



Universidade Federal de Pernambuco

**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA**

Daniel Coelho

**IMPACTO DA DERIVAÇÃO GÁSTRICA EM Y DE ROUX NA
REMISSÃO DO DIABETES MELLITUS TIPO 2 EM
DIFERENTES CLASSES DE OBESIDADE**

RECIFE
2017

DANIEL COELHO

Impacto da derivação gástrica em Y de roux na remissão do diabetes mellitus tipo 2 em diferentes classes de obesidade.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da Universidade Federal de Pernambuco para obtenção do título de Mestre em Cirurgia.

Área de Concentração:

Cirurgia Clínica e Experimental

Orientador:

Prof. Dr. Sílvio da Silva Caldas Neto

Co-orientador:

Dr. Josemberg Marins Campos

Recife

2017

Catálogo na Fonte
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4 1010

C672i Coelho, Daniel.
Impacto da derivação gástrica em Y de roux na remissão do diabetes mellitus tipo 2 em diferentes classes de obesidade / Daniel Coelho. – 2016.
74 f.: il.; tab.; 30 cm.

Orientador: Silvio da Silva Caldas Neto.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Cirurgia. Recife, 2016.

Inclui referências e anexos.

1. Diabetes Mellitus tipo 2. 2. Derivação gástrica. 3. Obesidade mórbida. 4. Morbidade. 5. Cirurgia bariátrica. I. Caldas Neto, Silvio da Silva (Orientador). II. Título.

617.91 CDD (23.ed.) UFPE (CCS2017-242)

DANIEL COELHO

“IMPACTO DA DERIVAÇÃO GÁSTRICA EM Y DE ROUX NA REMISSÃO DO DIABETES MELLITUS TIPO 2 EM DIFERENTES CLASSES DE OBESIDADE”.

APROVADA EM: 11/02/2016

ORIENTADOR INTERNO: SILVIO DA SILVA CALDAS NETO

COMISSÃO EXAMINADORA:

PROF. Dr. FERNANDO RIBEIRO DE MORAES NETO (PRESIDENTE) - CCS/UFPE

PROF. Dr. EUCLIDES DIAS MARTINS FILHO – CCS/UFPE

PROF. Dra MARIANA DE CARVALHO LEAL – CCS/UFPE

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA

REITOR

Prof. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

VICE-REITOR

Profa. Florisbela de Arruda Câmara e Siqueira Campos

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Ernani Rodrigues de Carvalho Neto

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DIRETOR

Prof. Nicodemos Teles de Pontes Filho

HOSPITAL DAS CLÍNICAS

DIRETOR SUPERINTENDENTE

Prof. Frederico Jorge Ribeiro

DEPARTAMENTO DE CIRURGIA

CHEFE

Prof. Silvio da Silva Caldas Neto

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA

NÍVEL MESTRADO E DOUTORADO

COORDENADOR

Prof. Álvaro Antônio Bandeira Ferraz

VICE-COORDENADOR

Prof. Josemberg Marins Campos

CORPO DOCENTE

Prof. Álvaro Antônio Bandeira Ferraz

Prof. Carlos Teixeira Brandt

Prof. Euclides Dias Martins Filho

Prof. Fernando Ribeiro de Moraes Neto

Prof. Flávio Kreimer

Prof. José Lamartine de Andrade Aguiar

Prof. Josemberg Marins Campos

Profa. Lilian Ferreira Muniz

Prof. Lúcio Vilar Rabelo Filho

Profa. Magdala de Araújo Novaes

Prof. Rodrigo Pessoa Cavalcanti Lira

Prof. Salvador Vilar Correia Lima

Prof. Sílvia da Silva Caldas Neto

À minha esposa Nair, por toda sua dedicação a mim, por seu esforço contínuo em me fazer a pessoa estimulada e feliz que sou.

À minha filha Lara que se tornou minha maior conquista na vida e meu maior estímulo para seguir sempre.

A meus pais, Guaraci e Rosa, pelo incentivo contínuo à educação desde muito pequeno ensinando-me a amar e respeitar o conhecimento como o principal bem a se desejar.

Aos meus irmãos Samuel, Gabriel, Gabriela e Vinícius, que mesmo longe, sempre foram meus melhores amigos e apoiadores em todas minhas decisões da vida.

Agradecimentos

Ao meu professor, chefe, colega e amigo Dr. Eudes Paiva de Godoy, pela parceria, constante incentivo à vida acadêmica e pelo exemplo de dedicação e por ter tornado tudo possível.

Ao Dr. Josemberg Campos pelos ensinamentos, pelo auxílio e grande disponibilidade constantes.

Ao Dr. Silvio Caldas pela paciência na orientação desse trabalho

Ao Coordenador de Programa de Pós-Graduação em Cirurgia
Prof. Álvaro Ferraz pela oportunidade.

Aos colegas Igor Marreiros e Reynaldo Martins de Quinino pelo suporte e auxílio nas mais diversas fases deste estudo.

Às estagiárias Mirella e Izadora pela ajuda na coleta e organização dos dados desse trabalho.

À psicóloga Márcia pela coordenação de nosso ambulatório e dos pacientes do projeto.

IMPACTO DA DERIVAÇÃO GÁSTRICA EM Y DE ROUX NA REMISSÃO DO DIABETES MELLITUS TIPO 2 EM DIFERENTES GRAUS DE OBESIDADE

RESUMO

Introdução: A taxa de remissão do *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2) é alta em longo prazo depois da derivação gástrica em Y de Roux (DGYR) em pacientes com índice de massa corporal (IMC) $> 35 \text{ kg/m}^2$. Há apenas poucos estudos analisando pacientes com IMC $< 35 \text{ kg/m}^2$ e a maioria deles são de países orientais. **O objetivo** desse estudo foi comparar a taxa de remissão do DM2 em pacientes submetidos a DGYR com IMC entre 30 e 35 kg/m^2 e com IMC $> 35 \text{ kg/m}^2$. **Métodos:** Foram avaliados 30 diabéticos com IMC entre 30 e 35 kg/m^2 e 36 diabéticos com IMC $> 35 \text{ kg/m}^2$ submetidos a DGYR laparoscópica no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2014. Foram avaliados dados antropométricos e laboratoriais em seis meses, um e dois anos após o procedimento cirúrgico além dos resultados das últimas avaliações independente do tempo. Os critérios de remissão completa (RC) de DM2 foram glicemia de jejum (GJ) $< 100 \text{ mg/dL}$ e hemoglobina A1c (HbA1c) $< 6,0\%$ e, de remissão parcial, GJ $< 126 \text{ mg/dL}$ e HbA1c $< 6,5\%$ ambos sem medicação. Secundariamente, foram analisados a taxa de melhora clínica significativa, o perfil lipídico, remissão da hipertensão, perda de peso e morbidade cirúrgica. **Resultados:** As taxas de RC foram baixas não havendo diferença significativa entre pacientes com IMC entre 30 e 35 kg/m^2 e com IMC $> 35 \text{ kg/m}^2$. Houve diferença na taxa de remissão parcial. O tempo de DM2 antes da cirurgia e longo uso de insulina se associaram a piores chances de remissão. Não houve desnutrição em nenhum dos grupos, porém todos os componentes do grupo 1 apresentaram IMC fora da faixa de obesidade na última avaliação, ao passo que no grupo 2 a prevalência de obesidade na última avaliação foi de 86,11%. Não houve diferença significativa entre os grupos na resolução de outras comorbidades ou morbidade cirúrgica. **Conclusões:** Os diferentes grupos de IMC pré-operatório tiveram taxas de RC semelhantes. O grupo com IMCs maiores teve maior frequência de remissões parciais e prevalência de obesidade depois da cirurgia. Não houve diferença em termos de controle de outras comorbidades ou de morbidade cirúrgica.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus tipo 2. Derivação gástrica. Obesidade Mórbida. Morbidade. Cirurgia bariátrica

