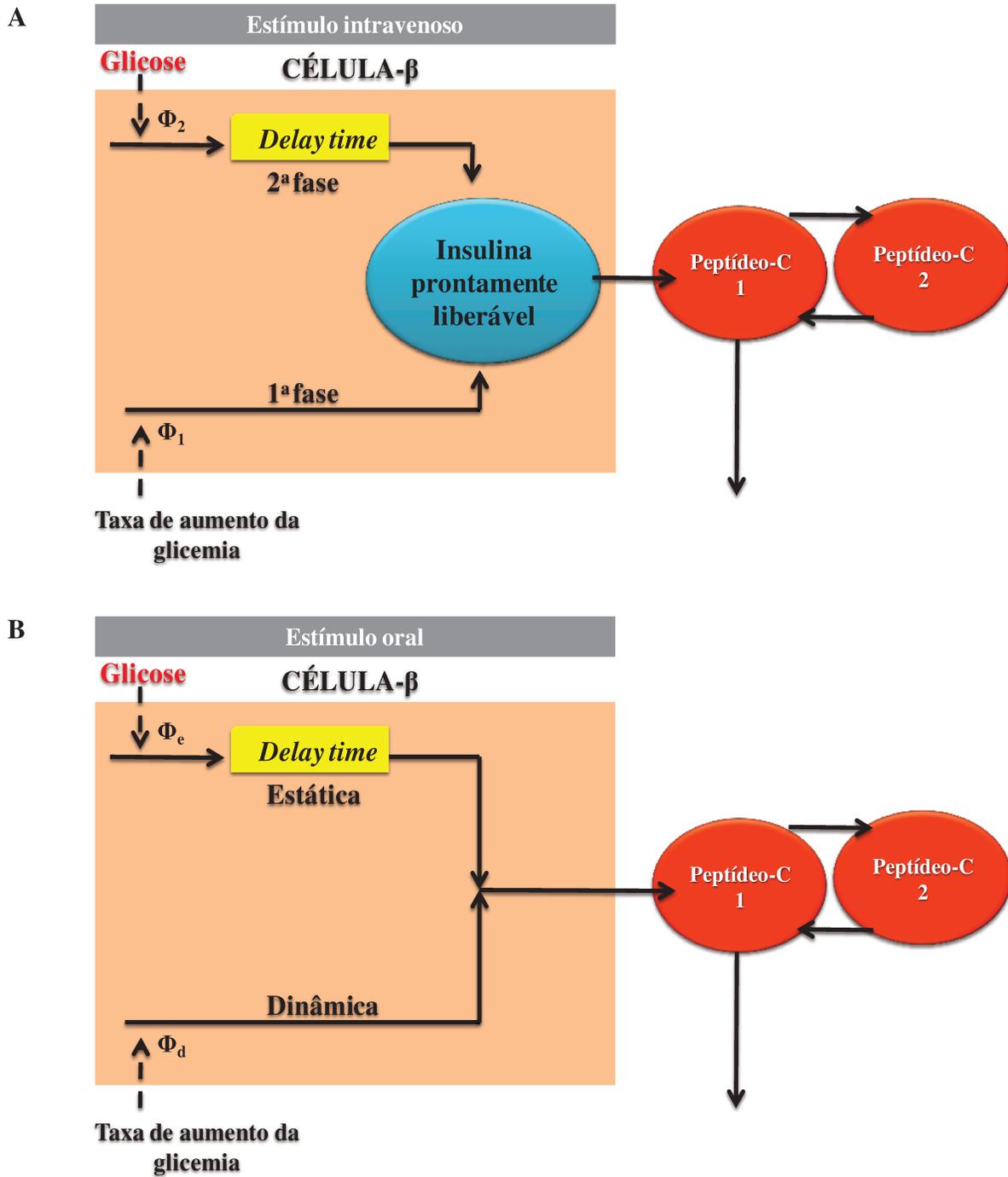
Fonte: Adaptado de Roden (26).

**Figura 2** - Ilustração da operação matemática de deconvolução para determinação da taxa de secreção de insulina.

No passado, para o cálculo da deconvolução, a cinética do peptídeo-C era avaliada individualmente em cada paciente, com a infusão intravenosa de peptídeo-C biossintético

humano. Posteriormente, Van Cauter e cols. (27) padronizaram constantes extraídas de variáveis com interferência na cinética do peptídeo-C (gênero, idade, área de superfície corporal e nível de tolerância à glicose) em uma amostra bastante heterogênea. Essa abordagem, que atualmente é uma das metodologias mais utilizadas, tanto como base para a deconvolução como para a modelagem, possibilitou a avaliação da função da célula-beta de forma mais acessível e acurada, com variações de apenas 10 a 12% em relação aos dados de cinética do peptídeo-C obtidos individualmente.

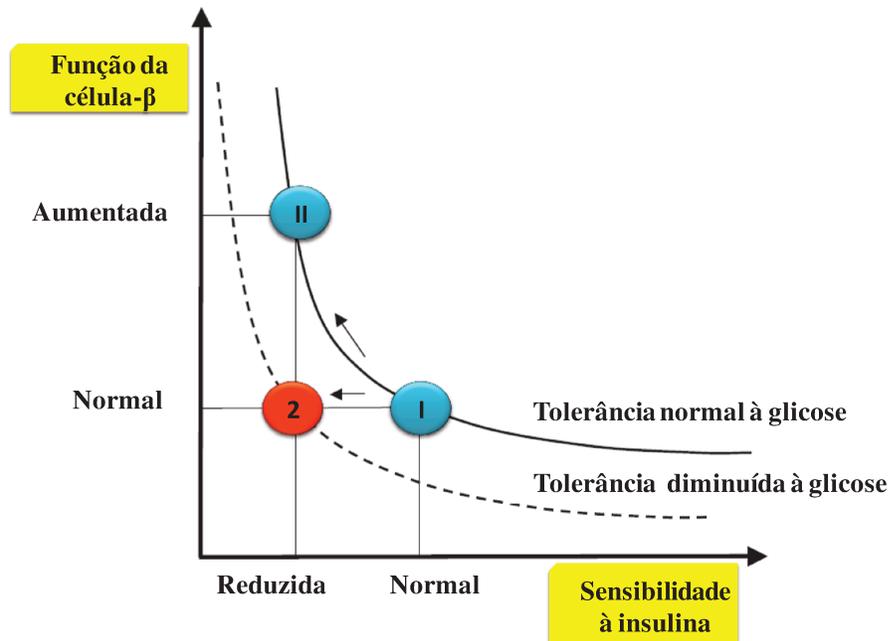
A função da célula-beta também pode ser avaliada com a utilização das técnicas de modelagem matemática a partir das concentrações de glicose e peptídeo-C plasmáticos. O modelo mínimo desenvolvido inicialmente por Grodsky e cols. (29) descreve a cinética do peptídeo-C pelo modelo de dois compartimentos cujos parâmetros são usualmente determinados sem perda de acurácia utilizando-se a abordagem populacional proposta por Van Cauter e cols. (27). Os dois compartimentos são formados pela primeira e pela segunda fase de secreção de insulina, sendo definidos como índices de responsividade e representados por  $\Phi_1$  e  $\Phi_2$  no estímulo intravenoso e  $\Phi_d$  (do inglês *dynamic*) e  $\Phi_s$  (do inglês *static*) no estímulo oral, respectivamente. Os índices de responsividade são índices puros da função da célula-beta e podem ser interpretados como índices de secreção de insulina (Figura 3) (21).



Fonte: Adaptado de Cobeli e cols. (21).

**Figura 3** - Modelos matemáticos mínimos de peptídeo-C e estimativa da responsividade da célula-beta ao estímulo com glicose intravenosa (A) e oral (B).

Outra questão a ser considerada na avaliação da função da célula-beta refere-se à concomitante avaliação da sensibilidade à insulina. Análises matemáticas da relação existente entre secreção de insulina e sensibilidade à insulina revelaram a existência de uma função hiperbólica, com um produto constante entre as duas variáveis, o qual é denominado *disposition index* (DI). A relação hiperbólica significa que a mudança de uma das variáveis é espelhada por uma alteração recíproca na outra variável. Este conceito encontra-se ilustrado na Figura 5. Se a célula-beta de um indivíduo responde a uma diminuição na sensibilidade à insulina, aumentando adequadamente a secreção de insulina (estado II na figura 5), o produto da função da célula-beta pela sensibilidade à insulina (*disposition index*) mantém-se inalterado e o nível de normotolerância à glicose é mantido. Por outro lado, se não houver um aumento compensatório na função da célula-beta em paralelo à diminuição da sensibilidade à insulina (estado II), o indivíduo desenvolve intolerância à glicose. Em essência, diferentes níveis de tolerância à glicose representam diferentes hipérbolos (21; 30).



Fonte: Adaptado de Cobelli e cols. (21)

**Figura 4** - Relação hiperbólica entre sensibilidade à insulina e secreção de insulina.

### 1.5 Métodos de avaliação da função da célula-beta em humanos

Os métodos laboratoriais para avaliação da capacidade funcional da célula-beta podem ser divididos em protocolos realizados em jejum e protocolos dinâmicos com estímulo oral ou intravenoso. Como não há um teste padrão-ouro para o estudo da função da célula-beta, é importante conhecer quais aspectos celulares da secreção estão sendo avaliados em cada teste.

#### 1.5.1 Estado de jejum

O estudo da função da célula-beta no jejum se baseia na avaliação da homeostase glicêmica e depende fortemente da precisão dos ensaios utilizados, pois pequenos erros nas dosagens podem afetar significativamente os resultados (18). Na realidade, as concentrações basais refletem um único aspecto da complexa curva de dose-resposta da

relação glicose-insulina e, assim, não pode fornecer informações sobre a capacidade das células-beta em responder às variações nas concentrações glicêmicas que ocorrem após a ingestão de alimentos (21). Além disso, como discutido anteriormente, as concentrações plasmáticas de insulina não refletem de forma acurada a sua real secreção (18).

O método mais utilizado é o modelo matemático HOMA (*Homeostasis Model Assessment*), o qual postula que a deficiente secreção de insulina pela célula-beta pode ser determinada a partir de quadros hiperglicêmicos, uma vez conhecida a quantidade de insulina plasmática para determinada concentração glicêmica. O modelo possibilita o cálculo dos índices HOMA-beta, para a função da célula-beta e HOMA-IR, que avalia o nível de resistência à insulina a partir dos valores de glicemia e a insulinemia basais obtidos da mesma amostra de sangue. As fórmulas para o cálculo dos dois índices são:  $HOMA\text{-beta} = (20 \times IJ)/(GJ - 3,5)$  e  $HOMA\text{-IR} = (IJ \times GJ)/ 22,5$ ; onde IJ corresponde à insulinemia de jejum em mU/l, e GJ, à glicemia de jejum em mmol/l (31). O HOMA-beta não deve ser analisado de forma isolada e sim em conjunto com a resistência à insulina. Indivíduos com elevada sensibilidade à insulina secretam menos insulina e, nesses casos, a avaliação isolada pode levar ao diagnóstico falso-positivo de disfunção da célula-beta (32).

### **1.5.2 Testes dinâmicos com estímulo oral ou intravenoso.**

Os protocolos dinâmicos fornecem uma avaliação mais confiável da função da célula-beta que os testes em jejum. Os testes com estímulo oral diferem dos testes com estímulo intravenoso em relação aos mecanismos fisiológicos que estimulam a secreção de insulina. A ingestão de nutrientes estimula o eixo êntero-insular, estimulando a liberação dos hormônios incretínicos GIP e GLP-1 que notadamente potencializam a secreção de insulina. É importante considerar que a magnitude da potencialização depende de inúmeros

fatores: quantidade e composição calórica ingerida, velocidade de absorção pelo trato digestivo, grau de ativação neural, secreção dos hormônios incretínicos, atividade da enzima dipeptidil peptidase-4 que degrada esses hormônios, e, também, da função intrínseca das células-beta, uma vez que as incretinas se ligam a receptores específicos nas células-beta e ativam a sinalização celular que resulta na secreção de insulina. O estímulo oral proporciona uma avaliação mais fisiológica da função da célula-beta comparada ao estímulo intravenoso. Em contrapartida, os testes orais não conseguem distinguir possíveis defeitos intrínsecos ao eixo êntero-insular (33; 34). Na Tabela 1 estão descritos os principais testes orais e intravenosos, bem como suas principais características.

**Tabela 1** - Características dos principais testes utilizados para avaliar a função da célula-beta.

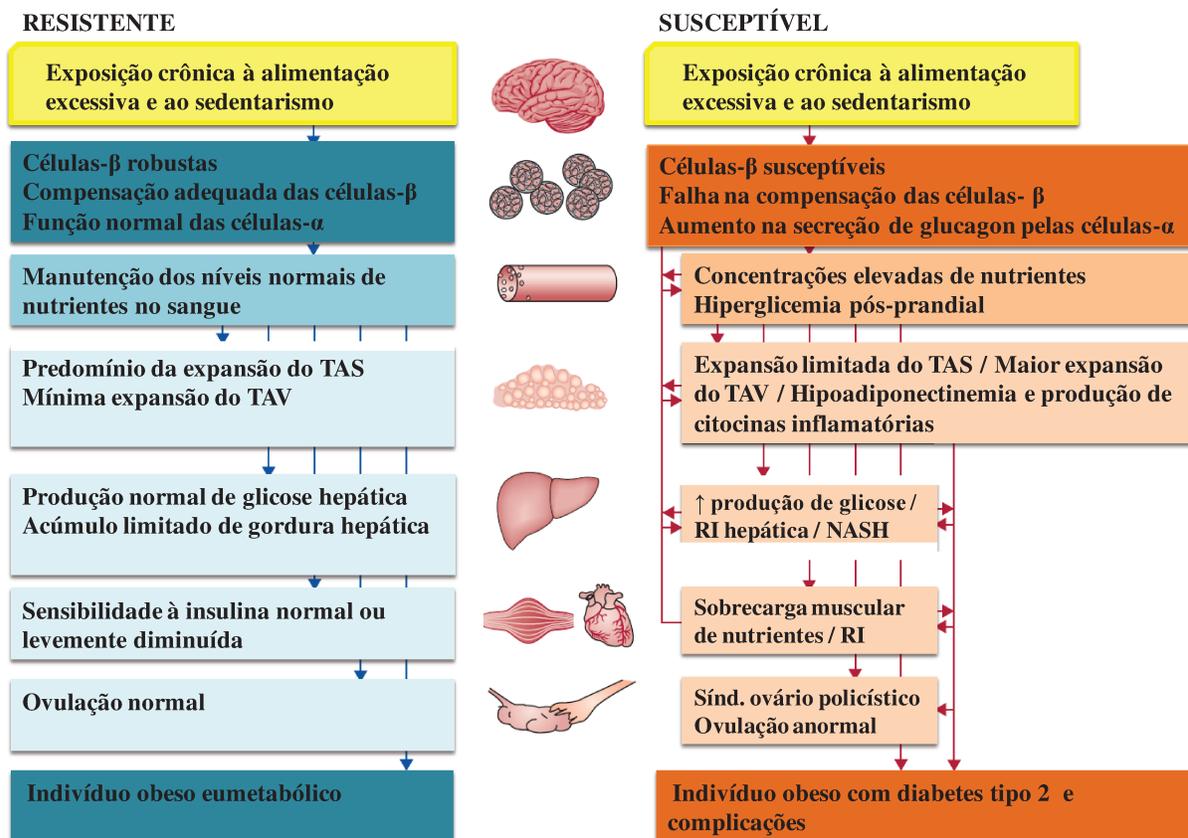
<b>Testes</b>	<b>Protocolos</b>	<b>Cálculos</b>	<b>Considerações</b>
<b>IVGTT</b>	Regular: bolo de glicose intravenoso e coletas de sangue por 3 a 4 horas.  Modificado: protocolo regular + injeção de insulina administrada aos 20 minutos do teste.	- 1ª fase de secreção de insulina e 2ª fase de secreção de insulina empírica. - SI e HE de insulina.	- Não se aplica em indivíduos com deficiência intensa na secreção de insulina. - Infusão de insulina pode causar hipoglicemia, liberar hormônios contra-reguladores e subestimar a SI.
<b>Clamp hiperglicêmico</b>	Controle basal, seguido da infusão de glicose em bolo para elevar a glicemia a um valor alvo desejado, com posterior infusão contínua de glicose para manter a glicemia no platô hiperglicêmico por 2 a 3 horas.	- 1ª e 2ª fases de secreção de insulina. - SI e HE de insulina.	- Demorado. - Alto custo.
<b>Teste de arginina</b>	Infusão intravenosa em bolo de 5g de arginina com coletas de sangue nos 10 min. subsequentes. Realizado após IVGTT ou <i>clamp</i> hiperglicêmico, em que já existe um quadro hiperglicêmico, o qual ainda pode ser elevado (~ 450 mg/dl).	- Resposta máxima aguda da secreção de insulina.	- Pode causar desconforto ao avaliado (Cãibras e queda de pressão). - Não permite avaliação da SI. - Alto custo.
<b>TTOG</b>	Controle basal, seguido da ingestão de solução com 75 g de glicose, seguidos de coletas de sangue por 2, 3 ou 4 horas.	- Equações empíricas ou modelos matemáticos para função da célula-beta, SI e HE de insulina.	- Requerem métodos apropriados de normalização da resposta secretória para um dado estímulo, pois equações empíricas podem gerar valores discrepantes.
<b>Teste de refeição padrão</b>	Controle basal, seguido da ingestão de alimentos contendo diversos macronutrientes. As coletas de sangue são realizadas durante as 3 horas subsequentes à ingestão.		

Fontes: (18; 21; 26)

HE: extração hepática, IVGTT: testes de tolerância à glicose intravenosa, SI: sensibilidade à insulina; TTOG: teste de tolerância oral à glicose.

## 1.6 Fisiopatologia do diabetes *mellitus* tipo 2

A oferta crônica excessiva de macronutrientes associada ao sedentarismo são os principais desencadeantes da obesidade e do DM2 em indivíduos genética e epigeneticamente suscetíveis. Contudo, muitos indivíduos com excesso de peso não chegam a desenvolver o DM2 ou desenvolvem a doença em idades mais avançadas. Estes indivíduos, denominados obesos eumetabólicos, armazenam o excesso de calorias ingeridas preferencialmente no tecido adiposo subcutâneo em oposição ao depósito no tecido adiposo visceral, como coração, fígado e pâncreas. Assim ocorre compensação satisfatória das células-beta, manutenção da euglicemia, manutenção da sensibilidade à insulina ou desenvolvimento de uma resistência à insulina leve. Nos obesos eumetabólicos os órgãos ficam protegidos dos danos causados pelo excesso de nutrientes e pelo estresse metabólico. Nos indivíduos obesos suscetíveis ao desenvolvimento do DM2, há uma capacidade diminuída de expansão dos estoques de tecido adiposo subcutâneo, acarretando acúmulos de gordura visceral abdominal, epicárdica e pericárdica, pancreática, e intramiocelular. O acúmulo de gordura ectópica resulta no desenvolvimento de resistência à insulina hepática e periférica, supressão diminuída da lipólise pela insulina, incapacidade da célula-beta em secretar quantidades suficientes de insulina, aumento da secreção de glucagon, reduzida resposta às incretinas, aumento da produção hepática de glicose, hipoadiponectinemia e inflamação no tecido adiposo com aumento da expressão e secreção de citocinas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral- $\alpha$ , interleucina-1 $\beta$  e proteína quimiotática de monócitos-1, favorecendo o desenvolvimento do DM2 e de suas complicações (22; 35) (Figura 5).



Adaptado de Nolan e cols. (22). NASH: esteato-hepatite não alcoólica, RI: resistência à insulina, TAS: tecido adiposo subcutâneo, TAV: tecido adiposo visceral.

**Figura 5** – Mecanismo para o desenvolvimento do diabetes mellitus tipo 2.

O diabetes caracteriza-se por níveis glicêmicos plasmáticos elevados como resultado de uma quantidade insuficiente de insulina circulante para atender às necessidades do organismo (20). O DM2 é a forma mais comum da doença, correspondendo a 90 – 95% dos casos. O DM2 é uma síndrome clínica com expressão fenotípica variável, considerada uma doença poligênica modulada pelo meio ambiente (36).

## 1.7 Tratamento do diabetes *mellitus* tipo 2 com foco na cirurgia bariátrica

O tratamento do DM2 envolve intervenções dietético-comportamentais, incluindo a prática de atividade física, como terapias de primeira escolha. Quando o paciente com DM2 não responde às medidas não medicamentosas, há indicação para o uso de agentes antidiabéticos orais, análogos do GLP-1 e ou uso de insulina (37).

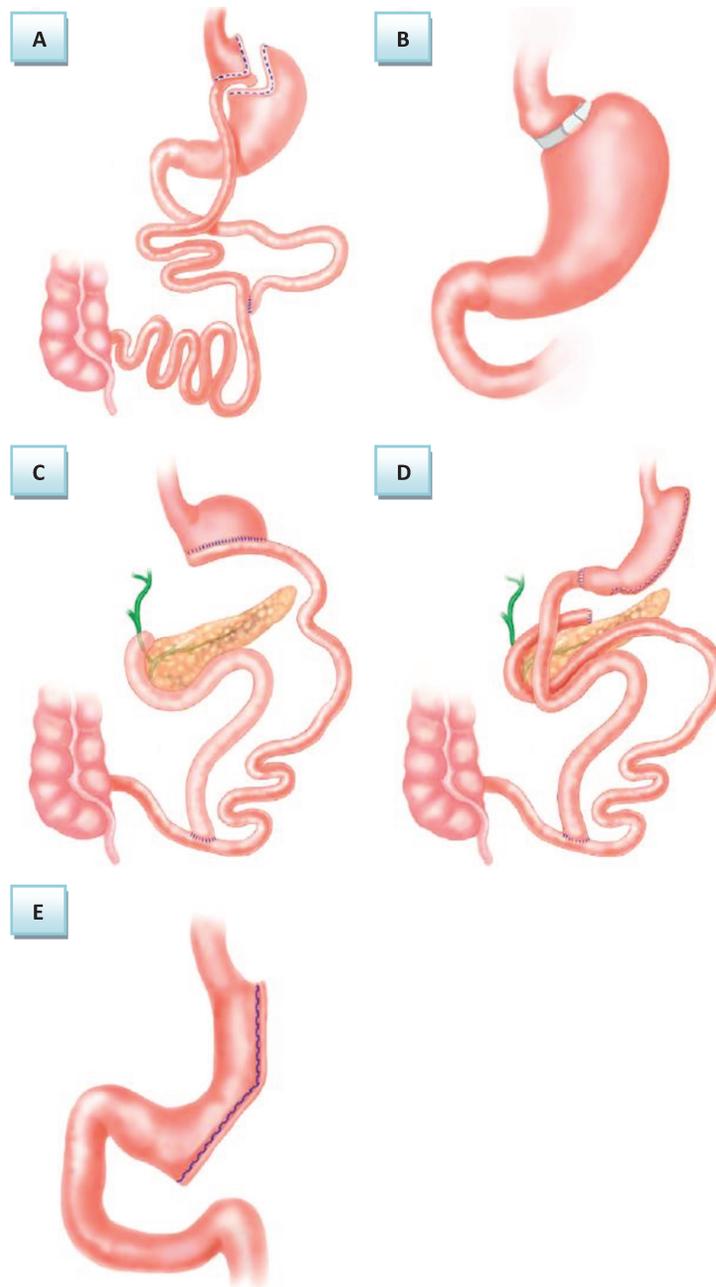
Nos indivíduos com  $IMC \geq 35,0 \text{ kg/m}^2$  em que o controle glicêmico não alcança níveis aceitáveis com a terapia farmacológica associada às mudanças no estilo de vida, a cirurgia bariátrica é considerada uma opção de tratamento, especialmente se o DM2 estiver associado à outras comorbidades (37). O tratamento cirúrgico se baseia na perda de peso, na restrição calórica e em modificações hormonais e metabólicas resultantes das mudanças anômico-funcionais do tubo digestivo (12; 37).