IMPACT OF ROUX-EN-Y GASTRIC BYPASS ON TYPE 2 DIABETES MELLITUS REMISSION RATE ON DIFFERENT OBESITY GRADES

ABSTRACT

Introduction: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) remission rate is high in the long term after Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) in patients with body mass index (BMI) > 35 kg / m². Only a few studies analyzing patients with BMI <35 kg / m² and most of them are from Eastern countries. **The objective** of this study was to compare the T2DM remission rate in patients undergoing RYGB with BMI between 30 and 35 kg / m² and with BMI > 35 kg / m². **Methods:** We reviewed the cases of 30 diabetic patients with BMI between 30 and 35 kg / m² and 36 diabetic patients with BMI > 35 kg / m² undergoing laparoscopic RYGB from January 2006 to December 2014. We evaluated anthropometric data and laboratory at 6 months, 1 and 2 years after surgical procedure and the results of the last evaluation independent of time follow-up. Primary T2DM remission criteria were fasting plasma glucose (FPG) <100 mg / dL and hemoglobin A1c (HbA1c) <6.0% and partial remission were defined as FPG <126 and HbA1c <6.5%, both without medication use. Secondly, were also analyzed significant clinical improvement, lipid profile, hypertension remission rate, weight loss and surgical morbidity. **Results:** Complete remission rates were low with no significant difference between patients with a BMI between 30 and 35 kg / m² and those with BMI > 35 kg / m². Partial remission rate were different between the groups. T2DM time before surgery and long-term insulin use were associated with worse chance of remission. There was no malnutrition in any groups but the entire group I components had below obesity BMI in the last assessment while in group II the prevalence of obesity in the last evaluation was 86.11%. There was no significant difference between groups in solving other comorbidities. There was no surgical morbidity difference between the groups. **Conclusions:** Different preoperative BMI groups had similar complete remission rates. The group with higher BMI had higher frequency of partial remissions and obesity prevalence after surgery. There was no difference in terms of control of other comorbidities or surgical morbidity.

Keywords: Diabetes mellitus, Type 2. Gastric bypass. Obesity, Morbid. Morbidity. Bariatric surgery

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma do estudo.....	27
Figura 2 – Posicionamento dos trocaters.....	30
Figura 3 – Diagramas de caixa dos níveis de HbA1c pré e pós-operatórios.....	38
Figura 4– Diagramas de caixa dos níveis de glicemia de jejum pré e pós-operatórios.....	39
Figura 5– Diferenças em desfechos clínicos relevantes.....	41
Figura 6 – Diagrama de caixa: tempo de DM2 entre remissão e não remissão.....	43
Figura 7 – Variações dos IMCs antes e após a cirurgia.....	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – DM2 - Critérios de diagnóstico, remissão e objetivos terapêuticos.....	17
Tabela 2 – Estudos de Derivação gástrica em pacientes com IMC $\leq$ 35kg/m ²	22
Tabela 3 - Características pré-operatórias dos grupos 1 e 2.....	35
Tabela 4 – Características das últimas avaliações no seguimento dos grupos 1 e 2.....	36
Tabela 5 – Taxas de remissão por períodos pós-operatórios.....	37
Tabela 6- Comparação no tempo das variáveis bioquímicas.....	38
Tabela 7- Desfechos da melhora clínica substancial.....	41
Tabela 8 - Comparação entre remissão e não remissão.....	43
Tabela 9 - Avaliações lipídicas.....	44
Tabela 10 –Complicações.....	46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA – American Diabetes Association

DGYR – Derivação gástrica em Y de Roux

GLP-1 - glucagon-like peptide one

GJ – Glicemia de jejum

HAS – Hipertensão arterial sistêmica

HbA1c – Fração 1c da hemoglobina A

IMC – Índice de massa corpórea

mm – Milímetro

Kg – Quilograma

UTI – Unidade de terapia intensiva

UFPE – Universidade Federal de Pernambuco

UFRN – Universidade Federal do Rio Grande do Norte

HUOL – Hospital Universitário Onofre Lopes

TEP – Tromboembolismo pulmonar

vs – Versus

SCODE – Serviço de cirurgia da obesidade e doenças relacionadas

HUOL- Hospital Universitário Onofre Lopes

PPEP – Percentual de peso excessivo perdido

RC – Remissão completa

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	14
1.1	DM – definição, classificação e epidemiologia.....	14
1.2	Justificativa do estudo.....	16
2	LITERATURA.....	17
2.1	Tratamento convencional do DM.....	17
2.2	Novo tratamento proposto- Aspectos gerais da DGYR.....	19
2.3	DGYR em diferentes graus de obesidade.....	22
3	OBJETIVOS.....	24
3.1	Gerais.....	24
3.2	Específicos.....	24
3.2.1	Eficácia no controle do DM2:.....	24
3.2.2	Eficácia no controle das outras comorbidades associadas ao DM2 analisando:.....	24
3.2.3	Taxa de complicações dos procedimentos cirúrgicos.....	24
4	MÉTODOS.....	25
4.1	Local de estudo.....	25
4.2	Amostra.....	25
4.3	Critérios de inclusão e exclusão.....	26
4.4	Desenho do estudo.....	26
4.5	Procedimentos.....	28
4.6	Variáveis da pesquisa.....	28
4.7	Procedimentos cirúrgicos.....	29
4.8	Cuidados pós-operatórios.....	30
4.9	Controle glicêmico transoperatório e pós-operatório.....	31

4.10	Seguimento médico pós-operatório.....	31
4.11	Coleta de dados.....	32
4.12	Procedimentos éticos.....	33
4.13	Procedimentos analíticos.....	33
5	RESULTADOS.....	35
5.1	Comparação dos grupos na linha de base.....	35
5.2	Principais resultados clínicos nas últimas avaliações.....	36
5.3	Resultados no controle glicêmico.....	37
5.4	Persistência e recidiva.....	39
5.5	Desfechos clínicos alternativos.....	40
5.6	Fatores associados a diferenças nos controles glicêmicos.....	42
5.7	Controle de outras comorbidades.....	44
5.8	Morbidade cirúrgica.....	46
6	DISCUSSÃO.....	47
7	CONCLUSÕES.....	56
	REFERÊNCIAS.....	57
	ANEXOS.....	67
	ANEXO A - Protocolo de controle glicêmico transoperatório e pós operatório.....	67
	ANEXO B - Protocolo de acompanhamento pós operatório.....	70
	ANEXO C - Autorização CEP-CONEP.....	72

1 INTRODUÇÃO

1.1 Diabetes Mellitus – definição, classificação e epidemiologia

O *diabetes mellitus* (DM) é uma síndrome de etiologia múltipla, decorrente da falta de insulina e/ou da incapacidade da mesma exercer adequadamente seus efeitos. Caracteriza-se por hiperglicemia crônica, frequentemente acompanhada de dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e disfunção endotelial.(1) O DM pode ser classificado em 4 tipos diferentes a depender da patogenicidade envolvida, sendo os principais os tipos 1 e 2.(1) O *diabetes mellitus* tipo 1 (DM1) ocorre por destruição autoimune das células beta do pâncreas e consequente absoluta deficiência na secreção de insulina. O *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2) é caracterizado pela predominância da resistência insulínica com deficiência relativa dessa, ocorrendo tipicamente na idade adulta e abrangendo 90% dos casos de diabetes.(1)

O DM2 é considerado uma das grandes epidemias mundiais do século XXI e problema de saúde pública, tanto nos países desenvolvidos como em desenvolvimento. Além da prevalência alarmante, é estimado que 50% dos indivíduos com DM, apesar da presença da doença, ainda não foram diagnosticados. Projeções incluem 552 milhões de casos em 2030(2). O aumento da prevalência do DM corre em paralelo ao da obesidade, ambos associados aos fatores alimentares e de inatividade física da sociedade moderna.

O impacto socioeconômico do DM2 e suas complicações são substanciais para o paciente e sua família, bem como para a sociedade.(3-5) O DM como causa de morte subiu de 15º lugar na lista de mortalidade global em 1990 para 9º lugar em 2010(3). Nesse ano, DM causou 3,96 milhões de mortes contando por 6,8% do total global.(3) Nos Estados Unidos, essa síndrome afetou aproximadamente 22,3 milhões de pessoas (ou cerca de 7% da população desse país) no ano de 2012 ocasionando um custo de aproximadamente 245 bilhões de dólares.(4) No Brasil, um estudo multicêntrico de diabetes e intolerância à glicose foi feito entre adultos com idades variando entre 30 e 69 anos em nove cidades brasileiras e mostrou valores de 7,6% a 7,8% de prevalência da doença.(6)

As complicações do DM comprometem a produtividade, qualidade de vida e a sobrevida dos indivíduos, além de serem bastante dispendiosas para a saúde pública brasileira. Diabetes como o diagnóstico primário de internação hospitalar aparece como a sexta causa mais frequente e contribui de forma significativa (30 a 50%) para outras causas como cardiopatia isquêmica, insuficiência cardíaca, colecistopatias, acidente vascular cerebral e hipertensão arterial.(7) Pacientes diabéticos representam cerca de 30% dos indivíduos internados em unidades coronarianas intensivas com dor precordial (1). Indivíduos com DM possuem 2 a 4 vezes maior risco de morte relacionada a doenças cardiovasculares do que indivíduos não diabéticos.(8) Cerca de 26% dos pacientes que ingressam em programas de diálise são diabéticos (9).

A despeito das inúmeras e constantes tentativas de melhorar os fatores metabólicos, a pressão arterial e o controle de peso através de mudanças no estilo de vida e terapia com múltiplos fármacos, a falta de sucesso é comum e os custos são consideráveis.(10) O controle rígido da glicemia está associado com um custo maior proveniente do tratamento mais intensivo.(11) Intervenções efetivas que evitem ou atrasem o DM e suas complicações podem resultar em economia substancial em longo prazo nos sistemas de saúde.(12)

A prevalência do DM2 aumenta com aumento nos graus de peso.(13) A elevação do IMC, assim como a duração da obesidade, são considerados fatores de risco dominantes para o desenvolvimento do DM2.

A obesidade predispõe ao desenvolvimento do DM2 através da resistência à insulina, intolerância à glicose e falência das células beta pancreáticas.(14) Os níveis de adiponectina têm sido associados de forma inversa à resistência periférica à insulina. Redução do peso está associada ao aumento dos níveis de adiponectina, assim como diminuição da gravidade da resistência periférica insulínica. (15)

Recentemente, o surgimento do termo “adiposopatia” tem descrito a chamada “gordura doente” salientando as funções metabólicas do tecido adiposo e sua disfunção associada ao risco cardiovascular.(16, 17)

Com o advento das cirurgias para obesidade, observou-se melhora e, em muitos casos, cura (ou remissão completa) do DM2, que, atualmente, é a regra após a realização de algumas dessas cirurgias. Apesar de sua alta eficácia no tratamento de obesos mórbidos, a cirurgia não apresenta seu papel definido como estratégia

primária no tratamento de pacientes diabéticos, especialmente nos obesos grau I.

1.2 Justificativa do estudo

O IMC tem sido considerado um preditor de resistência periférica à insulina e de mau controle do DM2 após DGYR em pacientes obesos mórbidos, mas diferenças prospectivas baseadas em resultados incluindo obesos grau I são raras.(18-23) A grande maioria dos estudos são compostos de pacientes asiáticos, mas estes resultados podem não ser os mesmos em países ocidentais.(24) Estando comprovados os efeitos benéficos da DGYR no controle do DM2 em pacientes obesos mórbidos e, sendo escassos os estudos sobre a eficácia desta cirurgia em pacientes com IMC menor do que 35 Kg/m², justifica-se a realização de trabalhos prospectivos que procurem trazer mais informações a este respeito.

2 LITERATURA

2.1 Tratamento convencional do DM

Os critérios diagnósticos, de remissão e os objetivos terapêuticos mais tradicionais são os apresentados pela ADA (25) e estão demonstrados na tabela 1.

Tabela 1. DM2 - Critérios de diagnóstico, remissão e objetivos terapêuticos por American Diabetes Association (ADA)

Fator	Diagnóstico	Remissão completa	Remissão parcial	Remissão prolongada	Objetivos terapêuticos
HbA1c (%)	> 6,5%*	< 6,0%	<6,5%	< 6,0%	< 7,0%
	ou	e	e	e	e
GJ (mg/dL)	> 126*	<100	<126	<100	< 126
	ou	-	-	-	-
TTG 2 hs	> 200 mg/dL *	-	-	-	-
	ou	-	-	-	-
GJ	> 200mg/dL	-	-	-	-
randômica	+ sintomas				
Tempo	-	>1 ano	>1 ano	>5 anos	-
Uso	não	não	não	não	independe
medicação					

* Na ausência de hiperglicemia inequívoca, resultados deveriam ser repetidos e confirmados

GJ= glicemia de jejum; HbA1c = Fração 1c da hemoglobina A; TTG 2 hs= Teste de tolerância à glicose com avaliação em 2 horas; DM2 = Diabetes Mellitus tipo 2.

O tratamento do DM é complexo e inclui as seguintes estratégias: educação, modificação do estilo de vida incluindo atividade física, reorganização dos hábitos alimentares e uso de medicamentos.(3)

A educação associada a modificações do estilo de vida abrangem um conjunto de medidas necessárias para evitar ou atrasar complicações do DM.(26) A terapia nutricional é um componente integral da prevenção do diabetes, manejo e educação do autocuidado.(27)

Os medicamentos antidiabéticos devem ser empregados quando não se tiverem atingido os níveis glicêmicos desejáveis após o uso das medidas dietéticas e do exercício físico.(28) A natureza progressiva da doença faz com que haja necessidade de aumentar frequentemente a dose dos medicamentos e acrescentar outros ao longo do seu curso.(28) A necessidade de uso de insulina é frequente na evolução da doença, mas alguns pacientes irão necessitar de terapia insulínica logo após o diagnóstico.(28) O emprego da insulina pode se associar ao aumento de peso e presença de reações hipoglicêmicas.(28) As principais indicações de seu uso são: no diagnóstico, quando os níveis de glicose plasmáticos estiverem muito elevados; quando os medicamentos orais não conseguirem manter os níveis glicêmicos dentro dos limites desejáveis; durante o tratamento com outros medicamentos quando surgirem intercorrências tais como cirurgias, infecções ou acidente vascular cerebral.(28)