Em 1987, Pories e cols. (38) publicaram um achado inesperado, no qual 99% dos pacientes obesos grau III portadores de DM2 ou de pré-diabetes que foram submetidos à cirurgia bariátrica, com a técnica de derivação gástrica em Y-de-Roux, apresentaram melhora rápida no metabolismo da glicose e retornaram para níveis euglicêmicos mesmo ainda estando obesos mórbidos. Apesar dos vieses de diagnóstico para o DM2, levando à superestimação do número de pacientes com DM2 no pré-operatório e, conseqüentemente, do número de pacientes com remissão de DM2 no pós-operatório, o estudo de Pories e cols. possui valor histórico significativo e foi considerado um marco para a época.

A partir desse achado, e de acordo com estudos subsequentes, a cirurgia bariátrica tornou-se estratégia terapêutica alternativa para pacientes com obesidade mórbida e DM2 mal controlado. Pode-se afirmar que, desde a descoberta da insulina, a cirurgia bariátrica está entre um dos mais contundentes avanços no tratamento do DM2 (39). Em 2007,

ocorreu uma reunião dos especialistas do *Diabetes Surgery Summit* em Roma para discutir sobre o tema (40). Posteriormente, em 2009, houve a inclusão da cirurgia bariátrica como opção de tratamento para o DM2 nas recomendações da Associação Americana de Diabetes (41), e mais recentemente, no ano de 2012, foi publicado o posicionamento oficial da Federação Internacional de Diabetes sobre o tema (12).

As quatro principais técnicas utilizadas mundialmente em cirurgia bariátrica são a derivação gástrica em Y-de-Roux, a banda gástrica ajustável, a derivação biliopancreática e a gastrectomia vertical (Figura 1) (42). Em geral, os procedimentos são classificados como puramente restritivos (banda gástrica ajustável e gastrectomia vertical), predominantemente restritivos (derivação gástrica em Y-de-Roux) e predominantemente disabsortivos (derivação biliopancreática - DBP) (43).



Adaptado de Dixon e cols (42). (A) Derivação gástrica em Y-de-Roux; (B) Banda gástrica ajustável; (C) Derivação biliopancreática; (D) Derivação biliopancreática com *switch* duodenal; (E) Gastrectomia vertical.

**Figura 6** - Procedimentos convencionais em cirurgia bariátrica.

Os procedimentos restritivos como a banda gástrica reduzem o volume funcional do estômago e retardam o esvaziamento gástrico. Os procedimentos disabsortivos como a DBP mantém o volume gástrico praticamente intacto, mas direcionam o alimento ingerido diretamente do estômago para o íleo, permitindo que um pequeno seguimento do intestino absorva os nutrientes. Nas cirurgias que combinam restrição gástrica com leve disabsorção intestinal, como a derivação gástrica em Y-de-Roux, o intestino remanescente é suficiente para prevenir má absorção clinicamente significativa (44).

O estudo SOS (*Swedish Obese Subjects*), conduzido com 2010 obesos submetidos à cirurgia bariátrica [derivação gástrica (13%), banda gástrica (19%) e gastroplastia vertical (68%)], foi o primeiro estudo prospectivo, com seguimento de longo prazo (10 a 20 anos), delineado com o objetivo de fornecer informações a respeito da cirurgia bariátrica na incidência de DM2, de eventos cardiovasculares, de câncer e na mortalidade. Em paralelo ao grupo cirúrgico, foi incluído um grupo de 2037 obesos pareados pelo IMC que receberam tratamento convencional para a obesidade. Segundo Sjöström (45), em uma revisão publicada recentemente sobre os principais resultados do estudo SOS entre os anos de 2004 e 2012, a perda média de peso após 2, 10, 15 e 20 anos foi de -23%, -17%, -16% e -18% no grupo cirúrgico e 0%, 1%, -1% e -1% no grupo controle, respectivamente. Comparado ao tratamento convencional, a cirurgia bariátrica esteve associada à reduzida incidência de DM2 (razão de risco ajustada = 0,17;  $p < 0,001$ ). A taxa de remissão do DM2 esteve significativamente aumentada dois anos após a cirurgia (razão de chance ajustada = 8,4;  $p < 0,001$ ) e nos 10 anos subsequentes (razão de chance ajustada = 3,5;  $p < 0,001$ ).

A rápida remissão do DM2 e seu superior grau de melhora após a cirurgia bariátrica comparados à perda de peso equivalente obtida com outras intervenções sugerem efeitos específicos da cirurgia na homeostase glicêmica, independentes da perda de peso (45).

Em uma metanálise recente publicada por Buchwald e cols. (46), cujos autores analisaram a remissão do DM2 após a cirurgia, cerca de 78,1% dos pacientes com DM2 apresentaram resolução completa do DM2 e 86,6% dos pacientes apresentaram melhora ou resolução do DM2. A proporção de pacientes com resolução ou melhora do DM2 foi relativamente constante nos tempos antes e após 2 anos de cirurgia. A perda de peso e a remissão do DM2 foram mais acentuadas nos pacientes submetidos à cirurgia de DBP com ou sem *swich* duodenal (95,1%), seguidos da derivação gástrica (80,3%), e por fim dos procedimentos de banda gástrica (56,7%). Em outras palavras, os melhores resultados foram observados para as cirurgias predominantemente disabsortivas, seguidas das técnicas predominantemente restritivas e com menor efeito nos procedimentos puramente restritivos.

### **1.7.1 Efeitos da derivação biliopancreática na remissão do diabetes *mellitus* tipo 2**

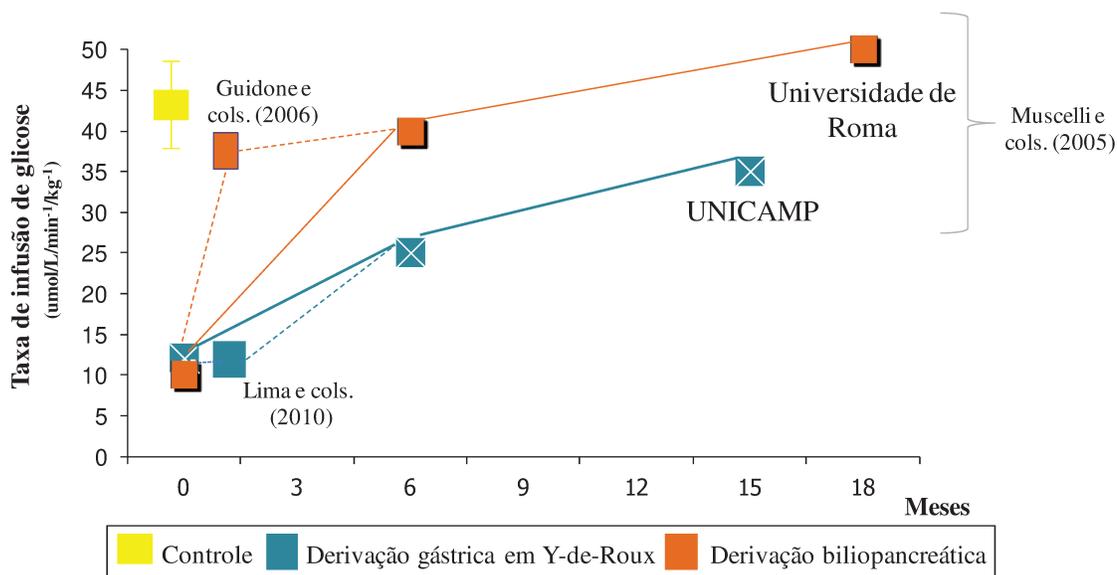
Até o presente, os mecanismos que modulam a remissão do DM2 após a DBP são apenas parcialmente conhecidos. Sabe-se que ocorre redução da adiposidade e da adiposopatia (47) (48), melhora da SI (49-60), aumento do efeito incretina (50) e melhora da função da célula-beta (49-55; 61). Mais recentemente, outros mecanismos têm sido relacionados à remissão do DM2 com a cirurgia bariátrica, tais como o aumento da concentração e a mudança na composição dos ácidos biliares séricos (62; 63); mudanças na gliconeogênese intestinal (64; 65); e as mudanças na microbiota intestinal, as quais

estiveram diretamente relacionadas à redução da inflamação subclínica presente na obesidade e no DM2 (66; 67).

A adiposopatia (*adiposopathy* - “*sick fat*”) é definida como o acúmulo de tecido adiposo patológico resultante de fatores ambientais e genéticos. Suas manifestações anatômicas referem-se à adipogênese prejudicada com acúmulo de adiposidade visceral, crescimento de tecido adiposo sem suprimento vascular adequado e depósito de gordura ectópica. A adiposopatia associa-se à inflamação, diminuição da SI e aumento dos ácidos graxos livres plasmáticos, os quais contribuem para a fisiopatologia do DM2. A redução da adiposidade e da adiposopatia relaciona-se à remissão do DM2 após a cirurgia bariátrica (47).

Diversos estudos demonstraram melhora intensa na SI hepática e periférica após a DBP (49-60). De forma interessante, a DBP parece melhorar a SI independente do nível de tolerância à glicose antes da cirurgia (51). Em 2005, em um estudo publicado por Muscelli e cols. (68) da Universidade de Roma em parceria com a Universidade Estadual de Campinas, os autores demonstraram que pacientes obesos grau III submetidos à DBP apresentaram melhora mais rápida e mais pronunciada da SI no longo prazo comparados aqueles submetidos à derivação gástrica em Y-de-Roux. Posteriormente, no estudo de Guidone e cols. com obesos grau III portadores de DM2, a maior parte da melhora obtida na SI foi alcançada entre 7 a 10 dias após DBP (50). A melhora na SI que ocorre logo após a cirurgia, quando a perda de peso ainda não é significativa, sugere que outros mecanismos possam estar envolvidos (50; 51). Em 2010, em um estudo conduzido também na Universidade Estadual de Campinas com mulheres na menacme (54) não houve melhora na SI periférica, mas sim melhora no índice HOMA-IR um mês após derivação gástrica,

reforçando que existem diferentes mecanismos de modulação da SI entre as diferentes técnicas cirúrgicas (Figura 7).



Fontes: Adaptado de Muscelli e cols. (68), Guidone e cols. (50), e Lima e cols. (54).

**Figura 7** - Estudos com *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico que avaliaram o efeito de diferentes técnicas cirúrgicas na sensibilidade à insulina de indivíduos obesos grau III

Em parte, a remissão do DM2 após a DBP pode estar relacionada às modulações na fisiologia da mucosa intestinal e na produção de hormônios gastrointestinais relacionados à produção de insulina (50). O GLP-1 potencializa a secreção de insulina de uma maneira dependente de glicose. A redução na resposta ao GLP-1 tem sido associada à obesidade e ao DM2, ao passo que o aumento nos níveis de GLP-1 tem sido relatado após a DBP (50). Além disso, a redução na lipotoxicidade e glicotoxicidade após a DBP podem também contribuir para a melhora na função da célula-beta, com efeitos positivos no estado inflamatório (69).

Os estudos existentes sobre as modificações na função da célula-beta após a DBP são menos numerosos, em relação aos que avaliaram o efeito na SI, e possuem resultados mais heterogêneos. Estes estudos devem ser analisados com cautela, uma vez que a avaliação acurada da função da célula-beta é mais complexa que a avaliação da SI. Na Tabela 1 estão ordenados de forma cronológica os principais estudos que avaliaram o efeito da DBP na função da célula-beta. Na maioria dessas publicações foram avaliados pacientes obesos grau III e utilizados o teste de tolerância à glicose intravenosa (49; 52-54), o teste de tolerância à glicose oral (50; 51) ou o teste de refeição padrão (61) com a abordagem clássica de dosagem da insulina plasmática (49; 52; 54; 55) ou com a abordagem de avaliação do peptídeo-C plasmático associado às técnicas de modelagem (51; 53; 61) e deconvolução (50).

No geral, os resultados destes trabalhos demonstram melhora parcial ou completa na primeira fase de secreção de insulina (49; 52-55), redução na secreção absoluta basal e total de insulina (50; 51; 61), além de melhora da sensibilidade da célula-beta à glicose (61) ou tendência a melhora sem significância estatística (51). No entanto, alguns destes estudos utilizaram apenas o AIR (do inglês *acute insulin response*) calculado a partir da insulina plasmática (49; 52; 54; 55), o que também reflete a extração hepática de insulina. Como a extração hepática difere dependendo do padrão e quantidade de insulina secretada e da condição metabólica do indivíduo, o AIR não proporciona uma avaliação independente e robusta da secreção de insulina. Como discutido previamente, uma acurada avaliação da célula-beta também deve levar em consideração seu ajuste para um dado nível de SI como realizado em alguns estudos (51-53).

Embora a cirurgia bariátrica tenha sido tradicionalmente recomendada para pacientes com  $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$  ou  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$  com comorbidades significantes, seu impacto no controle e remissão do DM2 aumenta a possibilidade de tratamento cirúrgico para os indivíduos dismetabólicos com obesidade grau I (44). Apenas um único estudo avaliou a função da célula-beta após a DBP em pacientes portadores de DM2 com sobrepeso e obesidade grau I utilizando o teste de tolerância à glicose intravenosa associado à abordagem clássica das dosagens de insulina plasmática. Neste trabalho, os autores identificaram melhora mais precoce da primeira fase de secreção de insulina no grupo com obesidade grau I em comparação ao grupo com sobrepeso, possivelmente explicada por uma maior gravidade do DM2 nos indivíduos com sobrepeso (55).

**Tabela 2** - Estudos que avaliaram o efeito da cirurgia de derivação biliopancreática na sensibilidade à insulina e função da célula-beta

<b>(Ref.)</b>	<b>Casuística</b>	<b>Seguimento</b>	<b>SI</b>	<b>Função da célula-β</b>	<b>Principais resultados</b>
Polyzogopolou e cols. (49)	20 eutróficos (TNG - controles) 25 obesos grau III (TNG, TDG, DM2)	Pré-op e pós-op: 3º, 6º e 12º meses	QUICKI	IVGTT <i>Insulina</i>	- Normalização SI - Restauração 1ª fase secreção de insulina.
Guidone e cols. (50)	10 obesos grau III DM2	Pré-op e pós-op: 7º dia	<i>Clamp*</i>	TTOG <i>Deconvolução</i> <i>Insulina e peptídeo-C</i>	- Normalização SI - ↓ secreção de insulina basal e total. - ↑ sensibilidade da célula-beta à glicose.
Mari e cols. (51)	22 eutróficos (TNG - controles) 32 obesos grau III (TNG, TDG, DM2)	Pré-op e pós-op: 7º dia e 60º mês.	<i>Clamp*</i> TTOG	TTOG <i>Modelagem</i> <i>Insulina e peptídeo-C</i>	- ↑ SI no 7º dia de pós-op. - Melhora da tolerância à glicose - ↓ secreção total de insulina. - Tendência à melhora na sensibilidade da célula-beta à glicose.
Camstra e cols. (61)	8 obesos grau III (TNG - controles) 10 obesos grau III (DM2)	Pré-op e pós-op: 24º mês	<i>Clamp*</i>	MTT <i>Modelagem</i> <i>Insulina e peptídeo-C</i>	- ↑ SI, mas ainda 20% menor que o controle - Normalização da tolerância à glicose - ↑ sensibilidade da célula-beta à glicose. - ↓ secreção total de insulina, mas ainda superior ao controle
Briatore e cols. (52)	21 obesos grau III (TNG, DM2)	Pré-op e pós-op: 1º mês	HOMA-IR	IVGTT <i>Índice insulínogênico</i> <i>Insulina</i>	- ↓ RI. - ↑ índice insulínogênico. - ↑ 1ª fase secreção de insulina. - Normalização glicemia de jejum.

Salinari e cols. (53)	6 eutróficos (TNG - controles) 9 obesos grau III DM2	Pré-op e pós-op: 1 º mês	<i>Clamp*</i> IVGTT TTOG	IVGTT TTOG <i>Modelagem</i> <i>Insulina e peptídeo-C</i>	- Restauração da SI. - ↑ 1ª fase secreção de insulina no IVGTT - Tendência à melhora da 2ª fase de secreção de insulina no IVGTT - ↑ <i>Disposition index</i> do OGTT em 10 vezes e tornou-se similar ao dos controles. - ↑ <i>Disposition index</i> do IVGTT em 4 vezes.
Briatore e cols. (54)	16 obesos grau III (TNG, DM2)	Pré-op e pós-op: 1º mês	HOMA-IR	IVGTT Teste de arginina <i>Insulina</i>	- ↓ RI nos dois grupos cirúrgicos. - ↑ 1ª fase secreção de insulina estimulada por glicose nos obesos com DM2 - ↑ da secreção de insulina. estimulada por arginina nos obesos com DM2. - Desaparecimento da diferença entre os dois grupos na 1ª fase secreção de insulina.
Scopinaro e cols. (55)	DM2 (controles): - 18 sobrepeso - 20 obesos grau I DM2 (cirúrgico): - 15 sobrepeso - 15 obesos grau I	Pré-op e pós-op: 1º, 4º, 8º, 12º e 24º meses	HOMA-IR	IVGTT <i>Insulina</i>	- Normalização SI no grupo cirúrgico. - Grupo sobrepeso: ↑ 1ª fase secreção de insulina somente no 24º mês pós-op. - Grupo obeso: ↑ 1ª fase secreção de insulina a partir do 4º mês pós-op.

\**clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico. DM2: diabetes *mellitus* tipo 2; HOMA-IR: modelo de avaliação da homeostase – resistência à insulina; IVGTT: *intravenous glucose tolerance test* - teste de tolerância à glicose intravenosa, MTT: *meal tolerance test* - teste de refeição padrão, QUICKI: *quantitative insulin check index*; RI: resistência à insulina; SI: sensibilidade à insulina; TDG: tolerância diminuída à glicose; TNG: tolerância normal à glicose; TTOG: teste de tolerância à glicose oral.

## 2. Objetivos

### Objetivo geral:

- Avaliar o efeito da cirurgia de derivação biliopancreática (DBP) na função da célula-beta de mulheres obesas grau I e II portadoras de diabetes *mellitus* tipo 2, utilizando estímulos com glicose oral e intravenosa.

### Objetivos específicos:

- Avaliar o efeito da cirurgia de DBP na sensibilidade à insulina, na extração hepática de insulina e no tempo de atraso de resposta da célula-beta ao estímulo com glicose.
- Avaliar o efeito agudo da cirurgia de DBP no controle glicêmico e nos níveis de adiponectina sérica.
- Comparar a função da célula-beta, a sensibilidade à insulina, a extração hepática de insulina, o tempo de atraso, o controle glicêmico, e os níveis de adiponectina sérica do grupo cirúrgico (pré *versus* pós-operatório) com dois grupos controles compostos por mulheres eutróficas e obesas grau I e II, ambas com tolerância normal à glicose.

### 3. Material e métodos

#### 3.1 Delineamento do estudo e casuística

Realizou-se um estudo do tipo controlado não randomizado, composto por um grupo experimental que recebeu uma intervenção cirúrgica e por dois grupos controles que não receberam intervenção.

O presente estudo foi conduzido com 68 mulheres na menacme que compuseram os seguintes grupos:

- **Controle magro (CMagro):** 19 mulheres eutróficas (IMC =  $23,0 \pm 2,2$  kg/m<sup>2</sup>) com tolerância normal à glicose
- **Controle obeso (CObeso):** 18 mulheres obesas (IMC =  $35,0 \pm 4,8$  kg/m<sup>2</sup>) com tolerância normal à glicose,
- **Cirúrgico (ObesoDM2):** 31 mulheres obesas (IMC:  $36,3 \pm 3,7$  kg/m<sup>2</sup>) portadoras de diabetes *mellitus* tipo 2, das quais 20 foram submetidas à cirurgia de derivação biliopancreática.

Os pacientes pertencentes ao grupo CMagro foram selecionadas por meio de cartazes afixados no campus da UNICAMP e por meio de divulgação da pesquisa no *site* eletrônico da própria universidade. Os pacientes pertencentes aos grupos CObeso e ObesoDM2 foram selecionados no Ambulatório de Síndrome Metabólica e no Ambulatório de Diabetes, Obesidade e Metabolismo, ambos com funcionamento no Gastrocentro / UNICAMP.

Os grupos CMagro, CObeso e os pacientes pertencentes ao grupo ObesoDM2 não operados passaram por todos os testes e avaliações uma única vez. Os pacientes submetidos à cirurgia foram reavaliados no período de um mês pós-operatório.

Os 11 pacientes pertencentes ao grupo ObesoDM2 que não foram submetidos à cirurgia desistiram por motivos aleatórios, como mudança de residência para outros estados brasileiros, o que dificultaria o tratamento e seguimento dos mesmos; questões religiosas; e desistência por parte dos pacientes por medo do procedimento cirúrgico. A perda desses pacientes não acarretou prejuízo à análise dos dados, pois o grupo submetido à DBP (n = 20) não diferiu do ponto de vista estatístico do grupo com 31 pacientes em relação aos parâmetros antropométricos e clínicos do período pré-operatório.

O diagnóstico de diabetes foi estabelecido conforme os critérios da *American Diabetes Association* (37). O grupo ObesoDM2 apresentou tempo médio de DM2 de 4,7 anos, variando de 3 meses a 18 anos. Das pacientes submetidas à cirurgia, 12 estavam em tratamento exclusivo com Metformina, sete estavam em tratamento com Metformina associada à Sulfoniluréias, e uma paciente estava em tratamento exclusivo com dieta e exercício físico.