A baixa adesão completa e manutenção plena do tratamento em longo prazo são grandes dificuldades do tratamento clínico. Dietas de teor calórico muito baixo e programas de perda de peso raramente obtêm benefício substancial em longo prazo, (29, 30) ao passo que agentes antidiabéticos orais têm limitações, efeitos colaterais significativos e custos substanciais.(31, 32) Ainda mais, a terapia com insulina tem eficácia em longo prazo limitada, pela baixa adesão dos pacientes ao regime complexo, medo de ganho de peso e perda de qualidade de vida.(33) O controle glicêmico tende a piorar com o passar do tempo, a despeito do tratamento.(34) A maioria dos pacientes com DM2 tem um controle glicêmico ruim ou limítrofe.(35)

2.2 Novo tratamento proposto - Aspectos gerais da cirurgia da DGYR

A cirurgia bariátrica é hoje, a única opção para controle em longo prazo de perda ponderal em pacientes com obesidade mórbida ($IMC > 40 \text{ kg/m}^2$). Os estudos indicam não só uma diminuição de peso, como também uma redução de comorbidades associadas como DM2, HAS e dislipidemia, e melhora na qualidade de vida do paciente. Alguns estudos tem apontado resultados satisfatórios de várias técnicas no tratamento do DM2 em pacientes com $IMC < 35 \text{ Kg/m}^2$, incluindo a interposição ileal, a gastrectomia vertical, a banda gástrica ajustável, a exclusão duodeno jejunal e a derivação duodeno-jejunal(36-40). Entre essas, a DGYR é uma das mais importantes por ser uma das mais realizadas no mundo.

Mason e Ito introduziram o conceito da derivação gástrica para tratamento da obesidade mórbida em 1967, a fim de que, com uma restrição alimentar causada pelo pequeno volume da bolsa gástrica, houvesse uma diminuição de peso.(41) Em 1977, Alden introduziu a técnica com grampeadores, enquanto Griffen publicou as primeiras séries mostrando que os resultados da DGYR traziam melhores resultados que as cirurgias utilizadas na época (gastrojejunostomia “em alça”).

Os primeiros a descreverem a técnica por via laparoscópica foram Wittgrove, Clark e Tremblay em 1994(42). O advento da laparoscopia trouxe vários benefícios como menor: trauma cirúrgico, resposta metabólica, dor pós-operatória, frequência de íleo paralítico, aderências, hérnias, complicações cardiopulmonares e infecções da ferida cirúrgica. Houve melhora também na recuperação das funções fisiológicas e sociais associadas ao efeito estético. Consequentemente, houve diminuição geral da morbidade, mortalidade, custos e tempo de internação hospitalares comparados com a técnica aberta.(43) Hoje, considerada o padrão ouro para cirurgia bariátrica, vem sendo empregada com progressivo aumento em todo o mundo. Dentre as técnicas laparoscópicas, a DGYR foi uma das que mais se popularizou, gerando acúmulo de experiência com grande número de casos e muitos estudos envolvendo pacientes diabéticos.

Nos últimos anos, muitas evidências têm apontado a importância de vias metabólicas envolvidas nos resultados das cirurgias bariátricas e nas diferenças entre as técnicas, a despeito de restrição e desabsorção, inicialmente idealizados como os

fatores que levavam ao sucesso da cirurgia. A melhora, inicialmente, foi creditada à perda de peso induzida pela cirurgia.(29) Estudos posteriores demonstraram que mecanismos não exclusivamente relacionados à perda de peso atuam de forma a promover melhora no metabolismo, uma vez que tal controle ocorre dentro de dias, muito antes que perda de peso significativa seja observada.(44-47) Estudos em ratos Goto-Kakizaki, modelo animal mais utilizado no estudo de DM2 sem obesidade (48), mostram que a cirurgia de derivação do duodeno e jejuno pode, de forma primária, controlar os níveis glicêmicos, não sendo este controle secundário ao tratamento da obesidade, sugerindo que a cirurgia poderia promover o controle do DM2 em pacientes sem obesidade mórbida.(49) A melhora da curva glicêmica ocorre por vários mecanismos inter-relacionados. A sensibilidade aumentada à insulina já ocorre de forma precoce por melhora na sensibilidade hepática e, de forma mais tardia, através do aumento da sensibilidade periférica. Tais mudanças estão associadas à restrição energética típica do período pós-operatório, podendo ter como fatores associados as alterações anatômicas da cirurgia pelo desvio duodenal.(50) Em pacientes diabéticos, alguns dias após a cirurgia, observam-se picos mais precoces e exagerados na concentração de insulina pós-prandiais. A sensibilidade à glicose da célula beta também aumenta precocemente após a DGYR, independente da perda de peso.(51) Pacientes com DM2 submetidos a DGYR apresentam mais significativo aumento da função da célula beta que pacientes sem DM2.(52)

O eixo enteroinsular, conceito introduzido por Unger e Eisentraut em 1969 (53), está diretamente ligado à melhora induzida pelo procedimento cirúrgico. Os efeitos incretínicos da cirurgia são mediados por diversos peptídeos. O *glucagon-like peptide one* (GLP-1) pós-prandial aumenta várias vezes após DGYR e potencializa a secreção de insulina pós-prandial, inibe a liberação de glucagon e lentifica o esvaziamento gástrico.(54) O *glucose dependente insulintropic peptide* apresenta ações semelhantes, porém com medidas dos níveis séricos mais inconsistentes.(55) Os hormônios intestinais também estão associados com a regulação do apetite. GLP-1, peptídeo YY, oxintomodulina e colecistocinina apresentam efeitos anorexígenos, dessa forma, contribuindo indiretamente para melhora na sensibilidade à insulina. Além do controle da fome agindo no hipotálamo, PYY tem sido implicado no aumento do gasto energético e atraso no esvaziamento gástrico(54).

Cirurgias bariátricas também têm um efeito nos tipos de macro nutrientes escolhidos pelos pacientes. Pacientes submetidos à DGYR preferem comer comidas com baixos teores de gordura e/ou açúcar, comparados com antes da cirurgia ou pacientes submetidos a outros procedimentos como gastroplastia com banda vertical ou banda gástrica ajustável.(56-60) Após DGYR, a detecção para o gosto doce tem se mostrado aumentar em humanos, podendo levar a redução na ingesta calórica total de açúcares.(61)

Os níveis séricos de ácidos graxos não esteroides elevam-se após a cirurgia, retornando aos valores pré-operatórios três meses após. Há associado aumento na lipólise e taxa de oxidação lipídica. Ocorre diminuição e aumento dos níveis de leptina e adiponectina respectivamente, associados com o grau de perda de peso pós-operatória, favorecendo um estado anti-inflamatório e níveis reduzidos de resistência insulínica.(50)

Ácidos biliares parecem estar elevados no pós-operatório da DGYR e relacionados com outros hormônios, sugerindo que modificações nos seus níveis e composição podem contribuir para melhorar o metabolismo da glicose e lipídeos.(62)

Múltiplos desses mecanismos de ação, com maior ou menor intensidade, apresentam-se na resolução dos vários aspectos da síndrome metabólica, com boas taxas de resolução em pacientes com obesidade mórbida.(63-65)

A cirurgia de DGYR apresenta hoje baixas taxas de morbidade e mortalidade, associadas a efeitos colaterais como as deficiências de ferro, cálcio e vitamina B12, e a síndrome de *dumping* que são, na maioria dos casos, de fácil controle.(66)

2.3 DGYR em diferentes graus de obesidade

O objetivo principal na maioria dos estudos é a RC da doença e os critérios mais utilizados são os demonstrados na tabela 1. (25, 27)

Taxas de RC do DM2 variam entre os estudos e técnicas empregadas e vêm sendo apresentados em vários ensaios clínicos e revisões sistemáticas em obesos mórbidos. (67-77) Em uma revisão sistemática, a taxa de remissão do DM2 para a DGYR foi de 83%. (78) Entretanto, alguns poucos estudos têm sugerido que a remissão não é duradoura para todos os pacientes. (77, 79, 80)

O número de estudos avaliando remissão com obesos grau I é bem mais restrito e é resumido na tabela 2 (18, 20, 21, 81-95).