Os critérios de inclusão para a participação no estudo foram:

- Capacidade de entender os procedimentos do estudo,
- Concordar voluntariamente em participar do estudo, assinando o termo de consentimento livre e esclarecido,
- Ser do gênero feminino,
- Possuir idade igual ou superior a 20 anos,
- Estar no período da menacme,
- Apresentar variação do peso menor que 5% nos últimos três meses,
- Possuir resultado negativo para a presença de anticorpo anti-GAD.

Os critérios de exclusão para a participação no estudo foram:

- Hemoglobina glicada  $\geq 10\%$ ,
- Estar em uso de drogas incretino-miméticas, de inibidores da enzima dipeptidil peptidase-4 e em uso de insulina,
- Estar em uso de corticosteróides orais por mais de 14 dias consecutivos ou injetáveis nos últimos três meses,
- Possuir disfunção hepática (transaminases três vezes acima do valor de normalidade) e renal (creatinina superior a 1,4 mg/dl),
- Possuir histórico de neoplasia recente (últimos cinco anos).

### **3.2 Aspectos éticos**

O protocolo do presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP (Anexo 1).

A obtenção do consentimento livre e esclarecido foi realizada pelo pesquisador principal, seguindo as orientações da Resolução 196/96 do Ministério da Saúde. O esclarecimento verbal consistiu em uma explicação ao paciente realizada pelo pesquisador, abrangendo os seguintes tópicos: objetivos da pesquisa; justificativa e procedimentos utilizados; riscos possíveis e benefícios esperados; forma de acompanhamento dos voluntários e assistência; sigilo quanto aos dados da pesquisa e liberdade de se recusar a participar, sem nenhuma forma de prejuízo.

O termo de consentimento livre e esclarecido foi apresentado pelo pesquisador ao indivíduo e, após anuência deste, foi preenchido e assinado em duas vias, uma para o voluntário e outra arquivada pelo pesquisador. Os voluntários receberam auxílio transporte, lanches e almoço nos dias de coleta de dados.

### 3.3 Dados clínicos

Foram verificados dados demográficos, história médica, sinais vitais (pressão arterial e frequência cardíaca) antes dos demais procedimentos do estudo.

A pressão arterial foi aferida após repouso de pelo menos 10 minutos pelo método auscultatório utilizando-se um esfigmomanômetro de coluna mercúrio.

### 3.4 Avaliação antropométrica

A avaliação antropométrica foi realizada exclusivamente pelo mesmo avaliador durante toda a coleta de dados, seguindo as técnicas preconizadas por Lohman e cols (70). Os pacientes trajaram roupas de pano fino e permaneceram descalças durante a avaliação. A estatura foi determinada com a utilização de um estadiômetro fixo na parede, com extensão de 220 cm e subdivisão de 0,1 cm. O peso foi aferido em balança eletrônica digital posicionada em superfície plana, com capacidade máxima para 200 kg e sensibilidade de 100g. O IMC foi calculado pela fórmula:  $\text{peso (Kg)} / \text{altura (m)}^2$ . O excesso de peso foi calculado como o peso atual menos o peso referente ao IMC de 25 kg/m<sup>2</sup> para cada paciente.

As circunferências da cintura, do quadril e da coxa foram aferidas com fita métrica flexível e inelástica, com subdivisão de 0,1cm, tomando-se o cuidado para não haver compressão dos tecidos. Para a aferição das circunferências da cintura e do quadril o avaliado permaneceu de pé, parado, com os músculos abdominais relaxados e com o peso corporal distribuído igualmente nos dois pés, os quais ficavam separados aproximadamente em 25 a 30 cm. A circunferência da cintura foi aferida ao nível umbilical, com a leitura realizada no momento final da expiração. A circunferência do quadril foi aferida ao nível da sínfise púbica com a fita circundando o quadril na parte mais saliente entre a cintura e a

coxa. Posteriormente, calculou-se a razão cintura-quadril. A circunferência da coxa foi aferida do lado direito do corpo, no ponto médio entre a dobra inguinal e a borda proximal da patela. A fita foi posicionada perpendicularmente ao eixo vertical. O avaliado permaneceu de pé e com a perna direita ligeiramente flexionada.

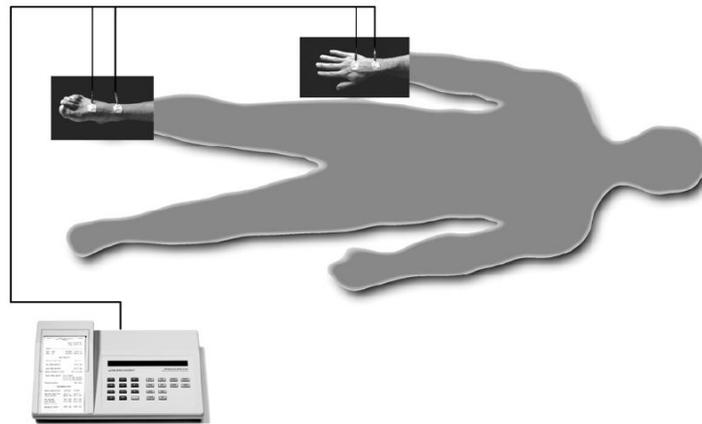
O diâmetro abdominal sagital foi aferido com um *caliper* abdominal (Holtain Kahn Abdominal Caliper®) de haste móvel e subdivisão de 0,1 cm. Durante a avaliação a voluntária esteve na posição supina e com os joelhos flexionados em uma mesa examinadora de superfície firme. Para garantir maior conforto ao avaliado, foi utilizado um travesseiro baixo, de forma que o mesmo não comprometesse a horizontalidade do tronco (Figura 8). A medida foi aferida ao nível umbilical. As leituras foram realizadas no milímetro mais próximo, quando a haste móvel do caliper tocou o abdômen ligeiramente, sem compressão, após a expiração normal (71).



**Figura 8** - Caliper abdominal utilizado para aferição do diâmetro abdominal sagital.

### 3.5 Avaliação da composição corporal

O percentual de gordura corporal foi avaliado por meio da técnica de bioimpedância elétrica. Utilizou-se o analisador de bioimpedância horizontal tetrapolar - *Bioimpedance Analyzer* - BIA 310 (Figura 9). Antes da realização da medida, cada voluntário foi orientado a seguir o protocolo proposto por Lukaski e cols. (72)

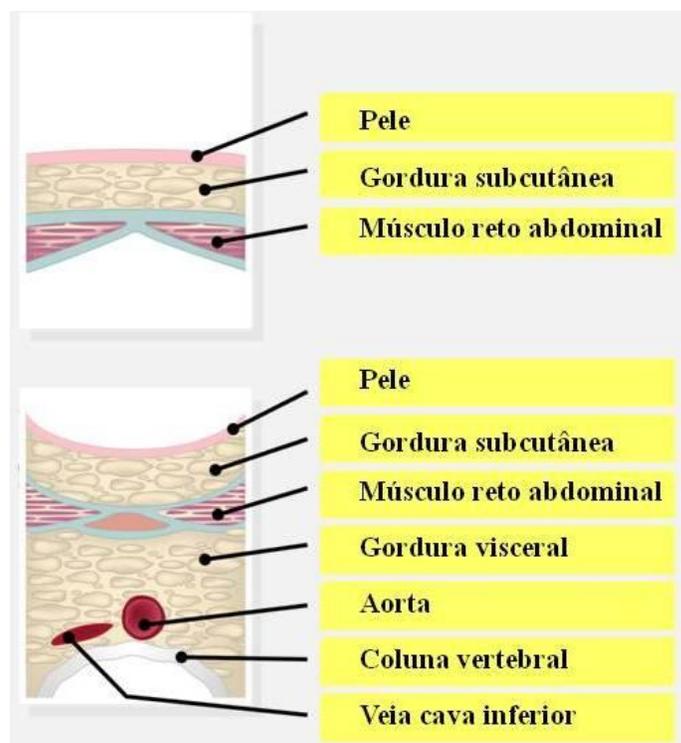


**Figura 9** - Ilustração do teste de bioimpedância tetrapolar.

### 3.6 Testes de imagem

#### 3.6.1 Avaliação da gordura intra-abdominal

As espessuras das gorduras subcutânea e visceral da região abdominal foram avaliadas por ultrassonografia usando um transdutor de 3,5-MHz posicionado 1 cm acima da cicatriz umbilical. A espessura de gordura subcutânea foi definida como a distância entre a pele e a face externa do músculo reto abdominal e a gordura visceral foi definida como a distância entre a face interna do músculo reto abdominal e a parede anterior da aorta (Figura 10) (73; 74). A leitura foi realizada em duplicata diretamente das imagens congeladas na tela.



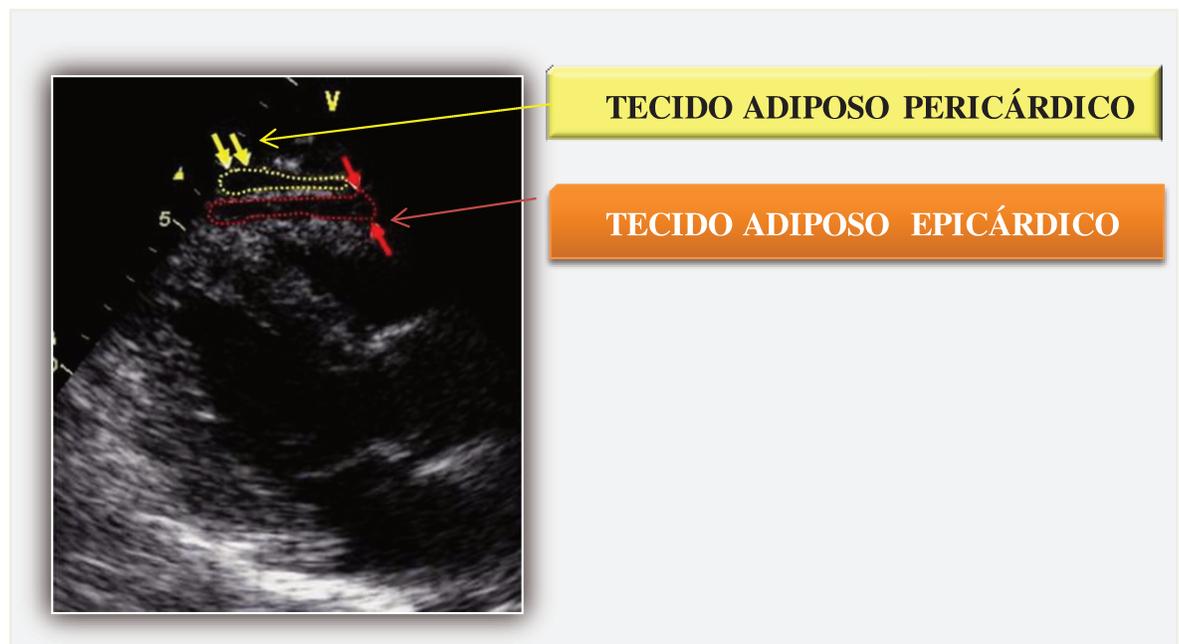
**Figura 10** - Referências anatômicas utilizadas para as medidas ultrasonográficas da gordura intra-abdominal<sup>1</sup>.

### 3.6.2 Avaliação das gorduras epicárdica e pericárdica

A avaliação de ambas as gorduras foi realizada durante o ecocardiograma transtorácico guiado modo-M bidimensional, com a utilização do equipamento de alta resolução (Vivid 3 - GE Healthcare) com um transdutor linear 10L H40412LG (4-11 MHz). Durante o exame, os pacientes permaneceram em decúbito lateral esquerdo. Anatomicamente, os tecidos adiposos epicárdico e pericárdico são claramente diferentes. O tecido adiposo epicárdico foi definido como o espaço relativamente livre de eco localizado entre a parede externa do miocárdio e a camada visceral do pericárdio. O tecido adiposo pericárdico foi definido como o espaço livre de eco localizado entre o pericárdio visceral e

<sup>1</sup>Fonte: <http://www.myhealthywaist.org/documentation-centre> - acesso livre

parietal (Figura 11). As espessuras foram medidas no corte paraesternal de eixo longo e curto em imagens congeladas no modo B, perpendicularmente à parede livre do ventrículo direito ao final da sístole em 3 ciclos cardíacos, usando o anel aórtico como ponto de referência anatômica para o corte paraesternal de eixo longo, e o nível de músculos papilares para o corte de eixo curto. As melhores medidas das espessuras dos tecidos adiposo epicárdico e pericárdico são obtidas ao final da sístole, porque elas estão comprimidas durante a diástole (75; 76). Todas as medidas foram tomadas em triplicata e o valor médio foi utilizado nas análises.



Adaptado de Iacobellis e cols. (77)

**Figura 11** - Localização anatômica das gorduras epicárdica e pericárdica.

### 3.6.3 Avaliação da espessura da camada íntima média carotídea

A espessura da íntima-média carotídea foi obtida com o paciente em posição supina, com a cabeça girada levemente para o lado oposto. A medida foi realizada a 2 cm da

bifurcação carotídea, sendo a espessura íntima-média da parede avaliada como a distância entre a interface lúmen-íntima e a interface média-adventícia (78). Utilizou-se o equipamento de alta resolução (Vivid 3 - GE Healthcare) com um transdutor linear de 10 MHz. As medidas foram realizadas em triplicata e o valor médio foi utilizado nas análises.

As medidas das gorduras intra-abdominal, epicárdica e pericárdica e a espessura da íntima-média carotídea foram avaliadas pelos mesmos profissionais durante toda a coleta de dados.

### 3.6.4 Medida da confiabilidade dos testes de imagem

Na Tabela 2 está demonstrada a confiabilidade intra-observador para os testes de imagem realizados no presente estudo. É possível observar elevada confiabilidade para todas as medidas. O coeficiente de correlação intraclasse igual a um indica elevada confiabilidade, considerada como a ausência de erro; e próximo ou igual a zero indica ausência de reprodutibilidade.

**Tabela 3** - Confiabilidade intra-observador dos testes de imagem realizados

Variáveis	Coefficiente de correlação intra-classe (IC 95%)	<i>p</i>
Gordura subcutânea	0,98 (0,97 - 0,98)	0,001
Gordura visceral	0,99 (0,98 - 0,99)	0,001
Gordura epicárdica	0,96 (0,94 - 0,97)	0,001
Gordura pericárdica	0,88 (0,82 - 0,92)	0,001
Íntima média carotídea	0,96 (0,93 - 0,97)	0,001

IC: intervalo de confiança

### **3.7 Testes dinâmicos**

Devido à complexa resposta da célula-beta aos diferentes estímulos com glicose, utilizou-se um teste com estímulo oral e um teste com estímulo intravenoso para se obter o estudo detalhado das diversas etapas da cascata de secreção de insulina.

O pacientes do grupo ObesoDM2 em uso de hipoglicemiantes orais tiveram sua medicação suspensa 24 horas antes da realização dos testes.

#### **3.7.1 Teste de tolerância à glicose oral – TTOG**

Após jejum noturno de 12 horas, um cateter intravenoso era inserido em uma veia antecubital para coleta de sangue. O período basal compreendeu a coleta de sangue nos tempos -30, -15 e 0 minutos. Posteriormente, uma solução gelada contendo 75 g de glicose era ingerida por um tempo máximo de 2 minutos. As amostras seguintes eram coletadas nos tempos 10, 20, 30, 60, 90, 120, 180 e 240 minutos para a determinação da glicose, insulina e peptídeo-C plasmáticos. O protocolo total consistiu na coleta de 11 amostras de sangue durante o período de 270 min. (79). Ao final do teste era oferecida uma refeição.

#### **3.7.2 Teste de *clamp* hiperglicêmico**

Após jejum noturno de 12 horas, com o paciente em decúbito dorsal em posição confortável, eram realizadas duas punções venosas com cateter tipo venocan. A primeira retrógrada em uma veia superficial da mão, na qual eram realizadas todas as coletas de sangue. A mão era mantida aquecida por uma manta térmica (~50° a 55° C) para arterIALIZAÇÃO do sangue venoso. No outro braço, outra cânula era inserida numa veia da fossa ante-cubital contra-lateral para infusão de solução glicosada a 25%. A infusão de glicose era dividida em duas fases: “primeira dose”, que compreende uma quantidade suficiente de glicose para elevar agudamente a glicemia ao platô de 180 mg/dL, e a “dose

de manutenção” que compreende a quantidade suficiente de glicose para manter a glicemia no platô de 180 mg/dl ao longo das três horas de teste. A primeira dose era infundida em bolo, sendo a quantidade de glicose baseada no peso corporal e na glicemia inicial de cada indivíduo:

$$\text{Bolo inicial de glicose (mL)} = 4 \times \frac{\text{Peso (kg)} \times 1,5 \times [180 \text{ (mg/dL)} - \text{glicemia inicial (mg/dL)}]}{1000}$$

A segunda dose era de manutenção, sendo calculada a cada intervalo de 5 minutos ao longo do teste. A infusão foi realizada com a utilização de uma bomba (Optima MS Fresenius Kabi). Para as dosagens da glicemia, o sangue era processado em uma mini centrífuga (Star plus - Labtrade do Brasil Ltda) e a dosagem era realizada no bioanalizador (*glucose analyzer* YSI 2700 - YSI Life Sciences, Yellow Spring, OH, USA). As coletas de sangue aconteceram da seguinte maneira, nos primeiros 30 minutos que antecederam a infusão de glicose, foram colhidas três amostras basais, a cada 15 minutos, para dosagem da glicose, insulina e peptídeo C plasmáticos. Após a infusão em bolo, nos primeiros dez minutos do clamp, eram coletadas amostras de sangue a cada 2,5 minutos, e posteriormente a cada 5 minutos. Em todas as amostras, era dosada a glicemia plasmática. A insulina e o peptídeo-C foram igualmente quantificados durante os vinte minutos iniciais do clamp e posteriormente a cada vinte minutos até o final do estudo (80). Após o teste, era oferecida uma refeição ao voluntário.

### **3.7.3 Índices de sensibilidade à insulina, função da célula-beta, extração hepática de insulina e tempo de atraso**

Os índices utilizados na avaliação da sensibilidade à insulina e função da célula-beta encontram-se na Tabela 3. A utilização do modelo mínimo oral e intravenoso

possibilitou a avaliação de diferentes aspectos da cascata secretória da célula-beta. Os índices de responsividade ( $\Phi$ ) caracterizam a sensibilidade da célula-beta ao estímulo com glicose de forma pura, ou seja, a secreção pré-hepática de insulina. Os *disposition indexes* são considerados os melhores parâmetros de função da célula-beta, uma vez que representam a função da célula-beta ajustada para um dado nível de sensibilidade à insulina.

A extração hepática de insulina basal foi calculada a partir dos valores basais de insulina e peptídeo-C plasmáticos. A extração hepática de insulina estimulada durante o TTOG foi calculada a partir da seguinte fórmula:

$$EH_{tot} = \frac{AAC(Cp(t))Vc - AUC(I(t))VI}{AUC(Cp(t))Vc}$$

AAC = área abaixo da curva, Cp = concentração de peptídeo-C plasmático, I = concentração de insulina, VI = volume de distribuição da insulina, VC= volume de distribuição do peptídeo-C, t = tempo.

A partir do modelo mínimo de peptídeo-C calculou-se o tempo de atraso para o teste de tolerância à glicose oral e para o *clamp* hiperglicêmico. O tempo de atraso representa o tempo necessário para a célula-beta recrutar novos grânulos de insulina para comporem o *pool* de grânulos prontamente liberáveis, serem ancorados e exocitados em resposta a uma dada glicemia (21).

**Tabela 4** - Índices de sensibilidade à insulina, secreção de insulina e função de célula-beta extraídos do jejum, do teste de tolerância à glicose oral e do teste de clamp hiperglicêmico.

Teste	Índice	Fórmula	Ref.
Jejum RI	HOMA-IR	$\frac{\text{Glicose plasmática} \left(\frac{\text{mmol}}{\text{l}}\right) \times \text{Insulina plasmática} \left(\frac{\text{mU}}{\text{l}}\right)}{22,5}$	(31)
TTOG SI	OGIS	$f(\text{Gli}0', \text{Gli}90', \text{Gli}120', \text{Ins}0', \text{Ins}90', \text{Dose oral de glicose})$	(81)
	$S_{\text{Ioral}}$	Modelo mínimo oral de glucose	(82)
Função da célula-beta	Índice insulinogênico	$\frac{\Delta \text{ insulina plasmática } 30' \text{ min.}}{\Delta \text{ glicose plasmática } 30' \text{ min.}} \text{ e } \frac{\Delta \text{ insulina plasmática } 30' \text{ min.}}{\Delta \text{ glicose plasmática } 30' \text{ min.}} / \text{HOMA-IR}$	(83)
	Razão AUC	$\frac{\text{AUC insulina plasmática}}{\text{AUC glicose plasmática}} \text{ e } \frac{\text{AUC peptídeo-C plasmático}}{\text{AUC glicose plasmática}}$ Método trapezoidal, considerando-se tempo 0 aos 240 min.	(84)
	Responsividade ( $\Phi$ ) da célula-beta	Modelo mínimo de peptídeo-C -Basal $\Phi_b$ , dinâmica $\Phi_d$ (etapas finais da secreção de insulina: ancoragem, fusão e exocitose), estática $\Phi_s$ (etapas iniciais da secreção de insulina: síntese, processamento e maturação do grânulo de insulina) e total $\Phi_{\text{oral}}$ ( $\Phi_d$ e $\Phi_s$ combinadas)	(21; 79)

	<i>Disposition</i>	$DI_b = \Phi_b \times SI_{oral}; DI_d = \Phi_d \times SI_{oral}; DI_s = \Phi_s \times SI_{oral};$	(21)
	<i>Indexes</i>	$DI_{oral} = \Phi_{oral} \times SI_{oral}$	
<b>Clamp</b> SI	ISI	(TIG média última h. do teste) / (Ins média última h. do teste)	(85)
	ISI <sub>mmagra</sub>	(TIG média última h. do teste ajustada para massa magra ) / (Ins média última h. do teste)	(85)
	S <sub>Iclamp</sub>	Modelo mínimo de glicose	(86)
Função da célula-beta	Responsividade ( $\Phi$ ) da célula-beta	Modelo mínimo de peptídeo- C -Dinâmica $\Phi_d$ (1ª fase de secreção de insulina); estática $\Phi_s$ (2ª fase de secreção de insulina) e total $\Phi_{clamp}$ ( $\Phi_d$ e $\Phi_s$ combinadas)	(21; 79)
	<i>Disposition indexes</i>	$DI_d = \Phi_d \times S_{Iclamp}; DI_s = \Phi_s \times S_{Iclamp}; DI_{clamp} = \Phi_{clamp} \times S_{Iclamp}$	(21)

AAC: área abaixo da curva; DI: *disposition index*; Glic: glicemia; HOMA: *Homeostasis Model Assessment*; Ins: insulina plasmática; OGIS: *oral glucose insulin sensitivity*; S<sub>I</sub>: sensibilidade à insulina; RI: resistência à insulina; TIG: taxa de infusão de glicose

### **3.8 Cirurgia de derivação biliopancreática (DBP)**

Durante todo o estudo, os procedimentos foram realizados pela mesma equipe cirúrgica. A técnica de DBP realizada no presente estudo é uma adaptação da técnica original proposta por Scopinaro e cols. (87). O procedimento realizado consiste em uma ressecção gástrica de aproximadamente 60% com uma reconstrução em Y-de-Roux. O volume residual do estômago é em torno de 300 ml. O intestino delgado é seccionado a 280 - 320 cm a partir da válvula ileocecal, e a sua porção distal é anastomosada ao estômago remanescente. A extremidade proximal do íleo, que compreende o intestino delgado remanescente (envolvido no transporte do suco biliopancreático, mas excluído do trânsito alimentar), é anastomosado a 80 - 120 cm de distância da válvula íleocecal. Consequentemente, o comprimento total de absorção intestinal é reduzido a 280 -300 cm, cujos 80 - 120 cm finais são denominados de canal comum, local em que o suco biliopancreático e o alimento ingerido se misturam. A técnica original consiste em um comprimento total de absorção intestinal de 250 cm e um canal comum de 50 cm, conferindo maior risco de desnutrição ao paciente, em especial em indivíduos com índices menores de adiposidade, como no presente estudo (87).