Tabela 2: Estudos de Derivação gástrica em Y de Roux em pacientes com IMC $\leq 35\text{kg/m}^2$

Autor	N	Seguimento	IMC	Técnicas empregadas	Remissão completa	Melhora	F. preditivos de Remissão
		DGYR*					
Cohen, R. 2006	37	6 m. a 4 anos	32-35	DGYR	97%	N/A	N/A
Lee, W.J. 2008	44	1 ano	<35	MDGV	76,5%	N/A	N/A
DeMaria, E.J. 2010	235	1 ano	30-35	DGYR/ BGA	N/A	60,9% p/ HO e 50% p/ insulina p/ DGYR	N/A
Shah, S.S. 2010	15	9 m.	22-35	DGYR	100%	N/A	N/A
Kim, Z. 2011	10	6 m.	25-30	MDGV	70%	N/A	N/A
ProcZKo-MarK usZewsKa, M. 2011	3	12 sem.	30-31	DGYR	100%	N/A	N/A
Lee, W.J. 2011	62	2 anos	23-35	DGYR	55% 1 ano 57% 2 anos	N/A	N/A
De Sa, V.C. 2011	27	5 anos	30-35	DGYR	48%	74%	DM <7 anos
Boza, C. 2011	30	2 anos	30-35	DGYR	83,3% (1a) 65% (2a)	13,3% (1a) 25%(2a)	N/A
Serrot, F.J. 2011	17	1 ano	<35	DGYR	64%	N/A	N/A
Zhu, L. 2012	30	1 ano	< 35	DGYR	a) 30%	b) 36%	N/A
Cohen, R. 2012	66	6 anos	30-35	DGYR	88%	11%	N/A
Lanzarini, E. 2012	31	3 anos	30-35	DGYR	93,6%	6,4%	N/A
Lee, W.J. 2012	172	1 ano	22-35	DGYR/ GV/ BGA	72,4% **	N/A	Duração DM <5 a./ IMC>30

Huang,C.K. 2012	22	1 ano	25-35	DGYR	63,3%	36,4%	>IMC/mais jovens/<dura- ção do DM
Lakdawala, M. 2012	52	5 anos	30-35	DGYR	73,1% -(1a) 57,5% -(5a)	23,1% (1a) 38,5% (5a)	Início precoce DM/perda peso/pept. C
Dixon, J. B 2013	103	1 ano	<30	DGYR/ MDGV	30,1%	N/A	Duração DM < 7a./ IMC >27 / > peptídeo C
Yin, J. 2014	68	1 ano	<27,5/ >27,5	DGYR	80,9%	N/A	IMC /Tempo DM < 5anos
Scopinaro, 2014	N 20	3 anos	30-35	DGYR	25 %	45%	Duração do DM e peptídeo C

DGYR: Derivação gástrica em Y-de-Roux

BGA: Banda gástrica ajustável

GV: Gastrectomia vertical

MDGV: mini derivação gástrica videolaparoscópica

HO: hipoglicemiantes orais

GPP: glicemia pós prandial

ND: não definido

NA: não apresentado ou não avaliado

*amostra exclusiva do DGYR, podendo haver amostras de outras técnicas apresentadas

**média geral entre as diferentes técnicas

Há apenas dois estudos prospectivos comparando a DGYR com diferentes grupos de IMC incluindo IMC abaixo de 35 kg/m².(85, 96) Um desses estudos teve apenas 3 pacientes no grupo com IMC < 35 kg/m² e o outro não encontrou diferença nas taxas de remissão entre os grupos depois de 36 meses de seguimento. Há ainda um estudo que comparou a mini-DGYR entre diferentes graus de IMC e não encontrou diferença significativa nas taxas de remissão.(97) Uma meta-análise recente não encontrou diferença nas taxas de remissão entre os grupos com IMC >35 kg/m² e IMC <35 kg/m² (98).

3 OBJETIVOS

3.1 Gerais

Estudar o impacto da derivação gástrica em Y de Roux por videolaparoscopia (DGYR) em pacientes com DM2 portadores de obesidade grau I e sua comparação com pacientes de obesidade graus II e III.

3.2 Específicos

Comparar os dois grupos de diferentes graus de IMC e os estados antes e depois da cirurgia identificando:

3.2.1 Eficácia no controle do DM2:

- Taxa de remissão do DM2 como tradicionalmente avaliado pela ADA
- Outros desfechos além da remissão: Quantidade de hipoglicemiantes e insulina, frequência de atingir as metas terapêuticas, taxa de melhora clínica
- Taxas de persistência e recidiva após a cirurgia
- Fatores preditivos de remissão

3.2.2 Eficácia no controle das outras comorbidades associadas ao DM2 analisando:

- Níveis de colesterol total, HDL, LDL e triglicerídeos.
- A necessidade de uso de medicação para controle da pressão arterial.
- Resultados na perda de peso

3.2.3 Taxa de complicações dos procedimentos cirúrgicos.

4 MÉTODOS

4.1. Local de estudo

A pesquisa foi desenvolvida no Serviço de Cirurgia da Obesidade e Doenças Relacionadas do Hospital Universitário Onofre Lopes da UFRN (SCODE-HUOL-UFRN), instituição de ensino que atua dentro do Sistema Único de Saúde (SUS).

4.2 Amostra

Foram analisados para incluir na pesquisa todos os 36 participantes de projeto de pesquisa realizado no serviço intitulado: “Impacto do *Bypass* Gástrico em Y-de-Roux por Videolaparoscopia em Obesos Grau I Portadores de *Diabetes Mellitus* Tipo 2”, submetidos a cirurgia no período de dezembro de 2006 a outubro de 2014, de ambos os sexos, com idade entre 20 e 60 anos, portadores de DM2 em uso de hipoglicemiantes e/ou insulina associado a obesidade grau I (IMC entre 30 e 35 kg/m²). Para fins de comparação, foram analisados os dados de número proporcional de pacientes submetidos à mesma cirurgia, no mesmo período, no SCODE-HUOL por indicação de DM2 associado à obesidade de graus II e III, pareados por sexo, idade, tempo de DM2 e uso de insulina pré-operatória que preenchessem os mesmos critérios de inclusão e que não preenchessem os critérios de exclusão do referido projeto.

4.3 Critérios de inclusão e exclusão

Critérios de inclusão:

- Pacientes com DM2 com diagnóstico há mais de dois anos antes da cirurgia
- Ambos os sexos
- Idade entre 20 e 60 anos
- IMC entre 30 e 35

Critérios de exclusão:

- Qualquer evidência laboratorial de autoimunidade como causa do DM como demonstrado por níveis elevados de anti-GAD ou anti-ilhota
- Níveis de peptídeo C inferiores a 1 ng/ml
- Dados de seguimento insuficientes.

4.4 Desenho do estudo

O estudo é de característica retrospectiva com análise longitudinal e transversal, através da análise de dados eletrônicos do SCODE-HUOL-UFRN de pacientes submetidos à cirurgia no período de dezembro de 2006 a outubro de 2014. Foram identificados todos os pacientes pertencentes a estudo prospectivo previamente realizado no serviço com diabéticos submetidos a DGYR e IMC entre 30 e 35 kg/m², totalizando 36 pacientes para compor o grupo 1. Destes, 5 pacientes foram excluídos por não comparecerem nos seguimentos pós-operatórios e um era falecido. Os dados desses 30 pacientes foram retirados do banco eletrônico do SCODE-HUOL-UFRN e esses diabéticos foram convidados para reavaliações realizadas no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2015. Foram identificados 36 diabéticos operados por DGYR na rotina do serviço durante o mesmo período de 2006 a 2014 que apresentavam IMC >35 kg/m² e que possuíam dados suficientes no banco eletrônico *online* para compor o grupo 2. Após completar os 36 pacientes componentes do grupo 2, os demais diabéticos operados com IMC > 35 kg/m² foram excluídos da análise. Foram analisados os dados retrospectivos encontrados nos bancos de dados

incluindo dados pré-operatórios e dos primeiros anos de seguimento (análise retrospectiva). Foram analisados dados obtidos em 2014 e 2015 de acordo com o chamamento ativo no grupo 1 e acompanhamento regular no serviço no grupo 2 (análise transversal). O fluxograma do estudo é apresentado na Figura 1.

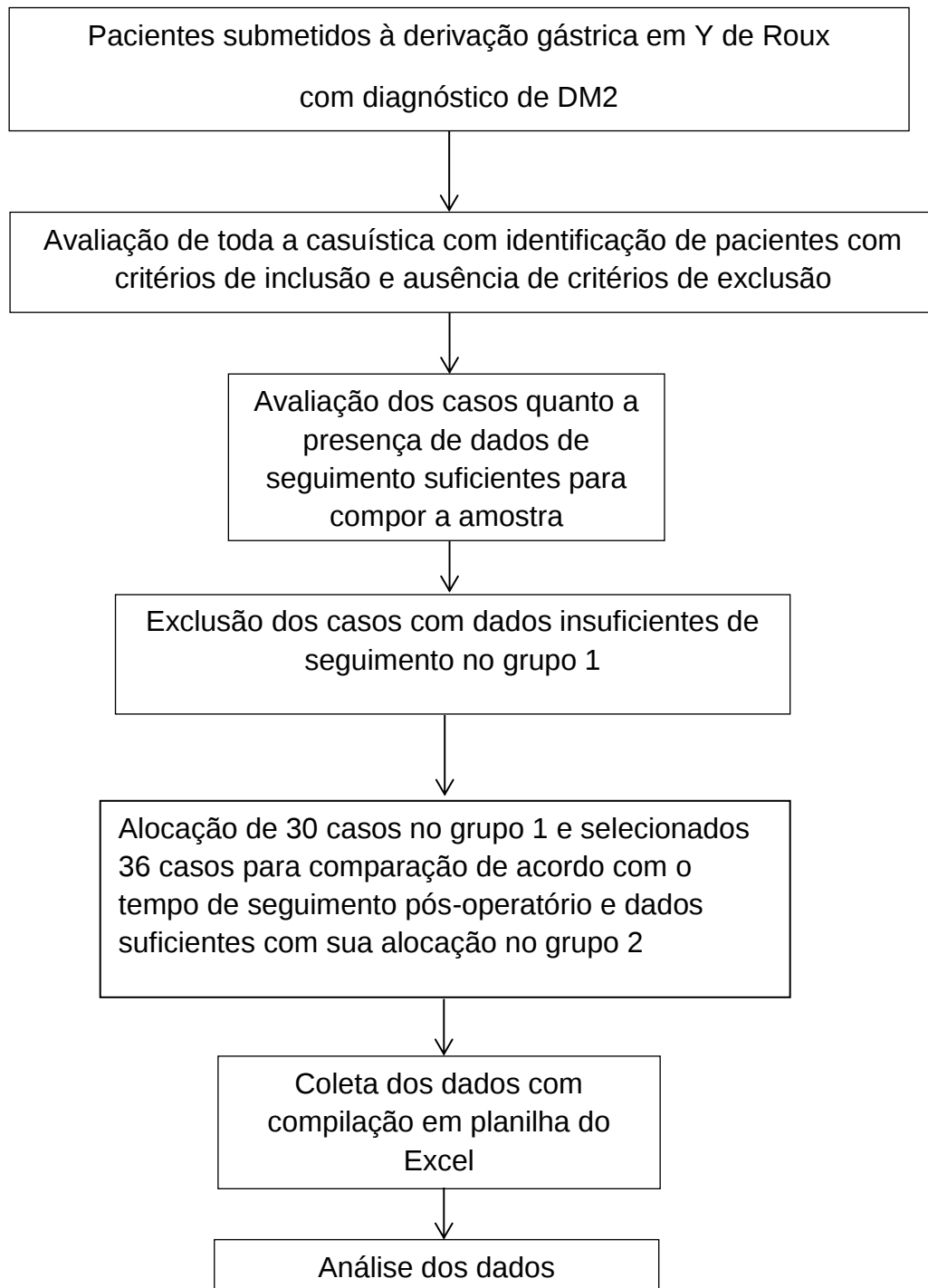


Figura 1 – Fluxograma das etapas na condução do estudo.

4.5 Procedimentos

Todos os pacientes foram acompanhados por equipe multiprofissional antes e após a cirurgia. Todos os procedimentos cirúrgicos foram realizados pelo mesmo grupo de três experientes cirurgiões do SCODE no Centro Cirúrgico do Hospital Universitário Onofre Lopes – UFRN.

4.6 Variáveis da pesquisa

Foram analisados os dados descritivos disponíveis incluindo idade e sexo, além das seguintes variáveis:

A) Relacionadas ao procedimento cirúrgico:

- Tempo de pós-operatório das reavaliações ambulatoriais e exames laboratoriais
- Dados antropométricos como peso e altura com suas análises ao longo do tempo como o Percentual de Peso Excessivo Perdido (PPEP) e IMC
- Dados descritivos de taxas de complicações cirúrgicas (mortalidade, fístulas, sangramentos, eventos cardiovasculares maiores como IAM, TEP ou crise hipertensiva, reinternação, reoperação, internação em UTI, estenose significativa da anastomose gastrojejunal, sepse)

B) Relacionadas ao DM2 e comorbidades:

- Tempo de DM2 pré-operatório
- Uso de insulina e tempo de uso
- Quantidade de hipoglicemiantes orais
- Uso de medicação para controle da pressão arterial

- Dosagens séricas (glicemia de jejum, HbA1c, colesterol total, HDL, LDL, triglicerídeos)
- DM2 descompensado antes da cirurgia
- Necessidade de internar previamente para compensar o DM2 antes da cirurgia
- Alta com uso de medicação para DM2

C) Dados clínicos e laboratoriais geraram as seguintes taxas calculadas:

- Taxa de RC conforme critérios definidos pela ADA (tabela 1)
- Taxa de remissão parcial conforme critérios definidos pela ADA (tabela 1)
- Melhora clínica substancial definida como RC ou parada do uso de insulina no pós-operatório ou controle glicêmico antes não alcançado no pré-operatório e agora presente independente do uso de medicação ($HbA1c < 7$)

4.7 Procedimentos cirúrgicos

Todos os pacientes foram submetidos à DGYR por videolaparoscopia pelo mesmo grupo de três cirurgiões. A técnica padronizada no serviço é descrita abaixo:

Os trocartes foram posicionados sob visão direta conforme esquema da figura 2.