A técnica de DBP promove um estado permanente de má digestão seletiva e consequentemente má absorção de substratos ricos em energia, especificamente as gorduras e proteínas devido ao deslocamento dos sucos digestivos em relação ao trânsito alimentar no intestino delgado (87).

### **3.9 Ensaios biológicos**

Os níveis de colesterol total, HDL-colesterol e triglicérides foram dosados por métodos enzimáticos. Os níveis de LDL-colesterol foram calculados pela equação de

Friedewald. A hemoglobina glicada foi determinada por cromatografia líquida de alta performance (HPLC). A proteína C-reativa ultrasensível foi determinada pelo método de nefelometria automatizada de alta sensibilidade. As glicemias de jejum e estimulada foram dosadas no bionalisador Glucose Analyzer YSI 2700 (YSI Life Sciences, Yellow Spring, OH, USA) com precisão de 2%. A insulina e o peptídeo-C plasmáticos foram dosados pelo método de quimioluminescência (Immulite 1000 System; Siemens Health Diagnostics, USA). Os coeficientes de variação intra e inter-ensaio foram 5,2 % - 6,4 % e 5,9 % - 8,0 % para insulina; e 1,9 % - 3,3% e 3,8 % - 5,5% para peptídeo-C, respectivamente. Os níveis de adiponectina foram mensurados pelo método ELISA (DuoSetELISA human adiponectin - R&DSyste® Development System), com coeficientes de variação intra e inter-ensaio de 2,5 a 4,7% e 5,8 a 6,9%, respectivamente.

### 3.10 Análise estatística

A construção do banco de dados e as análises estatísticas foram realizadas no *software* IBM SPSS Statistics 20.0.

Utilizou-se o teste de Shapiro-Wilk (88) para avaliar a distribuição das variáveis. Para as variáveis com distribuição normal, os dados foram apresentados em média  $\pm$  desvio padrão e para aquelas sem distribuição normal os dados foram apresentados em mediana e variação interquartílica e/ou semi-amplitude interquartílica.

A avaliação da confiabilidade intra-observador dos testes de imagem foi realizada pelo coeficiente de correlação intraclass - CCI (efeito aleatório – um fator), sendo que CCI = 1 indica elevada confiabilidade (considerada ausência de erro) e CCI = 0 indica nenhuma reprodutibilidade. O intervalo de confiança de 95% para cada valor do CCI foi calculado (89).

O teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para comparar os três grupos estudados (CMagro vs.CObeso vs.ObesoDM2 pré-cirúrgico; e CMagro vs.CObeso vs.ObesoDM2 pós-cirúrgico). Os testes *post hoc* de Duncan e Bonferroni foram utilizados para identificar quais grupos diferiram entre si.

O teste de Wilcoxon foi utilizado para comparar o grupo ObesoDM2 antes e após a cirurgia (88).

O nível de significância adotado foi de  $p < 0,05$ .

## 4. Resultados

### 4.1 Características demográficas, antropométricas, de composição corporal e metabólicas dos grupos estudados no pré-operatório

Embora todas as mulheres avaliadas estivessem no período da menacme, o grupo CMagro foi mais jovem que o grupo ObesoDM2 ( $p < 0,001$ ).

É interessante observar que, apesar dos grupos CObeso e ObesoDM2 estarem na mesma faixa de IMC e não diferirem em relação ao percentual de gordura corporal total, ambos apresentaram distinta distribuição da gordura corporal. O grupo ObesoDM2 apresentou maior circunferência da cintura e maior relação cintura-quadril que o grupo CObeso ( $p < 0,001$ ), indicando a presença de um depósito aumentado de gordura na região abdominal.

O grupo ObesoDM2 apresentou níveis plasmáticos de insulina similares aos do grupo CObeso e aumentados em relação ao grupo CMagro ( $p = 0,01$ ). A adiponectina sérica também foi semelhante entre os dois grupos de obesos, mas esteve diminuída no grupo ObesoDM2 quando comparado ao grupo CMagro ( $p = 0,02$ ). A hemoglobina glicada, a glicemia de jejum e a glicemia de 2 horas após estímulo com glicose estiveram significativamente mais elevadas no grupo ObesoDM2 comparados aos dois grupos controle ( $p = 0,001$ ) (Tabela 5).

**Tabela 5** – Características demográficas, clínicas, antropométricas e composição corporal dos grupos controle magro, controle obeso e obeso portador de diabetes tipo 2 antes da cirurgia.

Variáveis	Grupos			p
	CMagro (n = 19)	CObeso (n = 18)	ObesoDM2 (n = 31)	
Idade (anos)	35 (26 - 41)	37 (30 - 44)	45 (40 - 48) <sup>*,**</sup>	0,001
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	22,9 (21,5 - 23,9)	33,2 (30,8 - 40,4)	36,0 (33,2 - 39,3) <sup>*</sup>	0,001
Circunferência da cintura (cm)	82,5 ± 5,3	108,6 ± 11,6	116,0 ± 9,8 <sup>*,**</sup>	0,001
Relação cintura-quadril	0,84 ± 0,03	0,91 ± 0,06	0,97 ± 0,05 <sup>*,**</sup>	0,001
Gordura corporal (%)	29,0 ± 3,0	39,6 ± 4,2	40,9 ± 2,6 <sup>*</sup>	0,001
Hemoglobina glicada (%)	4,4 ± 0,6	4,9 ± 0,7	7,3 ± 1,5 <sup>*,**</sup>	0,001
Glicemia de jejum (mg/dl)	85 (82 - 90)	93 (89 - 95)	136 (107 - 161) <sup>*,**</sup>	0,001
Glicemia pós-prandial (mg/dl)	102 (96 - 115)	120 (111 - 136)	260 (225 - 320) <sup>*,**</sup>	0,001
Insulina de jejum (μU/l)	5,0 (3,9 - 6,7)	6,6 (5,4 - 11,6)	11,2 (6,9 - 16,5) <sup>*</sup>	0,001
Adiponectina (μg/ml)	4,3 (2,1 - 5,6)	2,1 (1,2 - 3,6)	1,6 (1,1 - 2,9) <sup>*</sup>	0,002

IMC: índice de massa corporal. \* p < 0,05 *versus* CMagro; \*\* p < 0,05 *versus* Cobeso. Dados apresentados em média ± desvio-padrão para as variáveis com distribuição normal, e em mediana (variação interquartilica) para as variáveis sem distribuição normal. Teste de Kruskal-Wallis seguido do teste *post hoc* de Bonferroni.

Os resultados das variáveis: circunferência da coxa, diâmetro abdominal sagital, espessuras das gorduras abdominal visceral e subcutânea, espessuras das gorduras epicárdica e pericárdica, espessura da camada da íntima média da carótida, níveis pressóricos, colesterol total e frações, triglicérides e proteína-C reativa estão apresentados na Tabela 12 do anexo 8.2.

#### **4.2 Características antropométricas, de composição corporal e metabólicas no pós-operatório**

Todas as pacientes submetidas à DBP foram estudadas um mês após o procedimento. Após a cirurgia, o excesso de peso corporal reduziu significativamente ( $p < 0,001$ ). Em paralelo houve redução significativa ( $p < 0,05$ ) em todos os indicadores antropométricos avaliados e também no percentual de gordura corporal ( $p < 0,01$ ). A hemoglobina glicada, a glicemia de jejum, a glicemia 2 horas após estímulo com glicose e a insulinemia de jejum apresentaram redução significativa ( $p < 0,01$ ), enquanto os níveis de adiponectina sérica aumentaram de forma significativa ( $p = 0,036$ ), (Tabela 6).

Após a cirurgia, a maioria dos pacientes deixaram de usar medicamentos anti-diabéticos. Apenas uma paciente permaneceu em uso exclusivo de Metformina, e uma outra paciente em terapia com Metformina associada à Sulfoniluréia. A glicemia plasmática de jejum ( $p < 0,001$ ) e a glicemia plasmática 2 horas após estímulo oral com glicose melhoraram de forma significativa após a cirurgia ( $p < 0,01$ ). Um mês após a cirurgia de DBP, 12 das 20 pacientes apresentaram glicemia de jejum dentro dos valores de normalidade ( $< 100$  mg/dl), três apresentaram glicemia de jejum alterada ( $100 - 126$  mg/dl) e cinco ainda estavam com níveis glicêmicos elevados ( $> 126$  mg/dl). De acordo com o TTOG, os níveis glicêmicos 2 horas após estímulo estavam adequados em 14 pacientes ( $< 140$  mg/dl), alterados em 5 pacientes ( $140 - 200$  mg/dl) e elevados em uma única paciente ( $> 200$  mg/dl).

**Tabela 6** - Características antropométricas, de composição corporal e metabólicas do grupo obeso portador de diabetes tipo 2, antes e após a cirurgia.

Variáveis	Grupo ObesoDM2		p
	Pré DBP (n=20)	Pós DBP (n=20)	
Excesso de peso corporal (kg)	29,6 ± 10,5	19,4 ± 9,5	0,001
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	36,5 ± 3,7	32,4 ± 3,4	0,001
Circunferência da cintura (cm)	117,5 ± 11,0	107,1 ± 10,3	0,001
Relação cintura-quadril	0,98 ± 0,06	0,95 ± 0,06	0,006
Gordura corporal (%)	41,2 ± 2,5	38,1 ± 2,8	0,001
Hemoglobina glicada (%)	7,2 ± 1,3	6,1 ± 1,1	0,004
Glicemia de jejum (mg/dl)	133 ± 38	98 ± 19	0,001
Glicemia pós-prandial (mg/dl)	259 (231 - 306)	119 (110 - 180)	0,002
Insulina de jejum (μU/l)	11,7 (8,6 - 16,7)	5,2 (3,6 - 7,5)	0,001
Adiponectina (μg/ml)	1,71 (1,14 - 3,20)	2,45 (2,04 - 4,34)	0,036

IMC: índice de massa corporal. Dados apresentados em média ± desvio-padrão para as variáveis com distribuição normal, e em mediana (variação interquartilica) para as variáveis sem distribuição normal. Teste de Wilcoxon.

Os resultados das variáveis: circunferência da coxa, diâmetro abdominal sagital, espessuras das gorduras abdominal visceral e subcutânea, espessuras das gorduras epicárdica e pericárdica, espessura da camada da íntima média da carótida, níveis pressóricos, colesterol total e frações, triglicérides e proteína-C reativa estão apresentados na Tabela 13 do anexo 8.2.

### 4.3 Efeito agudo da DBP na sensibilidade à insulina, na extração hepática de insulina, na função de célula-beta e no tempo de atraso

#### 4.3.1 Sensibilidade à insulina (SI)

Antes da cirurgia, no TTOG e no teste de *clamp* hiperglicêmico, o grupo ObesoDM2 apresentou menor SI comparado ao grupo CMagro ( $p < 0,01$ ) e SI similar comparado ao grupo CObeso (Tabela 7 e Figura 12).

Após a cirurgia, a  $S_{Ioral}$  e a  $S_{Iclamp}$  apresentaram aumento significativo no grupo ObesoDM2, tanto no estímulo oral (~ 224%,  $p < 0,001$ ) quanto no estímulo intravenoso (~ 137%,  $p < 0,01$ ). Os demais índices de resistência/sensibilidade à insulina: HOMA-IR, OGIS, e ISI e  $ISI_{mm}$  também apresentaram melhora significativa ( $p < 0,01$ ) com a intervenção cirúrgica (Figura 13).

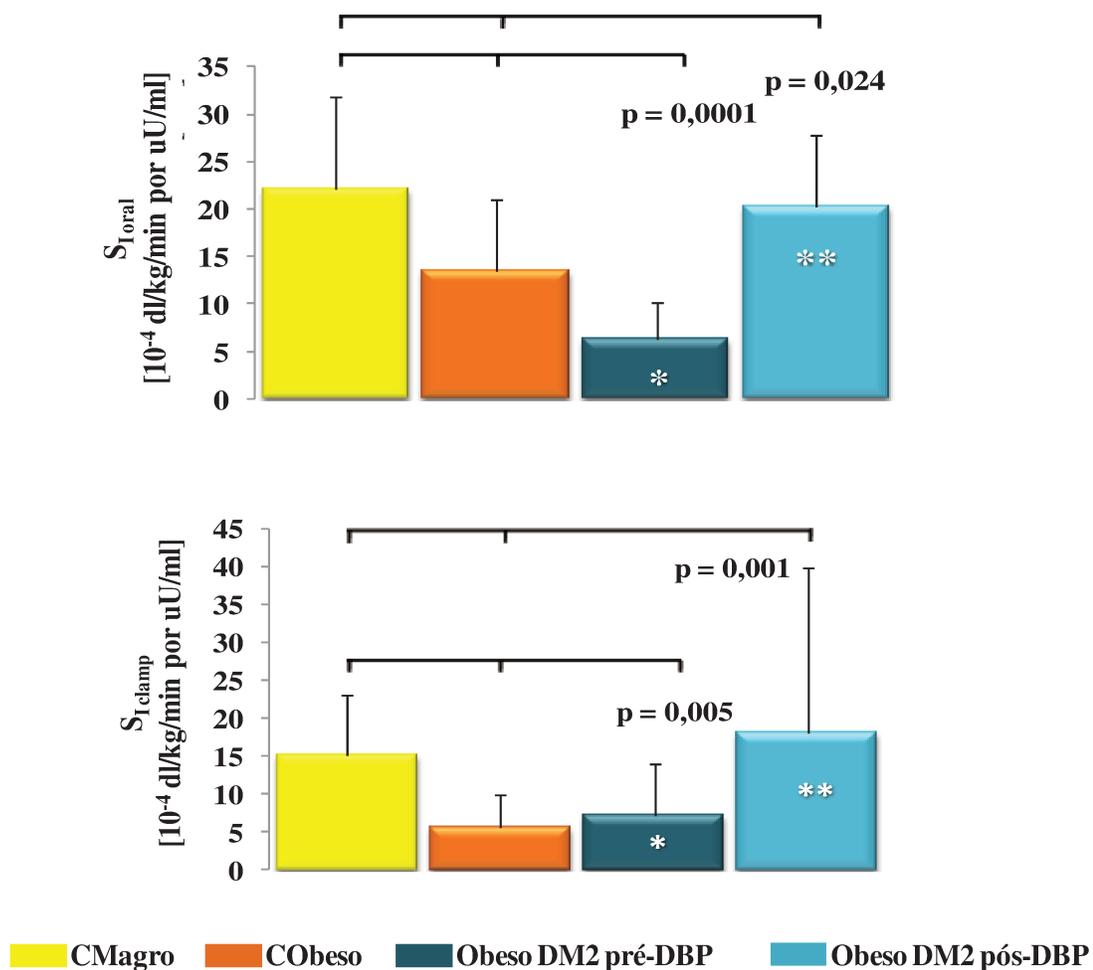
Um mês após a DBP, o grupo ObesoDM2 passou a apresentar níveis de  $S_{Ioral}$  e de  $S_{Iclamp}$  estatisticamente comparáveis ao grupo CMagro e superiores ao grupo CObeso ( $p < 0,05$ ), (Tabela 7 e Figura 12).

**Tabela 7** - Comparação da sensibilidade à insulina avaliada pelos teste de tolerância à glicose oral e teste de *clamp* hiperglicêmico entre os grupos controle magro, controle obeso, e obeso com diabetes tipo 2 nas avaliações pré e um mês após cirurgia.

Variáveis	CMagro (n=19)	CObeso (n=18)	ObesoDM2		p
			Pré DBP (n=31)	Pós DBP (n=20)	
S <sub>I oral</sub> [10 <sup>-4</sup> dl/kg/min por uU/ml]	22,2 (18,8-38,2)	13,5 (7,4-22,2)	6,3* (3,8-11,6)		0,001
S <sub>I clamp</sub> [10 <sup>-4</sup> dl/kg/min por uU/ml]	15,1 (8,3-24,2)	5,6 (2,6-11,2)	7,2* (3,2-16,8)		0,005
					0,024
					0,001

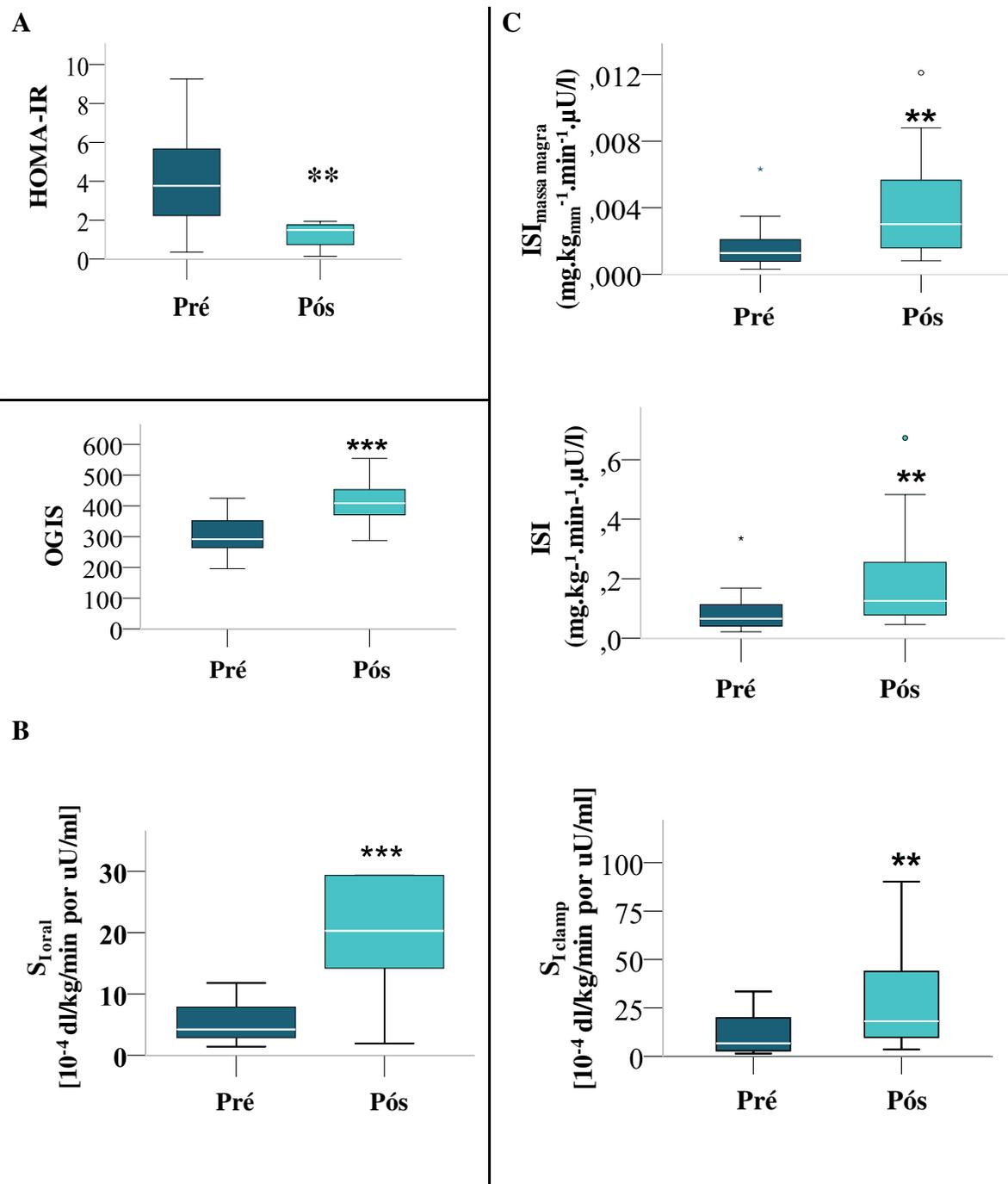
Dados apresentados em mediana (variação interquartílica: p25-p75). S<sub>i</sub>: sensibilidade à insulina calculada a partir dos modelos mínimos de glicose. Teste de Kruskal Wallis, seguido do teste *post hoc* de Duncan.

\* p < 0,05 *versus* CMagro; \*\* p < 0,05 *versus* CObeso



Dados expressos em mediana e semi-amplitude interquartílica.  $S_I$ : sensibilidade à insulina calculada a partir dos modelos mínimos de glicose. Teste de Kruskal Wallis seguido do teste *post hoc* de Duncan. \*  $p < 0,05$  vs, CMagro NGT; \*\*  $p < 0,05$  vs, CObeso.

**Figura 12** - Comparação da sensibilidade à insulina do teste de tolerância à glicose oral e do teste de *clamp* hiperglicêmico entre os grupos controle magro, controle obeso, e obeso com diabetes tipo 2 nas avaliações pré e um mês após a cirurgia.



Teste de Wilcoxon. \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ .

**Figura 13** - Sensibilidade à insulina dos pacientes obesos portadores de DM2 no jejum (A), teste de tolerância à glicose oral (B) e *clamp* hiperglicêmico (C), antes e após a cirurgia.

### 4.3.2 Extração hepática de insulina (EH)

Antes da cirurgia, a EH de insulina basal e estimulada não diferiram entre os três grupos estudados em ambos os testes (Tabela 8 e Figura 14).