Foi feita a identificação do ligamento de Treitz com posterior contagem de alça biliopancreática de 80 cm e sua secção transversal com bisturi elétrico seguido do fechamento do coto distal com sutura manual de fio de poliglecaprone 3.0. Foi contada alça alimentar de 150 cm, sendo seccionada em sua extremidade de forma longitudinal por 3 cm em uma das faces com bisturi elétrico e confeccionada êntero-enteroanastomose término-lateral da alça biliopancreática com a borda da referida secção utilizando fio poliglecaprone 3.0, sutura contínua em plano único. Após o término da anastomose, foi seguido o fechamento da brecha mesentérica da êntero-enteroanastomose com fio poliéster 2.0.

Foi confeccionada bolsa gástrica de aproximadamente 30 ml moldada sob sonda de Fouchet de 32F utilizando dois ou três cargas azuis de grampeador linear endoscópico. Após, foi realizada gastro-enteroanastomose término-lateral manual em plano único utilizando poliglecaprone 3.0 da bolsa gástrica com a alça alimentar posicionada pré-cólica. Drenagem da cavidade abdominal como rotina foi utilizada nos primeiros casos da série, sendo abandonada posteriormente.

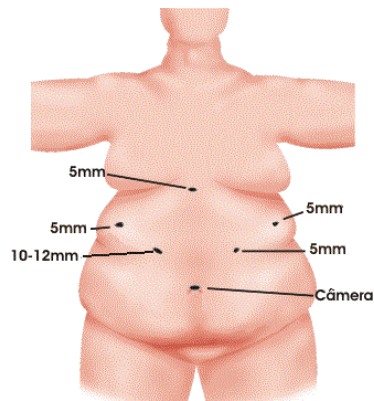


Figura 2. Posicionamento dos trocateres

4.8 Cuidados pós-operatórios

Ao fim da cirurgia, o paciente foi encaminhado para a sala de recuperação anestésica e, após, à enfermaria, recebendo medicações analgésicas e antieméticas por demanda e iniciando precocemente fisioterapia respiratória e estímulo à deambulação. A dieta líquida foi iniciada no 1º dia de pós-operatório com acompanhamento de nutricionista e a alta hospitalar costumava ser possível no 2º dia de pós-operatório de acordo com a ausência de sintomas ou complicações. O uso de medicações domiciliares para diabetes foi analisado caso a caso de acordo com a evolução das glicemias durante o período transoperatório. Contato telefônico com a equipe foi fornecido ao paciente no momento da alta e retorno ambulatorial foi assegurado na semana seguinte à cirurgia.

4.9 Controle glicêmico transoperatório e pós-operatório

O protocolo do controle glicêmico pode ser encontrado no anexo 1. Foram controladas as glicemias capilares no transoperatório de forma horária, sendo ajustadas com insulina regular em bomba de infusão de acordo com as variações das glicemias anteriores. As dosagens de insulinas foram ajustadas e suspensas de acordo com as evoluções das glicemias capilares.

4.10 Seguimento médico pós-operatório

Todos os pacientes seguiram a mesma estratégia pós-operatório conforme protocolo do SCODE-HUOL. Em linhas gerais, foi agendado acompanhamento regular que incluía após a alta hospitalar visitas à equipe médica nos seguintes períodos pós-operatórios:

- Até 7 dias após a cirurgia – avaliação quanto à presença de qualquer complicação cirúrgica precoce
- 15 dias – avaliação de sintomas e recordatório de glicemias capilares, orientações dietéticas, uso do protocolo de vitaminas e retorno às atividades.
- Três meses – avaliação de sintomas do TGI, adesão às recomendações e recordatório de glicemias capilares.
- Seis meses – avaliação de sintomas e de exames laboratoriais:

1. Hemograma
2. Glicemia de jejum
3. Hemoglobina glicada
4. Colesterol total e frações
5. Triglicérides
6. Ferritina
7. EAS
8. PTH molécula intacto;
9. Vitamina B12;
10. Vitamina D (25-OH)
11. Microalbuminúria

- Um ano e, após, anualmente – avaliação igual à de seis meses

Observação 1: ultrassonografia abdominal total foi solicitada a cada seis meses por dois anos em pacientes com vesícula biliar *in situ*.

Observação 2: Densitometria óssea foi solicitada como rotina a cada dois anos para todos os pacientes.

Observação 3: Todos os pacientes foram encaminhados para avaliação cardiológica e oftalmológica anual.

Durante as avaliações pós-operatórias, o manejo das medicações para DM2 foi baseado nas glicemias capilares, glicemias de jejum e níveis de HbA1c. Casos usuais foram manejados pelos cirurgiões da equipe, enquanto casos de maiores dificuldades como os de pacientes em uso de insulina, hipoglicemias ou difícil controle glicêmico foram manejados pelo endocrinologista da equipe.

4.11 Coleta de dados

Foi composta de duas etapas. Num primeiro momento, foram identificados e compilados dados coletados de forma prospectiva dentro do protocolo de acompanhamento do projeto de pesquisa de diabéticos submetidos a DGYR em pacientes com IMC entre 30 e 35 kg/m² (grupo 1) constantes no sítio eletrônico do serviço SCODE-HUOL e foram selecionados os casos dos componentes do grupo de comparação com IMC > 35 kg/m² (grupo 2) e compilados os dados coletados de forma prospectiva de acordo com seu acompanhamento ambulatorial realizado dentro do protocolo do serviço. As variáveis definidas para a presente pesquisa constavam em ambos o protocolo de pesquisa e o protocolo do serviço. Durante os anos de 2014 e 2015, foram chamados para reavaliação os pacientes componentes do grupo 1 sendo os dados dessas últimas avaliações identificados como “últimos dados”, ao passo que os componentes do grupo 2 foram sendo reavaliados dentro da rotina do serviço e seus dados também coletados no período de 2014 a 2015 identificados como “últimos dados”. As reavaliações de 2014 e 2015 foram semelhantes em seus aspectos dentro

dos protocolos e obtenção das variáveis do estudo. Foram analisadas análises retrospectivas dos dados coletados antes de 2014, assim como análises transversais dos dados coletados no período entre 2014 e 2015. Os dados do sítio eletrônico do SCODE-HUOL incluíam medidas antropométricas, laboratoriais e evoluções clínicas dos pacientes, sendo todos catalogadas em planilha de Excel de posse apenas da equipe de pesquisa.

4.12 Procedimentos éticos

Aprovação por Comitê de Ética em Pesquisa

Esse projeto incluiu pacientes operados em projeto previamente aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos no dia 23 de novembro de 2006 pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Onofre Lopes (CEP-HUOL) e devidamente reconhecido pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP/MS) sob número CAAE – 0003.0.294.000-06. Aos pacientes que participaram desse estudo foi oferecido termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e os mesmos somente participaram desse estudo após sua compreensão e assinatura. O grupo de pacientes considerados para comparação (grupo 2) participou da rotina do serviço, sendo operados dentro da indicação tradicional de cirurgia bariátrica, sendo analisado o banco de dados coletado como rotina do serviço.