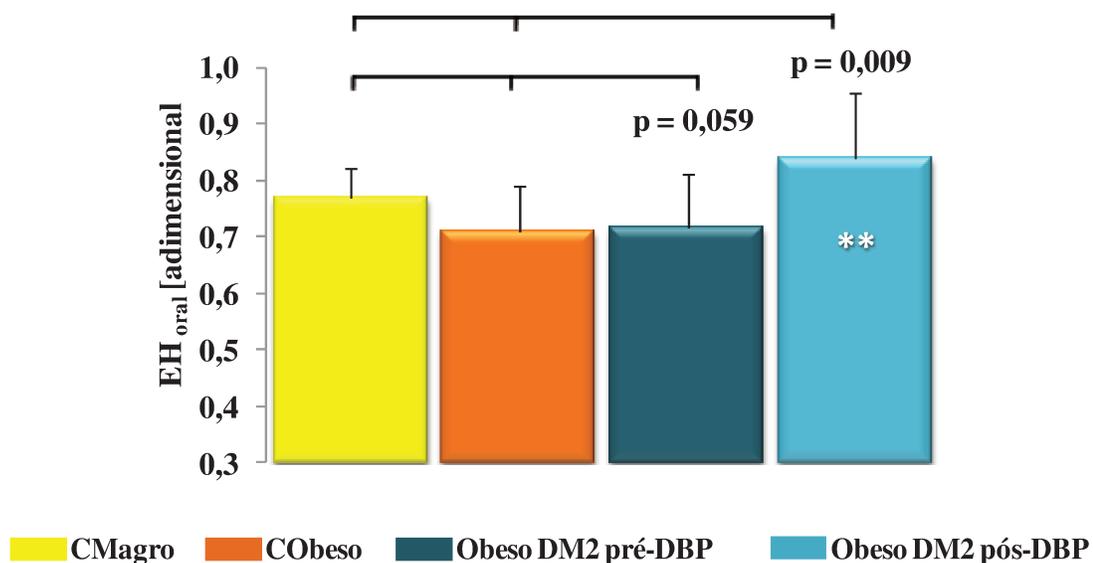
Após a cirurgia, no grupo ObesoDM2, a EH de insulina apresentou aumento significativo nos estados basal ( $p < 0,05$ ) e estimulado ( $p < 0,01$ ), (Figura 15).

Ao comparar o grupo cirúrgico com os dois grupos controles, a EH de insulina basal permaneceu similar entre os três grupos, enquanto a EH estimulada apresentou-se aumentada no grupo ObesoDM2 comparado ao grupo CObeso ( $p < 0,01$ ). Nenhuma diferença estatística foi observada para o grupo CMagro (Tabela 8 e Figura 14).

**Tabela 8** - Comparação da extração hepática de insulina basal e estimulada durante o teste de tolerância à glicose oral entre os grupos controle magro, controle obeso, e obeso com diabetes tipo 2 nas avaliações pré e um mês após cirurgia.

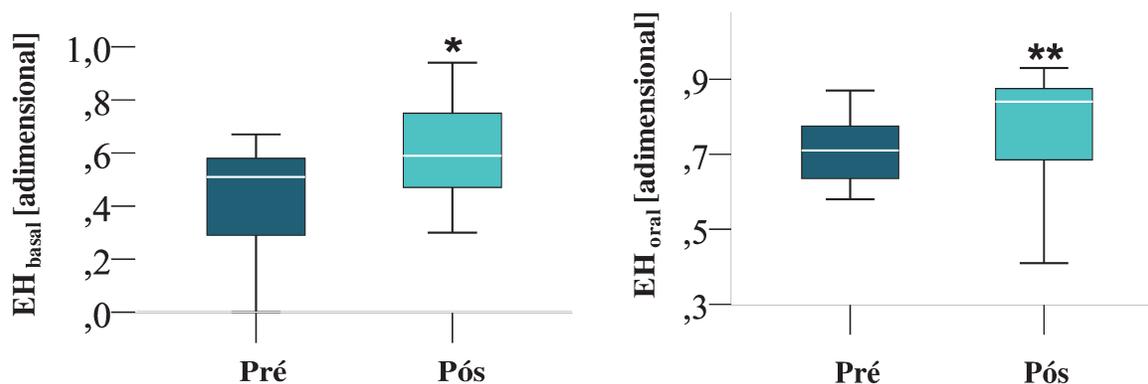
Variáveis	CMagro (n=19)	CObeso (n=18)	ObesoDM2		Obeso DM2	
			Pré DBP (n=31)	<i>p</i>	Pós DBP (n = 20)	<i>p</i>
EH <sub>b</sub> [adimensional]	0,49 (0,39-0,66)	0,55 (0,39-0,63)	0,49 (0,30-0,58)	0,491	0,59 (0,47-0,75)	0,310
EH <sub>oral</sub> [adimensional]	0,77 (0,71-0,81)	0,71 (0,58-0,74)	0,72 (0,64-0,83)	0,059	0,84 (0,65-0,88)**	0,009

Dados apresentados em mediana (variação interquartilica p25-p75). Teste de Kruskal Wallis, seguido do teste *post hoc* de Duncan. \*  $p < 0,05$  versus CMagro; \*\*  $p < 0,05$  versus CObeso



Dados expressos em mediana e semi-amplitude interquartilica. Teste de Kruskal Wallis seguido do teste *post hoc* de Duncan. \*  $p < 0,05$  vs, CMagro; \*\*  $p < 0,05$  vs, CObeso.

**Figura 14** - Comparação da extração hepática de insulina durante o teste de tolerância à glicose oral entre os grupos controle magro, controle obeso, e obeso com diabetes tipo 2 nas avaliações pré e um mês após cirurgia.



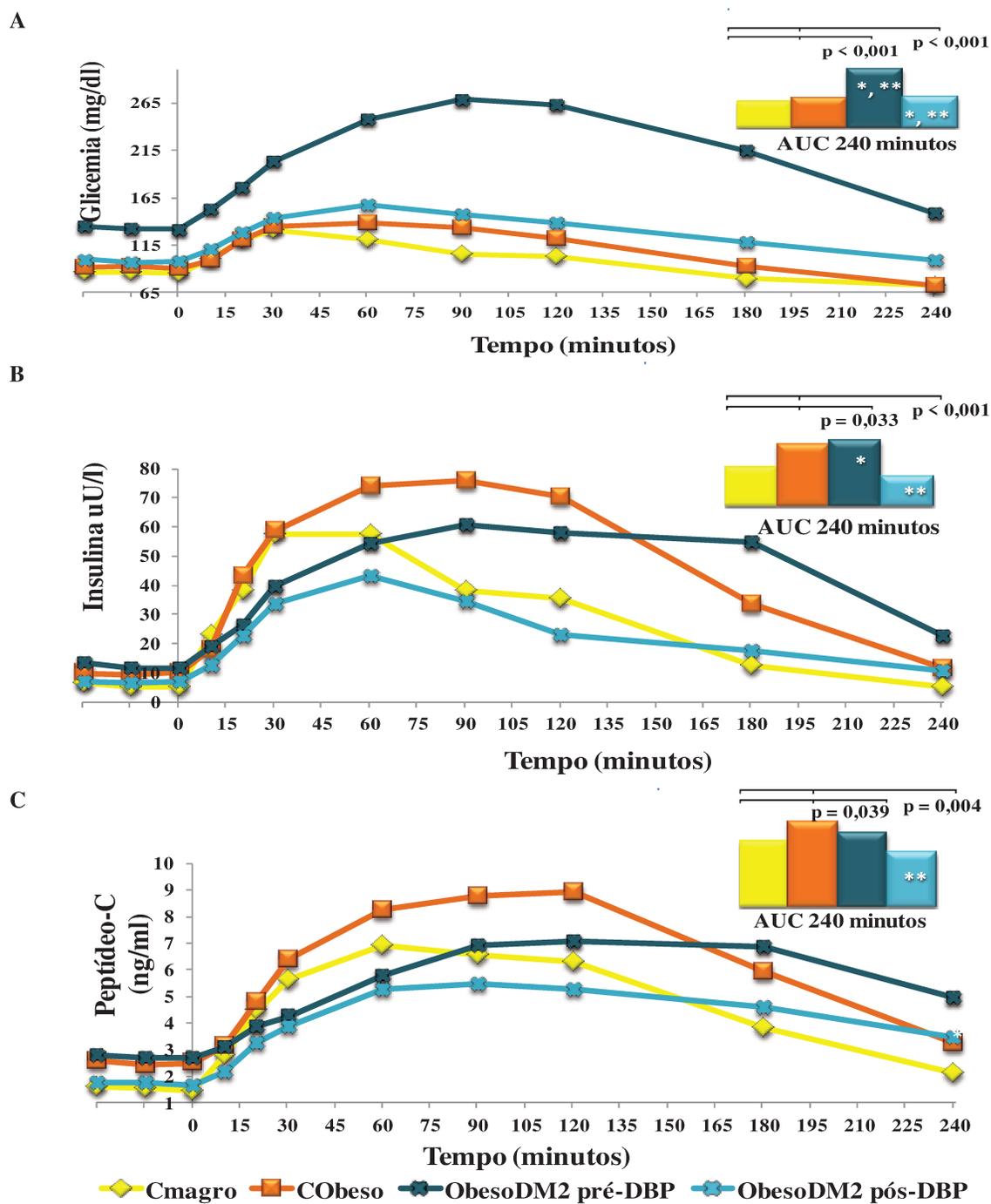
Teste de Wilcoxon. \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ .

**Figura 15** - Extração hepática (EH) de insulina dos pacientes obesos portadores de diabetes tipo 2 nas avaliações pré e um mês após cirurgia no estado de jejum e durante o teste de tolerância à glicose oral.

### 4.3.3 Função da célula-beta

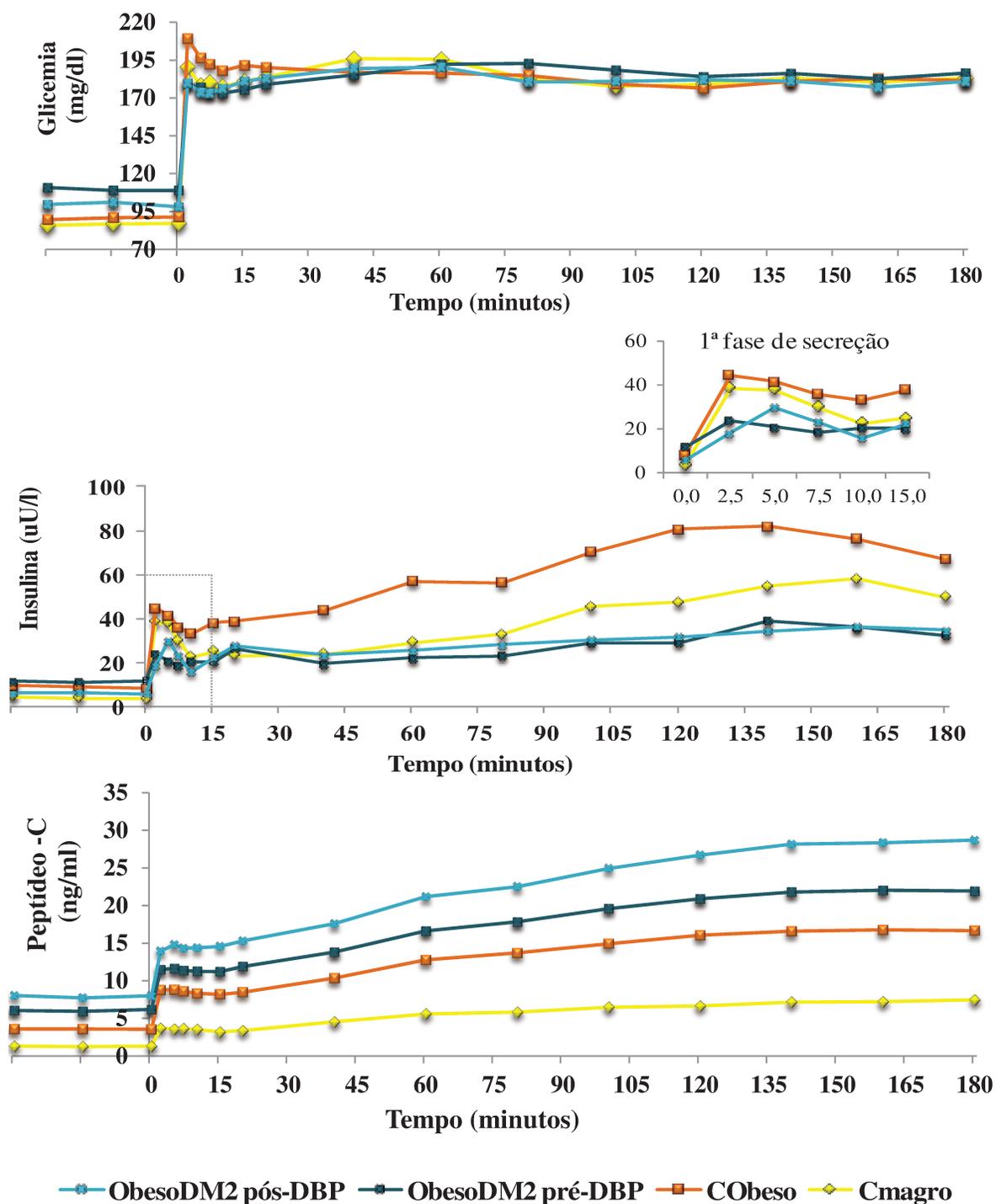
Nas Figuras 16 e 17 é possível observar a resposta dos níveis plasmáticos de glicose, insulina e peptídeo-C ao TTOG e ao teste de *clamp* hiperglicêmico, respectivamente.

No TTOG foram comparadas as áreas abaixo da curva (AUC) para cada dosagem. Antes da cirurgia, no grupo ObesoDM2, a AUC para glicose foi maior que as AUCs dos dois grupos controle ( $p < 0,001$ ). Após a cirurgia, houve redução significativa na AUC de glicose ( $p < 0,05$ ) para o grupo ObesoDM2, mas permaneceu aumentada em relação aos controles ( $p < 0,001$ ). Para os níveis plasmáticos de insulina, antes da cirurgia, o grupo ObesoDM2 apresentou AUC semelhante ao grupo CObeso, e superior ao grupo CMagro ( $p = 0,033$ ). Após a cirurgia, o Grupo ObesoDM2 assemelhou-se ao grupo Magro, alcançando valores estatisticamente menores em relação ao grupo CObeso ( $p < 0,001$ ). Em relação à AUC para peptídeo-C, no período pré-operatório, o grupo ObesoDM2 não diferiu dos dois grupos controles avaliados. Após a cirurgia, a AUC de peptídeo-C do grupo ObesoDM2 apresentou redução significativa ( $p < 0,05$ ), tornando-se inferior à do grupo CObeso ( $p = 0,004$ ), e permanecendo semelhante à do grupo CMagro.



As concentrações foram expressas em média e as AUCs em mediana. Teste de Kruskal Wallis e teste *post hoc* de Bonferroni. \*  $p < 0,05$  vs, Cmagro; \*\*  $p < 0,05$  vs, CObeso

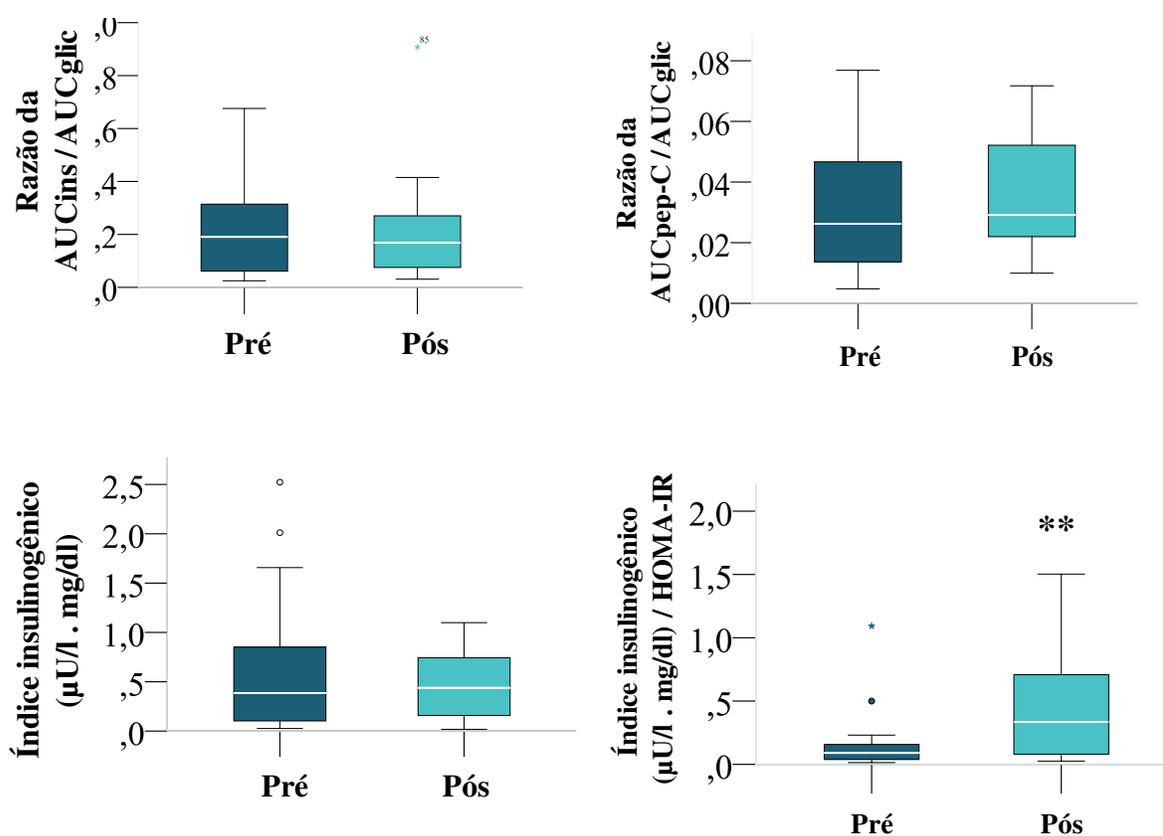
**Figura 16** - Áreas abaixo da curva de glicose (A), insulina (B) e peptídeo-C (C) plasmáticos durante o TTOG nos grupos controle magro, controle obeso e obeso DM2 no pré e no pós-operatório.



Dados expressos em média.

**Figura 17** – Glicemia, insulínia e peptídeo-C plasmático no *clamp* hiperglicêmico nos grupos controle magro, controle obeso e obeso portador de diabetes tipo 2 antes e após a cirurgia.

Ao comparar as razões  $AUC_{\text{insulina}} / AUC_{\text{glicose}}$  e  $AUC_{\text{peptídeo C}} / AUC_{\text{glicose}}$ , no pré e pós-operatório, não foi identificada diferença estatística após a cirurgia, provavelmente devido à redução simultânea que ocorreu nas AUC de cada uma dessas variáveis. O índice insulinogênico simples também não apresentou melhora após a DBP, contudo, quando ajustado para o índice HOMA-IR, foi possível identificar aumento do índice ( $p < 0,01$ ), refletindo melhora da secreção aguda de insulina (Figura 18).



Teste de Wilcoxon. \*\*  $p < 0,01$ .

**Figura 18** - Secreção de insulina nos pacientes obesos portadores de diabetes tipo 2 nas avaliações pré e um mês após cirurgia avaliada por índices empíricos obtidos do teste de tolerância à glicose oral.

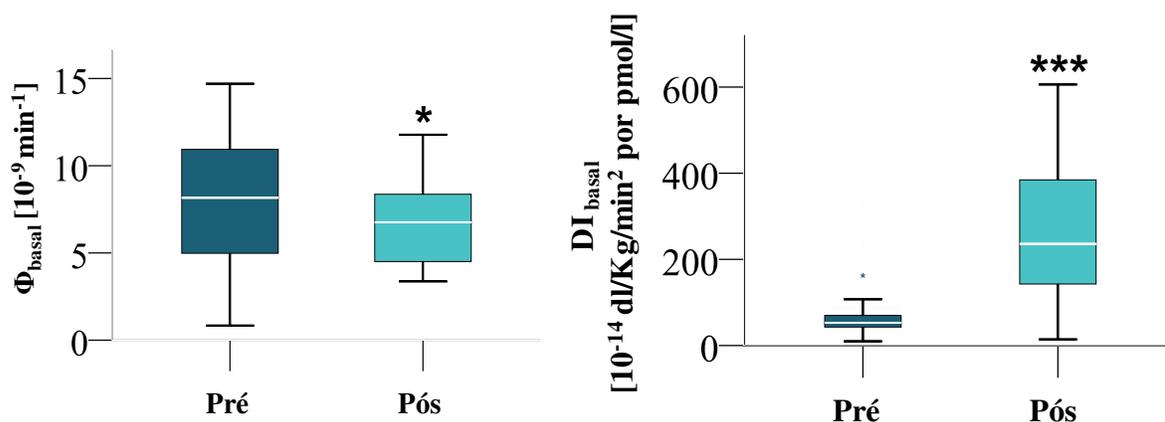
Uma adequada avaliação da função da célula-beta deve considerar o nível de  $S_I$  do indivíduo. Na descrição dos resultados de função da célula-beta obtidos dos modelos mínimos oral e intravenoso serão descritos os *disposition indexes* (DI), que representam a função da célula-beta ajustada pelo nível de SI. Os índices puros de responsividade da célula-beta à glicose serão apresentados exclusivamente nas tabelas e nos gráficos.

**Função da célula-beta basal:** antes da cirurgia, o  $DI_b$  apresentou-se diminuído ( $p < 0,05$ ) no grupo ObesoDM2 em comparação aos dois controles (Tabela 9). Após a cirurgia, O  $DI_b$  aumentou de forma significativa (pré vs. pós DBP;  $p < 0,001$ ) (Figura 19) e alcançou níveis similares aos dos grupos controles ( $p = 0,505$ ), (Tabela 9).

**Tabela 9** - Comparação da responsividade da célula-beta à glicose no estado basal e seu respectivo *disposition index* entre os grupos controle magro, controle obeso, e obeso com diabetes tipo 2 nas avaliações pré e um mês após a cirurgia.

Variáveis	CMagro (n=19)	CObeso (n=18)	ObesoDM2		p	
			Pré DBP (n=31)	Pós DBP (n = 20)		
$\Phi_b$	6,1	10,5	7,8**	0,004	6,8**	0,001
[ $10^{-9} \text{ min}^{-1}$ ]	(4,9-7,5)	(7,2-11,6)	(4,6-10,7)		(4,5-8,4)	
$DI_b$	258	169	66,6***	0,001	236	0,505
[ $10^{-14} \text{ dl/kg/min}^2 / \text{ pmol/l}$ ]	(170-455)	(119-326)	(43,5-145)		(143-385)	

Dados apresentados em mediana (variação interquartílica p25-p75). Teste de Kruskal Wallis seguido do teste *post hoc* de Duncan. \*  $p < 0,05$  vs, CMagro; \*\*  $p < 0,05$  vs, CObeso.



Teste de Wilcoxon. \*  $p < 0,05$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ .

**Figura 19** - Responsividade ( $\Phi$ ) da célula-beta à glicose e *disposition index* (DI) basais dos pacientes obesos portadores de diabetes tipo 2 nas avaliações pré e um mês após a cirurgia.

**Secreção de insulina dinâmica e primeira fase de secreção de insulina:** antes da cirurgia, o  $DI_d$  (TTOG) apresentou-se diminuído no grupo ObesoDM2 comparado aos dois grupos controle ( $p < 0,001$ ); e o  $DI_d$  (clamp) do grupo ObesoDM2 estava reduzido comparado ao grupo CMagro ( $p < 0,001$ ) e semelhante ao grupo CObeso (Tabela 10, Figuras 20A e 21A). Após a cirurgia, o  $DI_d$  aumentou de forma significativa no grupo ObesoDM2 em ambos os testes (pré vs. pós DBP;  $p < 0,05$ ), (Figuras 22A e 23A). Ao comparar o grupo ObesoDM2 pós operatório com os dois grupos controles, o  $DI_d$  (TTOG) alcançou níveis semelhantes aos do grupo CObeso e permaneceu inferior ao grupo CMagro ( $p < 0,05$ ). Não foi identificada melhora para o  $DI_d$  (clamp) em relação aos dois controles (Tabela 10, Figuras 20A e 21A).

**Secreção de insulina estática e segunda fase de secreção de insulina:** antes da cirurgia, o  $DI_s$  (OGTT) estava significativamente reduzido no grupo ObesoDM2 em comparação aos dois controles ( $p < 0,001$ ); e o  $DI_s$  (clamp) do grupo ObesoDM2 estava reduzido em relação ao do grupo CMagro ( $p < 0,05$ ) e semelhante ao do grupo CObeso (Tabela 10, Figuras 20B e 21B). Após a cirurgia, ambos os  $DI_s$  estudados apresentaram melhora significativa nos testes oral e intravenoso (pré vs. pós DBP;  $p < 0,05$ ), (Figuras 22B e 23B). Ao comparar o grupo ObesoDM2 após a DBP com os grupos controles, o  $DI_s$  (OGTT) alcançou níveis semelhantes aos do grupo CObeso e permaneceu reduzido quando comparado ao grupo CMagro; ao passo que o  $DI_s$  (clamp) alcançou níveis de normalidade comparado ao grupo CMagro, e ficou superior aos níveis do grupo CObeso ( $p < 0,05$ ), (Tabela 10, Figuras 20B e 21B).

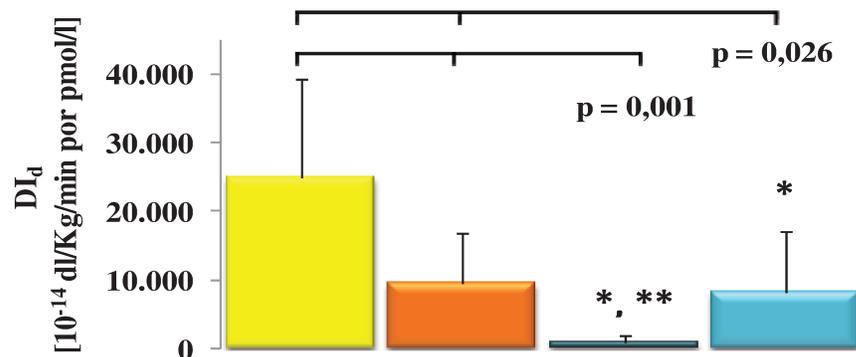
**Secreção de insulina total:** antes da cirurgia, o  $DI_{oral}$  do grupo ObesoDM2 estava diminuído em comparação aos dois controles ( $p < 0,001$ ) e o  $DI_{clamp}$  era similar ao do grupo CObeso e reduzido em comparação ao CMagro (Tabela 10, Figuras 20C e 21C). Após a cirurgia, a secreção de insulina total aumentou substancialmente em ambos os grupos ( $DI_{oral}$ : ~ 360%,  $p < 0,001$ ;  $DI_{clamp}$ : ~ 392%,  $p < 0,01$ ), (Figuras 22C e 23C). O  $DI_{oral}$  do grupo ObesoDM2 assemelhou-se ao do grupo CObeso e permaneceu inferior ao do grupo CMagro ( $p < 0,05$ ); e o  $DI_{clamp}$  do grupo ObesoDM2 assemelhou-se ao do grupo CMagro e superou o grupo CObeso ( $p < 0,01$ ), (Tabela 10, Figuras 20C e 21C).

**Tabela 10** - Responsividade da célula-beta à glicose e seus respectivos *disposition index* obtidos no TTOG e no *clamp* hiperglicêmico nos grupos controle magro, controle obeso e obeso DM2, considerando-se as avaliações pré e um mês após DBP

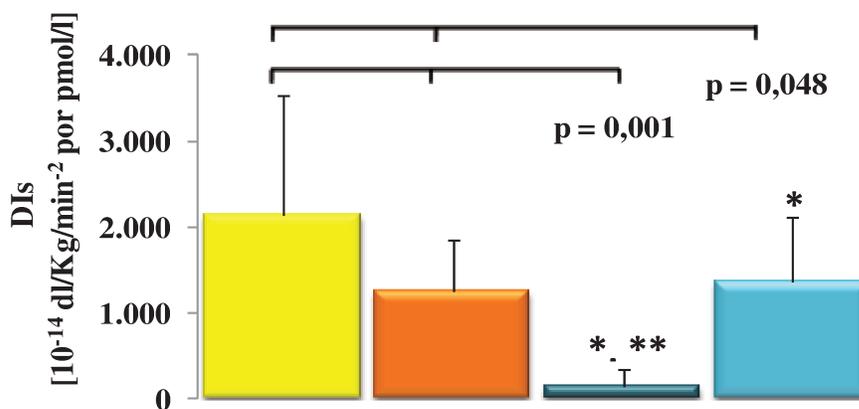
Variáveis	CMagro (n=19)	CObeso (n=18)	ObesoDM2 Pré DBP (n=31)	p	Obeso DM2 Pós DBP (n = 20)	p
<b>TTOG</b>						
$\Phi_d$ [ $10^{-9}$ ]	494 (398-794)	556 (402-697)	97 (19-165) <sup>*,**</sup>	0,001	284 (118-424) <sup>**</sup>	0,011
$\Phi_s$ [ $10^{-9}$ min <sup>-1</sup> ]	54,9 (39,8-83,0)	58,2 (35,9-84,2)	19,1 (8,4-31,4) <sup>*,**</sup>	0,001	33,6 (20,8-66,2) <sup>**</sup>	0,032
$\Phi_{oral}$ [ $10^{-9}$ min <sup>-1</sup> ]	72,9 (48,7-90,0)	75,7 (42,0-96,0)	18,2 (8,8-31,8) <sup>*,**</sup>	0,001	32,9 (21,9 -77,4) <sup>*,**</sup>	0,006
DI <sub>d</sub> [ $10^{-14}$ dl/kg/min por pmol/l]	24870 (14226-43342)	9559 (6875-21494)	826 (225-2293) <sup>*,**</sup>	0,001	8183 (2803-20429) <sup>*</sup>	0,026
DI <sub>s</sub> [ $10^{-14}$ dl/kg/min <sup>2</sup> por pmol/l]	2133 (1417-4225)	1241 (680-1914)	147 (67,8-433) <sup>*,**</sup>	0,001	1,362 (807-2318) <sup>*</sup>	0,048
DI <sub>oral</sub> [ $10^{-14}$ dl/kg/min <sup>2</sup> por pmol/l]	2822 (1581-6076)	1415 (770-2173)	163 (71,1-437) <sup>*,**</sup>	0,001	1278 (804-2402) <sup>*</sup>	0,019
<b>Clamp hiperglicêmico</b>						
$\Phi_d$ [10 <sup>-9</sup> ]	188 (147-212)	195 (98,1-231)	35,8 (1,8-90,8) <sup>*,**</sup>	0,001	52,2 (15,1-83,5) <sup>*,**</sup>	0,001
$\Phi_s$ [10 <sup>-9</sup> min <sup>-1</sup> ]	21,1 (19,4-27,5)	31,4 (21,4-39,2)	19,1 (9,6-35,4)	0,066	38,2 (26,1-47,4) <sup>*</sup>	0,024
$\Phi_{clamp}$ [10 <sup>-9</sup> min <sup>-1</sup> ]	22,3 (20,3-28,5)	32,3 (22,8-41,7)	19,4 (10,1-35,5) <sup>**</sup>	0,045	38,7 (26,1-47,8) <sup>*</sup>	0,027
DI <sub>d</sub> [ $10^{-14}$ dl/kg/min por pmol/l]	4695 (2555 - 7893)	1408 (765 - 4933)	323 (38,0 - 947) <sup>*</sup>	0,001	1401 (575 - 5218) <sup>*</sup>	0,008
DI <sub>s</sub> [ $10^{-14}$ dl/kg/min <sup>2</sup> por pmol/l]	590 (291 - 784)	295 (93,6 - 456)	223 (112 - 555) <sup>*</sup>	0,033	1155 (387 - 1607) <sup>**</sup>	0,006
DI <sub>clamp</sub> [ $10^{-14}$ dl/kg/min <sup>2</sup> por pmol/l]	630 (307 - 825)	311 (95,9 - 478)	231 (115 - 555) <sup>*</sup>	0,028	1163 (387 - 1626) <sup>**</sup>	0,007

Dados em mediana (variação interquartilica p25-p75). Teste de Kruskal Wallis, teste *post hoc* de Duncan.\*p<0,05 vs CMagro; \*\*p<0,05 vs CObeso

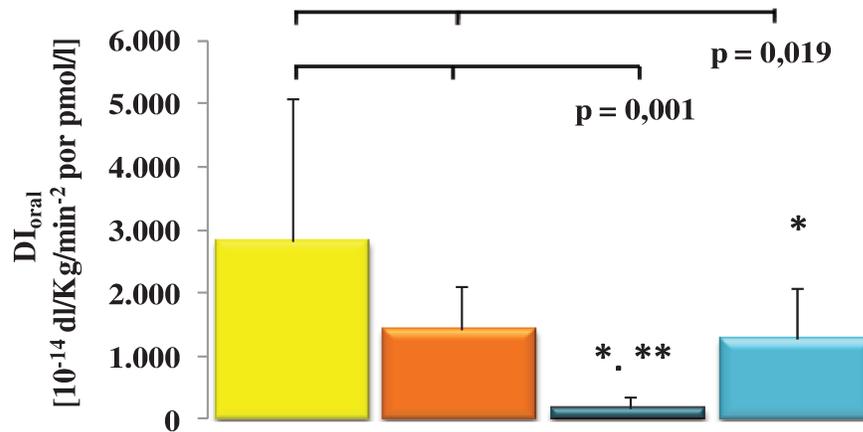
A



B



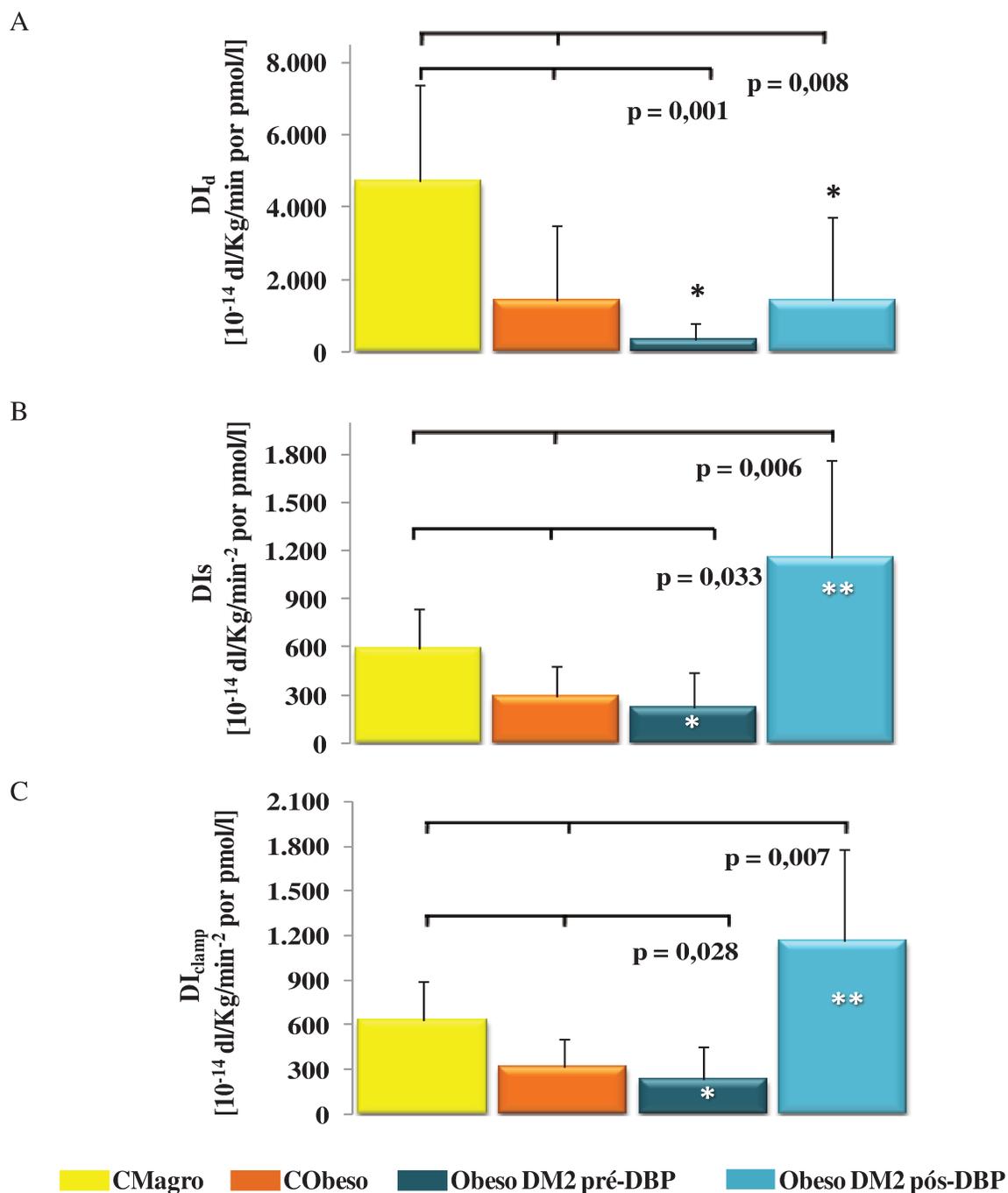
C



■ CMagro   
 ■ CObeso   
 ■ Obeso DM2 pré-DBP   
 ■ Obeso DM2 pós-DBP

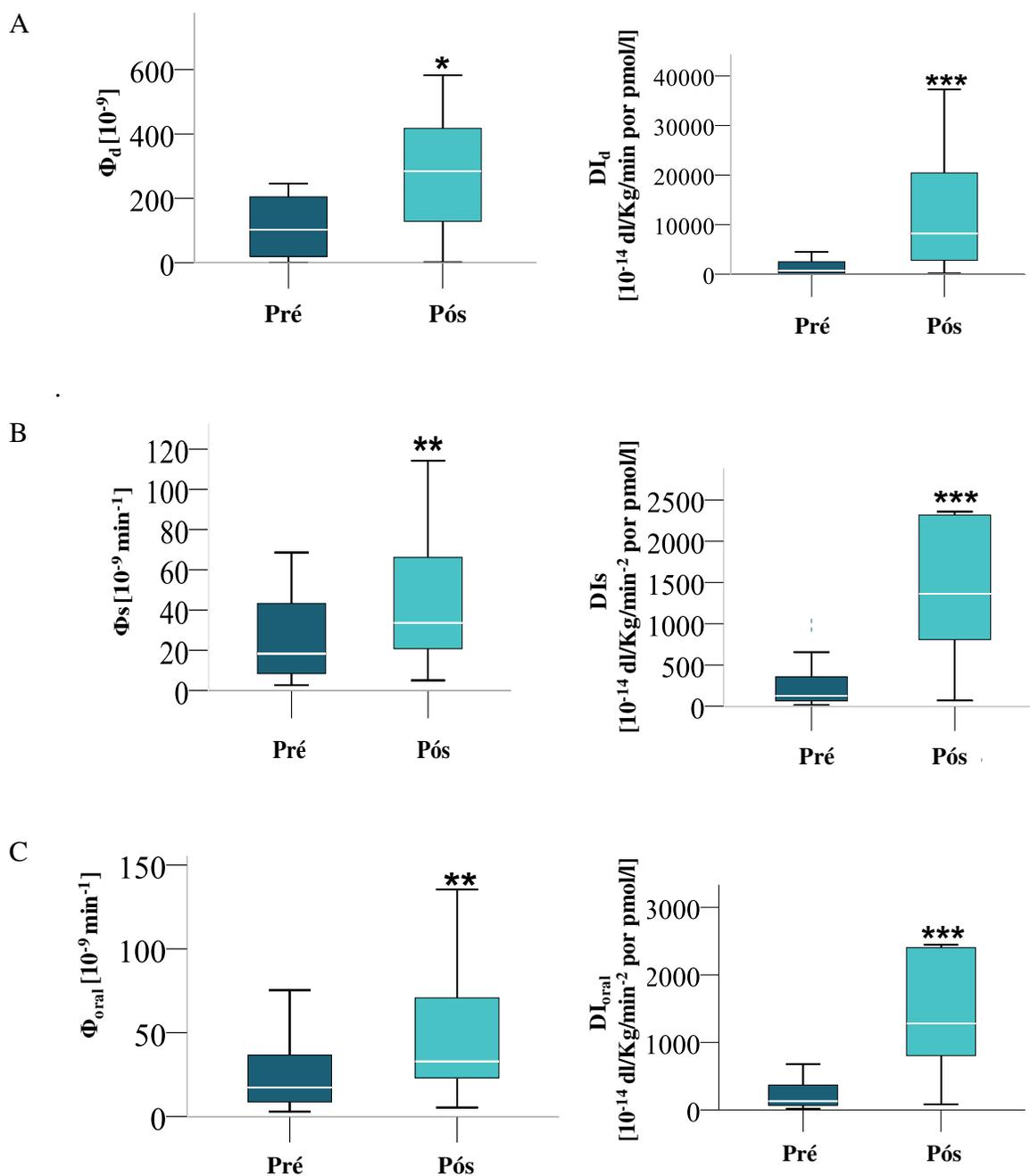
Dados expressos em mediana e semi-amplitude interquartílica. Teste de Kruskal Wallis e teste *post hoc* de Duncan. \*  $p < 0,05$  vs, CMagro; \*\*  $p < 0,05$  vs, CObeso.

**Figura 20** - Comparação dos *disposition indexes* (DI) dinâmico (A), estático (B) e total (C) no teste de tolerância à glicose oral entre os grupos controle magro, controle obeso, e obeso com diabetes tipo 2 antes e após a cirurgia.



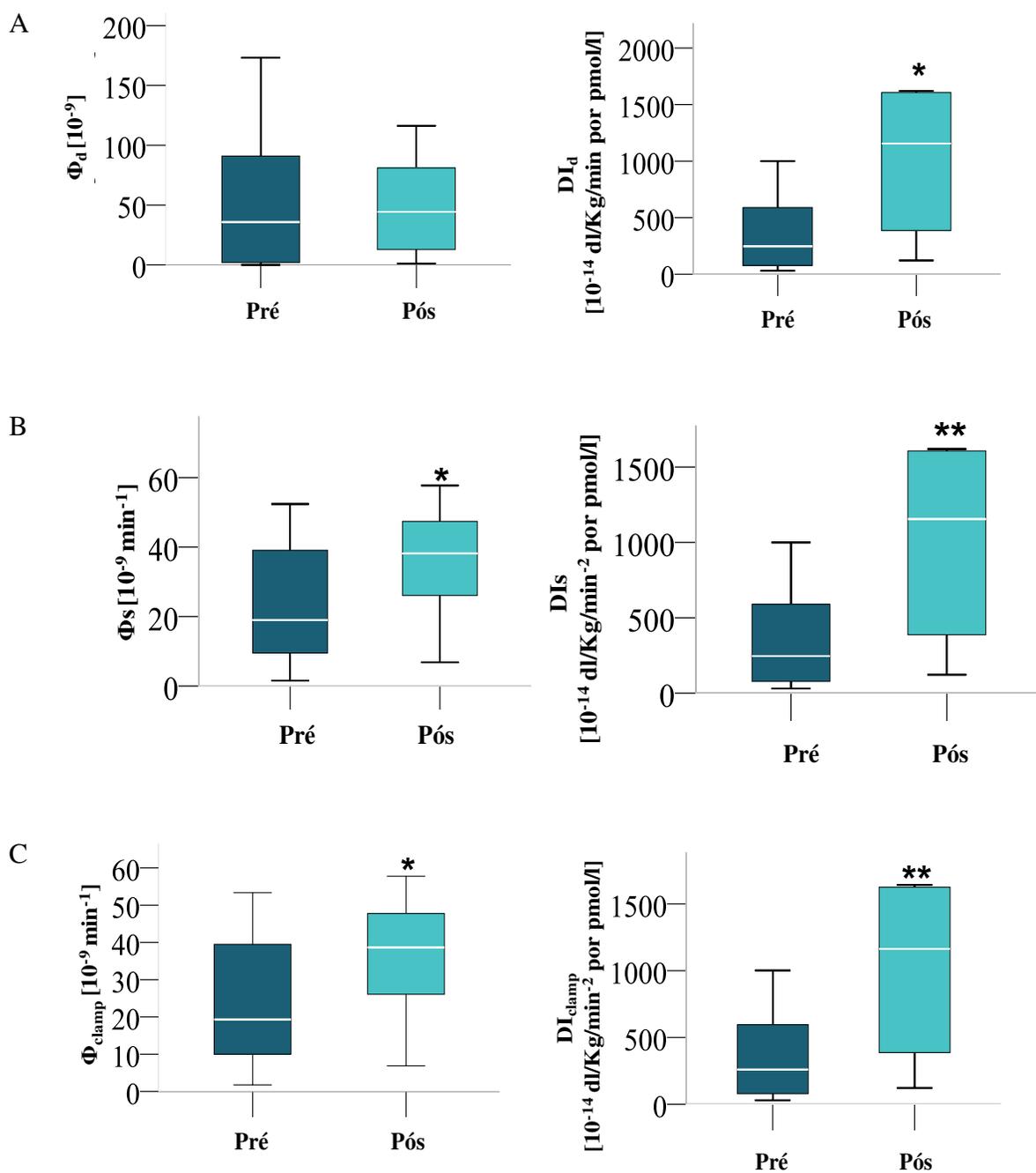
Dados expressos em mediana e semi-amplitude interquartílica. Teste de Kruskal Wallis e teste *post hoc* de Duncan. \*  $p < 0,05$  vs, CMagro; \*\*  $p < 0,05$  vs, CObeso.

**Figura 21** - Comparação dos *disposition indexes* (DI) dinâmico (A), estático (B) e total (C) no teste de *clamp* hiperglicêmico entre os grupos controle magro, controle obeso, e obeso com diabetes tipo 2 antes e após a cirurgia.



Teste de Wilcoxon. \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ .

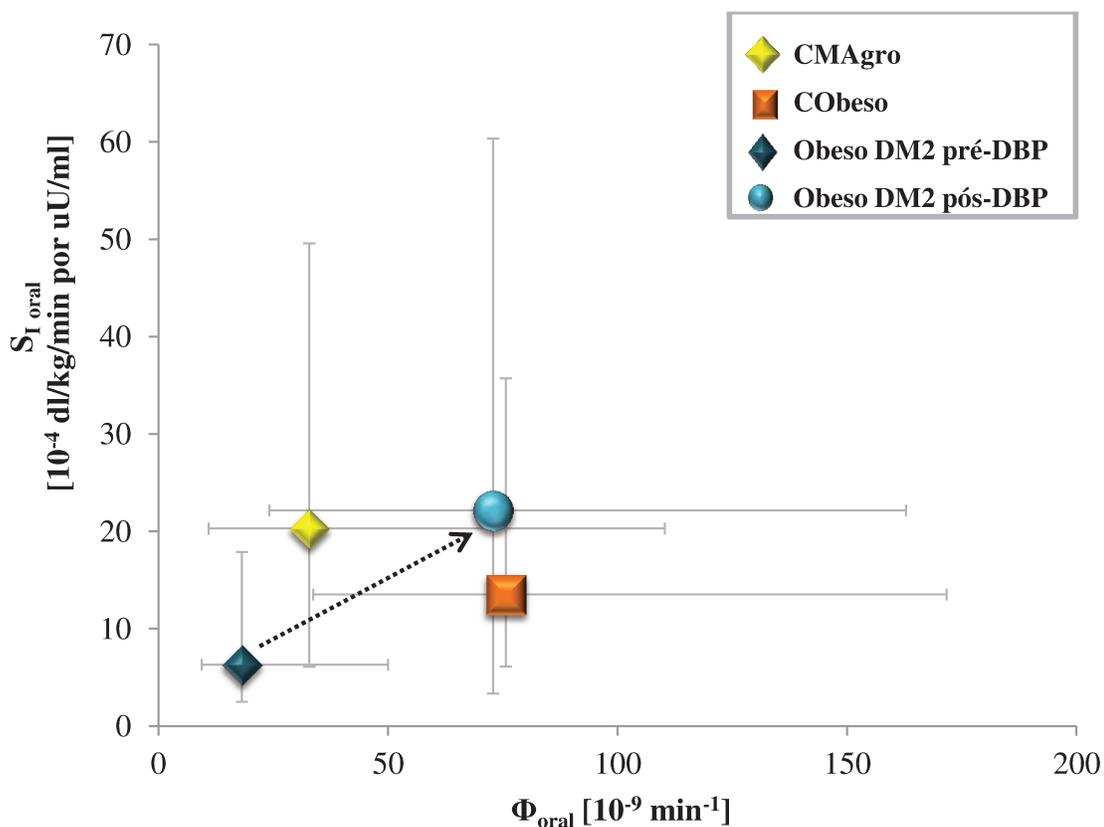
**Figura 22** - Responsividade ( $\Phi$ ) da célula-beta à glicose e *disposition indexes* (DI) dinâmicos (A), estáticos (B) e totais (C) dos pacientes obesos portadores de diabetes tipo 2 no teste de tolerância à glicose oral antes e após a cirurgia.



Teste de Wilcoxon. \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ .

**Figura 23** - Responsividade ( $\Phi$ ) da célula-beta à glicose e *disposition indexes* (DI) dinâmicos (A), estáticos (B) e totais (C) dos pacientes obesos portadores de diabetes tipo 2 avaliados no teste de *clamp* hiperglicêmico antes e após a cirurgia.

Quando a SI obtida no TTOG foi representada graficamente em função da responsividade total da célula-beta ( $\Phi_{\text{oral}}$ ) é possível observar claramente uma melhora concomitante em ambos os parâmetros, refletindo o efeito agudo da DBP no nível de tolerância à glicose do indivíduo. É também interessante observar no grupo CObeso a diminuída SI em paralelo à aumentada  $\Phi_{\text{oral}}$  comparadas ao grupo CMAgro (Figura 24).



Dados expressos em mediana e variação inter-quartilica.

**Figura 24** - Relação entre sensibilidade à insulina ( $S_I$ ) e responsividade ( $\Phi$ ) total da célula-beta à glicose nos grupos controle magro, controle obeso e obeso portador de diabetes tipo 2 antes e após a cirurgia.

#### 4.3.4 Tempo de atraso

Antes da cirurgia, o tempo de atraso apresentou-se aumentado no grupo ObesoDM2 em comparação aos dois grupos controles (Tabela 11). Após a cirurgia, o tempo de atraso não apresentou diminuição durante o TTOG [pré 20 (11 - 58) vs. pós DBP 17 (9 - 100 min.),  $p = 0,795$ ] e durante o teste de *clamp* hiperglicêmico [pré 100 (25-101) vs. pós DBP 100 (44-232 min.),  $p = 0,124$ ]. Após a cirurgia, não foi identificada melhora comparando os três grupos estudados (Tabela 11).

**Tabela 11** - Comparação do tempo de atraso de resposta da célula-beta ao estímulo com glicose oral e intravenosa entre os grupos controle magro, controle obeso, e obeso com diabetes tipo 2 nas avaliações pré e um mês após a cirurgia.

Variáveis	CMagro (n=19)	CObeso (n=18)	ObesoDM2		Obeso DM2	
			pré DBP (n=31)	<i>p</i>	pós DBP (n = 20)	<i>p</i>
<b><i>TTOG</i></b>						
Tempo de atraso [min]	8,9 (6,8-15,3)	7,2 (5,4-28,7)	19,9 (11,2-57,5)***	0,002	17,4 (9,6-100,0)***	0,017
<b><i>Clamp hiperglicêmico</i></b>						
Tempo de atraso [min]	17,5 (8,6-35,5)	22,8 (9,4-36,6)	100 (24,5-101)***	0,001	100 (43,7-232)***	0,001

Dados apresentados em mediana (variação interquartilica p25-p75). Teste de Kruskal Wallis seguido do teste *post hoc* de Duncan. \*  $p < 0,05$  versus CMagro; \*\*  $p < 0,05$  versus CObeso

## 5. Discussão

Este é o primeiro estudo que investigou o efeito agudo da cirurgia de DBP em indivíduos obesos grau I e II portadores de DM2 usando uma metodologia acurada para caracterizar em detalhes os principais aspectos da função da célula-beta.

Os principais achados do presente estudo nas avaliações de um mês após a DBP foram:

- 1) melhora substancial na SI, com o grupo cirúrgico alcançando níveis semelhantes aos do grupo CMagro e mais elevados que os do grupo CObeso;
- 2) aumento na EH de insulina, com o grupo cirúrgico permanecendo com níveis semelhantes ao grupo CMagro e superando os níveis do grupo CObeso;
- 3) melhora significativa na função da célula-beta basal e estimulada, independente da via de acesso utilizada para estimular a célula-beta com glicose (oral e intravenosa);
- 4) e ausência de melhora no tempo de atraso de resposta da célula-beta ao estímulo com glicose oral e intravenosa.

Nossos achados sobre a melhora aguda na SI (avaliada pelos índices: HOMA-IR, OGIS, ISI, ISI<sub>mm</sub>, S<sub>Ioral</sub> e S<sub>Iclamp</sub>) estão em concordância com os resultados agudos da DBP reportados em estudos prévios, que analisaram pacientes obesos portadores de DM2, utilizando índices de jejum para avaliar a SI (HOMA-IR) (52; 54; 55), e índices de SI periférica obtidos de testes dinâmicos como o TTOG (51) e o clamp euglicêmico-hiperinsulinêmico (50; 51; 53).

Nesta fase inicial, a normalização da SI após o procedimento disabsortivo parece ocorrer parcialmente de forma independente da perda de peso. Algumas evidências científicas podem ser obtidas de estudos bem delineados que utilizaram a técnica de *clamp*

euglicêmico-hiperinsulinêmico, padrão-ouro para medir a SI de forma direta (50; 90; 91). Guidone e cols. (50), em um estudo com pacientes obesos mórbidos variando de normotolerantes à glicose à portadores de DM2, demonstraram que a melhora mais pronunciada na SI foi alcançada 7 a 10 dias após a DBP, antes de ocorrer perdas significantes de peso. Alguns autores sugerem que a melhora aguda na SI pode ser parcialmente explicada pela restrição calórica (92). Contudo, após dietas de muito baixa caloria, parece haver melhora exclusiva da SI hepática em detrimento da SI periférica (90; 91). Um estudo recente do nosso grupo verificou a ausência de melhora na SI periférica um mês após a cirurgia de derivação gástrica em Y-de-Roux em mulheres na menacme (91). Resultados similares foram publicados por Muscelli e cols. (68) reforçando a diferença no efeito metabólico de diferentes técnicas cirúrgicas.

A melhora aguda na SI hepática e periférica parece ser um efeito específico da técnica de DBP, estando relacionada à modulação de fatores intestinais pela cirurgia. Embora os mecanismos de melhora rápida na SI não estejam totalmente elucidados, modificações na absorção de nutrientes, especialmente má-absorção de lipídios, depleção de gordura intramiocelular (93); alterações no metabolismo de ácidos biliares (62); e a sinergia entre modificações na microbiota intestinal, na permeabilidade intestinal (94) e na gliconeogênese intestinal (95) podem ser todos importantes para a melhora da SI.

No presente estudo também foi identificado aumento nos níveis de adiponectina sérica após a DBP, o que reflete a diminuição da adiposopatia nestes pacientes a qual pode ter contribuído para a melhora na SI. A adiponectina é uma citocina sensibilizadora da ação da insulina que atua na diminuição da gliconeogênese hepática e no aumento da oxidação muscular de ácidos graxos. Em um estudo conduzido por Salani e cols. (48) com indivíduos

---

obesos grau III também houve aumento significativo da adiponectina sérica um mês após a cirurgia de DBP, em paralelo ao decréscimo de 11% no peso corporal.

O fígado exerce um papel chave nos níveis circulantes de insulina, pois uma quantidade significativa (~ 50%) de toda a insulina secretada sofre extração hepática. Assim, o efeito da insulina nos tecidos periféricos não é determinado apenas pelo seu efeito biológico, mas também pela quantidade de insulina na qual estes tecidos estão expostos. A avaliação da EH de insulina proporciona uma outra dimensão no entendimento da relação entre secreção e ação de insulina (13).

No presente estudo, a HE de insulina do grupo ObesoDM2 aumentou após a DBP e tornou-se superior as taxas do grupo CObeso. Henry e cols. demonstraram melhora na EH de insulina após perda de peso induzida por restrição calórica em pacientes obesos portadores de DM2 (96). Estudos *in vitro* demonstraram que os ácidos graxos livres, que frequentemente estão elevados na obesidade, podem prejudicar a ligação e degradação da insulina em hepatócitos isolados de camundongos (97). Estudos *in vivo* com animais (98) e com humanos demonstraram que a EH de insulina está reduzida na presença de obesidade (99) e de tolerância diminuída à glicose (100). No estado de SI diminuída, a homeostase glicêmica é mantida por aumento da secreção de insulina e por diminuição da HE de insulina, os quais proporcionam um mecanismo fisiológico poupador e de preservação da capacidade funcional da célula-beta pancreática (101).

A obesidade *per se* associa-se com a presença de resistência à insulina e hipersecreção de insulina. No paciente obeso sem predisposição para o desenvolvimento do DM2, a dinâmica do funcionamento da célula-beta é preservada com manutenção da sensibilidade da célula-beta à glicose e consequente aumento da secreção de insulina

proporcional à demanda; e manutenção do tempo de atraso de resposta da célula-beta ao estímulo com glicose (102). Por outro lado, na presença de tolerância diminuída à glicose ou de DM2 instalado há uma perda da capacidade funcional da célula-beta, independente da presença de resistência à insulina (102). A disfunção da célula-beta é condição *sine qua non* para o desenvolvimento do DM2, a qual se caracteriza por um declínio progressivo, da redução ao desaparecimento da primeira fase de secreção de insulina até o comprometimento da segunda fase de secreção de insulina (103).

No presente estudo houve restauração na função da célula-beta basal e melhora na função da célula-beta estimulada após a DBP. A secreção basal de insulina ( $DI_{\text{basal}}$ ) apresentou-se normalizada um mês após a DBP comparada aos grupos controles. Guidone e cols. (50) identificaram redução significativa na taxa de secreção absoluta de insulina basal de indivíduos obesos mórbidos portadores de DM2 uma semana após a DBP. A melhora na função da célula-beta basal provavelmente é consequência da melhora da SI. Devido ao efeito da DBP na SI, a necessidade de hipersecreção de insulina basal diminui, produzindo redução marcante na taxa de secreção basal de insulina.

No presente estudo, é interessante observar que a secreção de insulina dinâmica ( $DI_d$ ) apresentou melhora mais acentuada no TTOG, e foi restaurada aos níveis do grupo CObeso; enquanto a secreção de insulina estática ( $DI_e$ ), relacionada à segunda fase de secreção de insulina, e a secreção de insulina total ( $DI_{\text{clamp}}$ ) foram melhor detectadas no *clamp* hiperglicêmico, assemelhando-se aos níveis do grupo CMagro.

A melhora mais acentuada na segunda fase de secreção de insulina comparada à primeira fase de secreção pode ser explicada pela perda inicial da primeira fase de secreção nos estágios iniciais do desenvolvimento do DM2, quando a glicemia de jejum e pós-

---

prandial estão apenas ligeiramente acima do normal. Estudos bem delineados conduzidos com obesos mórbidos portadores de DM2 demonstraram melhora significativa na sensibilidade da célula-beta à glicose sete dias após a DBP utilizando o TTOG (50); completa normalização da primeira fase de secreção de insulina um mês após a DBP pelo teste de tolerância intravenosa à glicose (53); e tendência à melhora na sensibilidade da célula-beta à glicose, embora sem significância estatística, sete dias após a DBP pelo TTOG (51). Além disso, neste último estudo, a sensibilidade da célula-beta à glicose permaneceu significativamente diminuída nos pacientes com DM2 em comparação ao controle composto por indivíduos magros. Polyzogopoulou e cols. (49) e Briatore e cols. (52; 54) demonstraram melhoras significantes na resposta aguda de insulina (AIR – *acute insulin response*) em pacientes obesos grau III com DM2 um mês após a DBP.

A magnitude da restauração da função da célula-beta parece depender da carga genética do indivíduo, da idade, do grau de gravidade e do tempo de duração do DM2, do nível de controle metabólico, e do grau de resistência à insulina (43).

De forma parcial, a melhora na função da célula-beta após a DBP está relacionada à modulação na produção de hormônios gastrintestinais relacionados à secreção de insulina, denominado de efeito incretínico (50). O GLP-1 potencializa a secreção de insulina de uma maneira dependente de glicose. A redução na resposta ao GLP-1 tem sido associada à obesidade e ao DM2; e o aumento nos níveis de GLP-1 tem sido relatado após a DBP (50).

A redução na lipotoxicidade e na glicotoxicidade também podem contribuir para a melhora na função da célula-beta, com efeitos positivos no estado inflamatório (69). A melhora no estado de aminotoxicidade pode ser um outro aspecto relacionado à restauração da função da célula-beta após a cirurgia. Um estudo recente com pacientes obesos

portadores de DM2 demonstrou uma maior redução nos níveis de aminoácidos de cadeia ramificada e aromáticos no grupo cirúrgico submetido à derivação gástrica em Y-de-Roux comparado ao grupo controle pareado que perdeu a mesma quantidade de peso por dieta. Esta modificação no perfil de aminoácidos circulantes esteve associada ao melhor controle glicêmico e à melhora na secreção de insulina no grupo cirúrgico (104).

Por fim, a ausência de melhora no tempo de atraso de resposta da célula-beta, ao estímulo com glicose oral e intravenosa, evidencia uma característica intrínseca do grupo ObesoDM2 não modificada pela DBP no curto prazo. Talvez esta seja uma característica da disfunção da célula-beta que poderá predispor estes pacientes à uma intolerância à glicose recorrente no futuro. Estudos de longo prazo irão determinar a evolução do tempo de atraso nesses pacientes e responder a esta questão.

A principal limitação do presente estudo é a não inclusão de um grupo de pacientes submetidos à técnica de derivação gástrica em Y-de-Roux para comparação direta com o grupo submetido à técnica de DBP uma vez que a derivação gástrica é considerada a técnica padrão-ouro em cirurgia bariátrica.

## 6. Conclusão

Os achados do presente estudo apontam em direção a várias adaptações fisiológicas positivas, relacionadas ao funcionamento das células-beta, após a cirurgia de DBP em pacientes obesos grau I e II portadores de DM2. Estas adaptações estão relacionadas à restauração na SI, ao aumento nos níveis séricos de adiponectina, à melhora na EH de insulina e na função da célula-beta no estado de jejum e nas diversas etapas do processo de síntese e secreção de insulina, explicando a melhora aguda no nível de tolerância à glicose e no controle glicêmico desses indivíduos.

A não melhora no tempo de atraso pode ser explicada pelas características do DM2 como doença crônica, progressiva e irreversível, uma vez que o tratamento cirúrgico contribui para a remissão e não resolução da doença.

A compreensão dos mecanismos de mudança no metabolismo após a DBP deverá ajudar a definir o papel do intestino na fisiopatologia do DM2, e contribuir para o desenvolvimento de novas abordagens clínicas e cirúrgicas para o tratamento da doença.

## 7. Referências

1. Ahima RS. Digging deeper into obesity. *J Clin Invest*. 2011;121(6):2076-9.
2. World Health Organization. WHO Global Infobase: data on overweight and obesity, mean BMI, healthy diets and physical inactivity. Geneva: World Health Organization. 2011.
3. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet*. 2011; 377(9765):557-67.
4. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Agência Nacional de Saúde Suplementar (Brasil). *Vigitel Brasil 2011: saúde suplementar: Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sócio-demográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2011. Série G. Estatística e Informação em Saúde*. Rio de Janeiro: s.n, 2012.134 p.
5. Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care*. 1994;17(9):961-9.
6. Carey VJ, Walters EE, Colditz GA, Solomon CG, Willett WC, Rosner BA, et al. Body Fat Distribution and Risk of Non-Insulin-dependent Diabetes Mellitus in Women: The Nurses' Health Study. *Am J of Epidemiology*. 1997;145(7):614-9.
7. Carey VJ, Walters EE, Colditz GA, Solomon CG, Willett WC, Rosner BA, et al. Body fat distribution and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. The Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol*. 1997;145(7):614-9.
8. Schienkiewitz A, Schulze MB, Hoffmann K, Kroke A, Boeing H. Body mass index history and risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(2):427-33.
9. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ: The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus--present and future perspectives. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(4):228-36.
10. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis

of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet*. 378(9765):31-40.

11. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87(1):4-14.

12. Dixon JB, Zimmet P, Alberti KG, Rubino F. Bariatric surgery: an IDF statement for obese Type 2 diabetes. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2011;55(6):367-82.

13. Kaihoh T, Masuda T, Sasano N, Takahashi T. The size and number of Langerhans islets correlated with their endocrine function: a morphometry on immunostained serial sections of adult human pancreases. *Tohoku J Exp Med*. 1986;149(1):1-10.

14. Zhao HL, Sui Y, Guan J, Lai FM, Gu XM, He L, et al. Topographical associations between islet endocrine cells and duct epithelial cells in the adult human pancreas. *Clin Endocrinol*. 2008;69(3):400-6.

15. Rorsman P, Braun M. Regulation of Insulin Secretion in Human Pancreatic Islets. *Annu Rev Physiol*. 2012;75:155-79.

16. Rieck S, Kaestner KH. Expansion of beta-cell mass in response to pregnancy. *Trends Endocrinol Metab*. 2010;21(3):151-8.

17. Bonner-Weir S, Smith FE. Islet cell growth and the growth factors involved. *Trends Endocrinol Metab*. 1994;5(2):60-4.

18. Ferrannini E, Mari A. Beta cell function and its relation to insulin action in humans: a critical appraisal. *Diabetologia*. 2004;47(5):943-56.

19. Rorsman P, Braun M, Zhang Q. Regulation of calcium in pancreatic alpha- and beta-cells in health and disease. *Cell Calcium*. 2012;51(3-4):300-8.

20. Ashcroft FM, Rorsman P. Diabetes mellitus and the beta cell: the last ten years. *Cell* 2012;148(6):1160-71.

21. Cobelli C, Toffolo GM, Dalla Man C, Campioni M, Denti P, Caumo A, et al. Assessment of beta-cell function in humans, simultaneously with insulin sensitivity and hepatic extraction, from intravenous and oral glucose tests. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;293(1):E1-E15.

22. Nolan CJ, Damm P, Prentki M. Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management. *Lancet*. 2011;378 (9786):169-81.

23. Hosker JP, Rudenski AS, Burnett MA, Matthews DR, Turner RC. Similar reduction of first- and second-phase B-cell responses at three different glucose levels in type II diabetes and the effect of gliclazide therapy. *Metabolism*. 1989;38(8):767-72.
24. Rahier J, Guiot Y, Goebbels RM, Sempoux C, Henquin JC. Pancreatic beta-cell mass in European subjects with type 2 diabetes. *Diabetes, Obes Metab*; 2008;10 Suppl 4:32-42.
25. Doliba NM, Qin W, Najafi H, Liu C, Buettger CW, Sotiris J, et al. Glucokinase activation repairs defective bioenergetics of islets of Langerhans isolated from type 2 diabetics. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012;302(1):E87-E102.
26. Roden M. *Clinical diabetes research: methods and techniques*. Chichester, West Sussex, England; Hoboken: NJ, John Wiley and Sons, 2007, 408p.
27. Van Cauter E, Mestrez F, Sturis J, Polonsky KS. Estimation of insulin secretion rates from C-peptide levels. Comparison of individual and standard kinetic parameters for C-peptide clearance. *Diabetes* 1992;41(3):368-77.
28. Mari A, Ferrannini E. Beta-cell function assessment from modelling of oral tests: an effective approach. *Diabetes Obes Metab*. 2008;10 Suppl 4:77-87.
29. Grodsky GM. A threshold distribution hypothesis for packet storage of insulin and its mathematical modeling. *J Clin Invest*. 1972;51(8):2047-59.
30. Ahren B, Pacini G. Importance of quantifying insulin secretion in relation to insulin sensitivity to accurately assess beta cell function in clinical studies. *Eur J Endocrinol*. 2004;150(2):97-104.
31. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-19.
32. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1487-95.
33. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*. 2007;132(6):2131-57.
34. Ranganath LR. The entero-insular axis: implications for human metabolism. *Clin Chem Lab Med*. 2008;46(1):43-56.
35. Pataky Z, Bobbioni-Harsch E, Golay A. Open questions about metabolically normal obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34 Suppl 2:S18-23.

36. Eckel RH, Kahn SE, Ferrannini E, Goldfine AB, Nathan DM, Schwartz MW, et al. Obesity and Type 2 Diabetes: What Can Be Unified and What Needs to Be Individualized? *J Clin Endocrinol Metabol* 2011;96(6):1654-63.
37. Executive Summary: Standards of Medical Care in Diabetes--2012. *Diabetes Care* 2012;35:S4-S10.
38. 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(3):316-23.
39. Geloneze B. Diabetologia intervencional: uma nova abordagem para o tratamento cirúrgico do diabetes tipo 2. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2011;55(6):357-8.
40. Rubino F, Kaplan LM, Schauer PR, Cummings DE. The Diabetes Surgery Summit consensus conference: recommendations for the evaluation and use of gastrointestinal surgery to treat type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg.* 2010;251(3):399-405.
41. Standards of medical care in diabetes--2009. *Diabetes Care* 2009;32 Suppl 1:S13-6.
42. Dixon JB, le Roux CW, Rubino F, Zimmet P. Bariatric surgery for type 2 diabetes. *Lancet.* 2012;379 (9833):2300-11.
43. Ferrannini E, Mingrone G. Impact of different bariatric surgical procedures on insulin action and beta-cell function in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(3):514-20.
44. Thaler JP, Cummings DE. Minireview: Hormonal and metabolic mechanisms of diabetes remission after gastrointestinal surgery. *Endocrinology.* 2009;150(6):2518-25.
45. Sjostrom L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial: a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med.* 2013;273(3):219-34.
46. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2009;122(3):248-56.
47. Bays HE, Laferrere B, Dixon J, Aronne L, Gonzalez-Campoy JM, Apovian C, et al. Adiposopathy and bariatric surgery: is 'sick fat' a surgical disease? *Int J Clin Pract.* 2009;63(9):1285-1300.

48. Salani B, Briatore L, Andraghetti G, Adami GF, Maggi D, Cordera R. High-molecular weight adiponectin isoforms increase after biliopancreatic diversion in obese subjects. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14(9):1511-14.
49. Polyzogopoulou EV, Kalfarentzos F, Vagenakis AG, Alexandrides TK. Restoration of euglycemia and normal acute insulin response to glucose in obese subjects with type 2 diabetes following bariatric surgery. *Diabetes*. 2003;52(5):1098-103.
50. Guidone C, Manco M, Valera-Mora E, Iaconelli A, Gniuli D, Mari A, Nanni G, et al. Mechanisms of recovery from type 2 diabetes after malabsorptive bariatric surgery. *Diabetes*. 2006;55(7):2025-31.
51. Mari A, Manco M, Guidone C, Nanni G, Castagneto M, Mingrone G, et al. Restoration of normal glucose tolerance in severely obese patients after bilio-pancreatic diversion: role of insulin sensitivity and beta cell function. *Diabetologia*. 2006;49(9):2136-43.
52. Briatore L, Salani B, Andraghetti G, Danovaro C, Sferrazzo E, Scopinaro N, et al. Restoration of acute insulin response in T2DM subjects 1 month after biliopancreatic diversion. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16(1):77-81.
53. Salinari S, Bertuzzi A, Asnaghi S, Guidone C, Manco M, Mingrone G. First-phase insulin secretion restoration and differential response to glucose load depending on the route of administration in type 2 diabetic subjects after bariatric surgery. *Diabetes Care*. 2009;32(3):375-80.
54. Briatore L, Salani B, Andraghetti G, Maggi D, Adami GF, Scopinaro N, et al. Beta-cell function improvement after biliopancreatic diversion in subjects with type 2 diabetes and morbid obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18(5):932-6.
55. Scopinaro N, Adami GF, Papadia FS, Camerini G, Carlini F, Briatore L, et al. The effects of biliopancreatic diversion on type 2 diabetes mellitus in patients with mild obesity (BMI 30-35 kg/m<sup>2</sup>) and simple overweight (BMI 25-30 kg/m<sup>2</sup>): a prospective controlled study. *Obes Surg* 2011;21(7):880-8.
56. Adami GF, Cordera R, Camerini G, Marinari GM, Scopinaro N. Long-term normalization of insulin sensitivity following biliopancreatic diversion for obesity. *Int J Obes and Relat Metab Disord*. 2004;28(5):671-3.
57. Manco M, Fernandez-Real JM, Valera-Mora ME, Dechaud H, Nanni G, Tondolo V, et al. Massive weight loss decreases corticosteroid-binding globulin levels and increases free cortisol in healthy obese patients: an adaptive phenomenon? *Diabetes Care*. 2007;30(6):1494-500.

- 
58. Mingrone G, Manco M, Iaconelli A, Gniuli D, Bracaglia R, Leccesi L, et al. Prolactin and insulin ultradian secretion and adipose tissue lipoprotein lipase expression in severely obese women after bariatric surgery. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16(8):1831-7.
59. Valera-Mora ME, Simeoni B, Gagliardi L, Scarfone A, Nanni G, Castagneto M, et al. Predictors of weight loss and reversal of comorbidities in malabsorptive bariatric surgery. *Am J Clin Nutr*. 2005;81(6):1292-7.
60. Manco M, Calvani M, Nanni G, Greco AV, Iaconelli A, Gasbarrini G, et al. Low 25-hydroxyvitamin D does not affect insulin sensitivity in obesity after bariatric surgery. *Obes Res*. 2005;13(10):1692-1700.
61. Camastra S, Manco M, Mari A, Greco AV, Frascerra S, Mingrone G, et al. Beta-cell function in severely obese type 2 diabetic patients: long-term effects of bariatric surgery. *Diabetes Care*. 2007;30(4):1002-4.
62. Nakatani H, Kasama K, Oshiro T, Watanabe M, Hirose H, Itoh H. Serum bile acid along with plasma incretins and serum high-molecular weight adiponectin levels are increased after bariatric surgery. *Metabolism*. 2009;58(10):1400-7.
63. Patti ME, Houten SM, Bianco AC, Bernier R, Larsen PR, Holst JJ, et al. Serum bile acids are higher in humans with prior gastric bypass: potential contribution to improved glucose and lipid metabolism. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17(9):1671-7.
64. Troy S, Soty M, Ribeiro L, Laval L, Migrenne S, Fioramonti X, et al. Intestinal gluconeogenesis is a key factor for early metabolic changes after gastric bypass but not after Gastric lap-band in mice. *Cell Metab*. 2008(3);8:201-11.
65. Hayes M, Foo J, Besic V, Tychinskaya Y, Stubbs R. Is Intestinal Gluconeogenesis a Key Factor in the Early Changes in Glucose Homeostasis Following Gastric Bypass? *Obesity Surg*. 2011;21(6):759-62.
66. Zhang H, DiBaise JK, Zuccolo A, Kudrna D, Braidotti M, Yu Y, et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proc Nat Acad Sci U S A*. 2009;106(7):2365-70.
67. Furet JP, Kong LC, Tap J, Poitou C, Basdevant A, Bouillot JL, Mariat D, et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes*. 2010;59(12):3049-57.

68. Muscelli E, Mingrone G, Camastra S, Manco M, Pereira JA, Pareja JC, et al. Differential effect of weight loss on insulin resistance in surgically treated obese patients. *Am J Med.* 2005;118(1):51-7.
69. Weir GC, Marselli L, Marchetti P, Katsuta H, Jung MH, Bonner-Weir S. Towards better understanding of the contributions of overwork and glucotoxicity to the beta-cell inadequacy of type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2009;11 Suppl 4:82-90.
70. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign IL: Human Kinetics Books, 1988, 197p.
71. Ohrvall M, Berglund L, Vessby B. Sagittal abdominal diameter compared with other anthropometric measurements in relation to cardiovascular risk. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24(4):497-501.
72. Lukaski HC, Bolonchuk WW, Hall CB, Siders WA. Validation of tetrapolar bioelectrical impedance method to assess human body composition. *J Appl Physiol* 1986;60(4):1327-32.
73. Ribeiro-Filho FF, Faria AN, Kohlmann O Jr, Ajzen S, Ribeiro AB, Zanella MT, et al. Ultrasonography for the evaluation of visceral fat and cardiovascular risk. *Hypertension.* 2001;38 (3 Pt 2):713-7.
74. Armellini F, Zamboni M, Rigo L, Todesco T, Bergamo-Andreis IA, Procacci C, et al. The contribution of sonography to the measurement of intra-abdominal fat. *J Clin Ultrasound.* 1990;18(7):563-7.
75. Iacobellis G. Epicardial and pericardial fat: close, but very different. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17: 626-627.
76. Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nat Clin Prac Card Med.* 2005;2(10):536-43.
77. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(12):1311-19.
78. Matos-Souza JR, Pithon KR, Ozahata TM, Gemignani T, Cliquet AJr, Nadruz W Jr Carotid intima-media thickness is increased in patients with spinal cord injury independent of traditional cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis.* 2009;202(1):29-31.
79. Breda E, Cavaghan MK, Toffolo G, Polonsky KS, Cobelli C. Oral glucose tolerance test minimal model indexes of beta-cell function and insulin sensitivity. *Diabetes.* 2001;50(1):150-8.

- 
80. Mitrakou A, Vuorinen-Markkola H, Raptis G, Toft I, Mokan M, Strumph P, et al. Simultaneous assessment of insulin secretion and insulin sensitivity using a hyperglycemia clamp. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75(2):379-82.
81. Mari A, Pacini G, Murphy E, Ludvik B, Nolan JJ. A model-based method for assessing insulin sensitivity from the oral glucose tolerance test. *Diabetes Care.* 2001;24(3):539-48.
82. Dalla Man C, Caumo A, Cobelli C: The oral glucose minimal model: estimation of insulin sensitivity from a meal test. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2002;49(5):419-29.
83. Seltzer HS, Allen EW, Herron AL Jr, Brennan MT. Insulin secretion in response to glycemic stimulus: relation of delayed initial release to carbohydrate intolerance in mild diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1967;46(3):323-35.
84. Purves RD. Optimum numerical integration methods for estimation of area-under-the-curve (AUC) and area-under-the-moment-curve (AUMC). *J Pharmacokinet Biopharm.* 1992;20(3):211-26.
85. Pimenta WP, Santos ML, Cruz NS, Aragon FF, Padovani CR, Gerich JE. Brazilian individuals with impaired glucose tolerance are characterized by impaired insulin secretion. *Diabetes Metab.* 2002;28 (6 Pt 1):468-76.
86. Cobelli C, Caumo A, Omenetto M. Minimal model SG overestimation and SI underestimation: improved accuracy by a Bayesian two-compartment model. *Am J Physiol.* 1999;277(3 Pt 1):E48-8.
87. Scopinaro N, Gianetta E, Civalleri D, Bonalumi U, Bachi V. Bilio-pancreatic bypass for obesity: II. Initial experience in man. *Br J Surg.* 1979;66(9):618-20.
88. Field AP. *Discovering statistics using SPSS for Windows: advanced techniques for the beginner.* London; Thousand Oaks, Sage Publications, 2000.
89. Muller R, Buttner P. A critical discussion of intraclass correlation coefficients. *Stat Med.* 1994;13(23-24):2465-76.
90. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Lehrke M, Hendler RE, Shulman GI. Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2005;54(3):603-8.
91. Lima MM, Pareja JC, Alegre SM, Geloneze SR, Kahn SE, Astiarraga BD, et al. Acute effect of roux-en-y gastric bypass on whole-body insulin sensitivity: a study with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(8):3871-5.

92. Isbell JM, Tamboli RA, Hansen EN, Saliba J, Dunn JP, Phillips SE, et al. The importance of caloric restriction in the early improvements in insulin sensitivity after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1438-42.
93. Greco AV, Mingrone G, Giancaterini A, Manco M, Morroni M, Cinti S, et al. Insulin resistance in morbid obesity: reversal with intramyocellular fat depletion. *Diabetes*. 2002;51(1):144-51.
94. Shen J, Obin MS, Zhao L. The Gut Microbiota, Obesity and Insulin Resistance. *Mol Aspects Med*. 2013;34(1):39-58.
95. Mithieux G. A synergy between incretin effect and intestinal gluconeogenesis accounting for the rapid metabolic benefits of gastric bypass surgery. *Curr Diabetes Rep*. 2012;12(2):167-71.
96. Henry RR, Brechtel G, Griver K. Secretion and hepatic extraction of insulin after weight loss in obese noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;66(5):979-86.
97. Svedberg J, Bjorntorp P, Smith U, Lonroth P. Effect of free fatty acids on insulin receptor binding and tyrosine kinase activity in hepatocytes isolated from lean and obese rats. *Diabetes*. 1992;41(3):294-8.
98. Wiesenthal SR, Sandhu H, McCall RH, Tchipashvili V, Yoshii H, Polonsky K, et al. Free fatty acids impair hepatic insulin extraction in vivo. *Diabetes*. 1999;48(4):766-74.
99. Rossell R, Gomis R, Casamitjana R, Segura R, Vilardell E, Rivera F. Reduced hepatic insulin extraction in obesity: relationship with plasma insulin levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;56(3):608-11.
100. Bonora E, Zavaroni I, Coscelli C, Butturini U. Decreased hepatic insulin extraction in subjects with mild glucose intolerance. *Metabolism*. 1983;32(5):438-46.
101. Kim SP, Ellmerer M, Kirkman EL, Bergman RN. Beta-cell "rest" accompanies reduced first-pass hepatic insulin extraction in the insulin-resistant, fat-fed canine model. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;292(6):E1581-9.
102. Camastra S, Manco M, Mari A, Baldi S, Gastaldelli A, Greco AV, et al. Beta-cell function in morbidly obese subjects during free living: long-term effects of weight loss. *Diabetes*. 2005;54(8):2382-9.
103. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am*. 2004;88:787-835.

104. Laferrere B, Reilly D, Arias S, Swerdlow N, Gorroochurn P, Bawa B, et al. Differential metabolic impact of gastric bypass surgery versus dietary intervention in obese diabetic subjects despite identical weight loss. *Sci Transl Med.* 2011;3(80):80-2.

## 8. Anexos

### 8.1 Carta de aprovação do presente projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

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

CEP, 23/09/08.  
(Grupo III)

**PARECER CEP:** Nº 708/2008 (Este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto)  
**CAAE:** 0568.0.146.000-08

#### I - IDENTIFICAÇÃO:

**PROJETO:** “CAPACIDADE SECRETÓRIA DE INSULINA EM PACIENTES SAUDÁVEIS, EM OBESOS, EM OBESOS DIABÉTICOS TIPO 2 E EM OBESOS DIABÉTICOS TIPO 2 SUBMETIDOS À CIRURGIA BARIÁTRICA ATRAVÉS DO CLAMP HIPERGLICÊMICO”.

**PESQUISADOR RESPONSÁVEL:** Ana Carolina Junqueira Vasques

**INSTITUIÇÃO:** Hospital das Clínicas / UNICAMP

**APRESENTAÇÃO AO CEP:** 09/09/2008

**APRESENTAR RELATÓRIO EM:** 23/09/09 (O formulário encontra-se no *site* acima)

#### II - OBJETIVOS

Comparar a secreção de insulina pelas células-beta pancreáticas em pacientes saudáveis, em obesos com tolerância normal à glicose, em obesos diabéticos tipo 2 e em obesos diabéticos tipo 2 submetidos à cirurgia do *bypass* gástrico, no período de 2 anos.

#### III - SUMÁRIO

Será realizado um estudo longitudinal, prospectivo, com duração de 2 anos. A secreção de insulina será avaliada pela técnica do clamp hiperglicêmico, padrão-ouro para este tipo de avaliação. Também serão estudados indicadores antropométricos de composição corporal, quantidade de gordura visceral por ultrasonografia, além de dosagens de ácidos graxos livres e adiponectina. Serão realizados testes de média e análises de correlação para comparações entre os grupos. O estudo da capacidade secretória de insulina pela células-beta em obesos diabéticos tipo 2 submetidos à cirurgia bariátrica irá complementar as pesquisas de resistência à insulina realizadas com esse grupo de pacientes, de forma a ampliar o entendimento da patogênese do diabetes tipo 2. Nos pacientes submetidos à cirurgia bariátrica a compreensão dos mecanismos de melhora do diabetes poderá fundamentar novas modalidades de tratamentos clínicos e cirúrgicos.

#### IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Trata-se de um projeto de pesquisa muito importante em vista da elevada prevalência do diabetes mellitus tipo 2 e que DEVE necessariamente ser realizado. Solicitamos: a) corrigir no Resumo e nos Objetivos o período em que será desenvolvida a pesquisa: 36 meses, conforme consta no Cronograma de estudo, e não 24 meses; b) como o coordenador do LIMED é também o orientador da aluna, é conveniente que assinatura autorizando a realização desta pesquisa no



LIMED seja a do vice coordenador; c) colocar no TCLE o número correto do telefone do CEP (3521-8936).

#### V - PARECER DO CEP

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

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

#### VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

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

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

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

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

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

#### VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na IX Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 23 de setembro de 2008.

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

## 8.2 Resultados adicionais

**Tabela 12** - Características clínicas, antropométricas, de composição corporal e metabólicas dos grupos controle magro, controle obeso e obeso portador de diabetes tipo 2 antes da intervenção cirúrgica.

Variáveis	Grupos			p
	CMagro (n = 19)	CObeso (n = 18)	ObesoDM2 (n = 31)	
<i>Clínicas</i>				
PAS (mmHg)	110 (100 - 120)	116 (110 - 120)	120 (110 - 140) *	0,007
PAD (mmHg)	80 (70 - 80)	75 (70 - 90)	80 (80 - 90)	0,053
EIM carotídea (mm)	0,53 (0,47 - 0,58)	0,63 (0,53 - 0,77)	0,77 (0,70 - 0,93) **	0,001
<i>Antropométricas</i>				
DAS (cm)	17,0 ± 1,3	23,7 ± 3,3	26,1 ± 2,8 **,*	0,001
Circunferência da coxa (cm)	51,2 ± 3,2	63,3 ± 5,7	58,7 ± 4,8 **,*	0,001
<i>Composição corporal</i>				
Tec. adiposo subcutâneo (mm)	17,3 ± 5,3	25,6 ± 7,1	34,4 ± 9,8 **,*	0,001
Tec. adiposo visceral (mm)	26,9 ± 10,2	60,4 ± 16,9	69,3 ± 22,2 *	0,001
Tec. adiposo epicárdico (mm)	0,56 ± 0,17	0,82 ± 0,18	1,02 ± 0,28 **,*	0,001
Tec. adiposo pericárdico (mm)	1,16 ± 0,22	1,48 ± 0,23	1,57 ± 0,26 *	0,001
<i>Metabólicas</i>				
Colesterol total (mg/dl)	176 ± 29	180 ± 43	189 ± 40	0,493
HDL-colesterol (mg/dl)	56 ± 12	50 ± 11	41 ± 9 **,*	0,001
LDL-colesterol (mg/dl)	93 (85 - 118)	105 (93 - 131)	110 (95 - 149)	0,200
Triglicérides (mg/dl)	69 (51 - 115)	103 (71 - 141)	125 (103 - 208) *	0,005
Proteína C-reativa (mg/dl)	0,11 (0,07 - 0,25)	0,41 (0,22 - 0,69)	0,39 (0,25 - 0,91) *	0,001

DAS: diâmetro abdominal sagital, EIM: espessura da íntima média, PAS: pressão arterial sistólica, PAD: pressão arterial diastólica. \* p < 0,05 versus CMagro; \*\* p < 0,05 versus Cobeso. Dados apresentados em média ± desvio-padrão para as variáveis com distribuição normal, e em mediana (variação interquartílica) para as variáveis sem distribuição normal. Teste de Kruskal-Wallis seguido do teste *post hoc* de Bonferroni.

**Tabela 13** - Características clínicas, antropométricas, de composição corporal e metabólicas do grupo obeso portador de diabetes tipo 2 antes e após a cirurgia.

Variáveis	Grupo ObesoDM2		p
	Pré DBP (n=20)	Pós DBP (n=20)	
<b>Clínicas</b>			
PAS (mmHg)	126 ± 18	118 ± 13	0,098
PAD (mmHg)	80 (75 - 90)	80 (70 - 80)	0,339
EIM carotídea (mm)	0,73 (0,67 - 0,87)	0,63 (0,55 - 0,73)	0,004
<b>Antropométricas</b>			
DAS (cm)	26,2 ± 3,1	23,5 ± 3,0	0,001
Circunferência da coxa (cm)	57,3 ± 4,3	54,1 ± 5,1	0,001
<b>Composição corporal</b>			
Tec. adiposo subcutâneo (mm)	38,2 ± 9,71	35,5 ± 8,0	0,016
Tec. adiposo visceral (mm)	71,4 ± 25,8	54,1 ± 17,4	0,001
Tec. adiposo epicárdico (mm)	1,06 ± 0,26	1,07 ± 0,23	0,904
Tec. adiposo pericárdico (mm)	1,58 ± 0,27	1,45 ± 0,24	0,117
<b>Metabólicas</b>			
Colesterol total (mg/dl)	177 (165 - 203)	126 (112 - 144)	0,001
HDL-colesterol (mg/dl)	40,0 ± 7,0	30,0 ± 6,0	0,001
LDL-colesterol (mg/dl)	109 (94 - 132)	69 (55 - 83)	0,001
Triglicérides (mg/dl)	124 (107 - 200)	136 (103 - 166)	0,351
Proteína C-reativa (mg/dl)	0,43 (0,24 - 0,94)	0,20 (0,09 - 0,51)	0,055

DAS: diâmetro abdominal sagital, EIM: espessura da íntima média, IMC: índice de massa corporal, PAS: pressão arterial sistólica, PAD: pressão arterial diastólica. Dados apresentados em média ± desvio-padrão para as variáveis com distribuição normal, e em mediana (variação interquartilica) para as variáveis sem distribuição normal. Teste de Wilcoxon.