4.13 Procedimentos analíticos

Todos os dados foram compilados de banco de dados digital do SCODE-HUOL em planilhas de Excel sendo, posteriormente, realizada a análise estatística através do programa “Statistical Package for Social Sciences for Windows”, versão 20.0 (SPSS, Chicago, IL).

Testes estatísticos utilizados

A análise dos desfechos primários (remissão total ou parcial do DM2) foi realizada comparando as diferentes frequências entre os grupos, sendo utilizados os testes de Qui-quadrado, exato de Fisher e de McNemar para variáveis qualitativas. Nas quantitativas foi aplicado o teste de Shapiro-wilk para verificar a normalidade dos dados e o teste de Levene para verificar homogeneidade de variâncias dos dados. Os dados que atenderam essas duas suposições, receberam tratamentos de testes estatísticos paramétricos de t-de student pareado e de amostras independentes. As variáveis não paramétricas foram analisadas utilizando os testes de Wilcoxon, U de Mann-Whitney, Kruskal-Wallis e McNemar. Todas as conclusões foram tiradas considerando o nível de significância de 5%.

5 RESULTADOS

5.1 Comparação dos grupos na linha de base

Foram incluídos no estudo 30 diabéticos com IMC entre 30 e 35 kg/m² (grupo 1) e 36 diabéticos com IMC > 35 kg/m² (grupo 2) submetidos à DGYR laparoscópica no período de Janeiro de 2006 a Dezembro de 2014. No grupo 1, foi buscada toda a casuística de 36 diabéticos com IMC entre 30 e 35 kg/m² pertencentes a estudo de pesquisa do serviço, porém seis pacientes não tiveram dados suficientes de seguimento e foram excluídos da análise. No grupo 2, foi incluído número semelhante de pacientes com DM2 e IMC > 35 kg/m², operados dentro da rotina, e selecionados de acordo com a disponibilidade de dados, sendo pareados em relação ao tempo de DM2 antes da cirurgia e analisados casos com tempo semelhante de seguimento pós-operatório. As características dos grupos antes do procedimento são apresentadas na tabela 3.

Tabela 3. Características clínicas pré-operatórias dos grupos 1 e 2

Variável	IMC < 35 (n=30)	IMC > 35 (n=36)	Valor P
	Média ± desvio padrão	Média ± desvio padrão	
Idade (anos)	47,7 ± 9,7	49,23 ± 16,86	0,66
Peso (kg)	83,44 ± 20	125,96 ± 27	<0,01 *
IMC (kg/m ²)	32,26 ± 2,55	49,77 ± 9,74	<0,01 *
GJ (mg/dL)	156,31 ± 58,95	142,22 ± 54,58	0,32
HbA1c (%)	7,73 ± 2,52	6,63 ± 3,94	0,17
CT (mg/dL)	199,53 ± 52,5	204,88 ± 41,21	0,65
LDL (mg/dL)	114,15 ± 40,77	104,23 ± 37,77	0,31
HDL (mg/dL)	45,53 ± 13,19	48,71 ± 14,41	0,36
TG (mg/dL)	208,33 ± 139,12	200,82 ± 137,77	0,82
Tempo de DM2 (anos)	8,8 ± 8,62	8,58 ± 9,62	0,92
Uso de insulina (%)	53,3	41,6	0,34
Hipoglicemiantes orais (nº)	2 ± 0,62	1 ± 0,56	0,54
Hipertensão (%)	17/30 (56,6)	34/36 (94,4)	<0,01 *
Relação homem : mulher	1:2	1:4	0,19

IMC= Índice de Massa Corporal; GJ= glicemia de jejum; HbA1c = Fração 1c da hemoglobina A; CT= colesterol total; LDL = low-density lipoprotein; HDL = high-density lipoprotein; TG = Triglicérides; DM2 = Diabetes Mellitus tipo 2. * Dados estatisticamente significativos.

Os grupos foram significativamente diferentes em relação ao peso pré-operatório, IMC e frequência de HAS. Não houve diferença significativa no tempo médio de diagnóstico do DM2, frequência e tempo de uso de insulina.

5.2 Principais resultados clínicos nas últimas avaliações

A tabela 4 apresenta o resumo dos principais resultados clínicos e bioquímicos comparando os grupos nas últimas avaliações pós-operatórias. Houve diferença significativa apenas nas variáveis relacionadas ao peso. Suas análises derivadas, incluindo taxas de remissão serão detalhados nos itens abaixo.

Tabela 4. Características das últimas avaliações no seguimento dos grupos 1 e 2

Variável	IMC < 35 (n=30)	IMC > 35 (n=36)	P valor
	Média ± desvio padrão	Média ± desvio padrão	
Peso (kg)	69,19 ± 9,25	91,71 ± 16,31	<0,001*
IMC (kg/m ²)	25,94 ± 1,86	36,28 ± 5,99	<0,001*
PPEP (%)	60,86 ± 32,09	49,98 ± 16,34	<0,05
GJ (mg/dL)	122,5 ± 51,8	103,08 ± 35,53	0,1
HbA1c (%)	6,55 ± 1,74	6,19 ± 1,06	0,33
CT (mg/dL)	175,46 ± 30,19	183,79 ± 47,12	0,43
LDL (mg/dL)	104,04 ± 22,07	102,46 ± 32,57	0,85
HDL (mg/dL)	53,88 ± 13,72	50,02 ± 11,55	0,28
TG (mg/dL)	125,52 ± 39,68	135,19 ± 80,96	0,61
Uso de insulina (%)	4/30 (13)	3/36 (8)	0,69
Hipoglicemiantes orais (n°)	0,63 ± 0,8	0,28 ± 0,51	0,06
Hipertensão(%)	10/30 (33)	14/36 (38,9)	0,64
Tempo na avaliação (anos)	4,32 ± 1,78	4,34 ± 2,06	0,97

IMC= Índice de Massa Corporal; PPEP= percentual de peso excessivo perdido; GJ= glicemia de jejum; HbA1c = Fração 1c da hemoglobina A; CT= colesterol total; LDL = Low-density lipoprotein ; HDL = high-density lipoprotein; TG = Triglicérides. * Dados estatisticamente significativos. Todos os dados são apresentados como media ± desvio padrão.

5.3 Resultados no controle glicêmico

A) Taxas de remissão de acordo com critérios da ADA

O tempo de seguimento pós-operatório foi variável e as taxas de remissão divididas por períodos são apresentadas na tabela 5.

Tabela 5. Taxas de remissão completa comparando os grupos por períodos pós-operatórios

Tempo de seguimento (anos)	Remissão IMC < 35 kg/m ² n remissão/ n avaliado (%)	Remissão IMC > 35 kg/m ² n remissão/ n avaliado (%)	p
0,5	3/12 (25)	2/8 (25)	
1	6/15 (40)	5/14 (35,7)	0,81
2	4/16 (25)	5/14 (35,7)	0,69
3	7/15 (46,6)	6/11 (54,5)	
4	2/12 (16,6)	2/10 (20)	
5	1/6 (16,6)	2/4 (50)	
6	0/5 (0)	3/6 (50)	
7	0/1 (0)	2/3 (66,6)	
8	0/1 (0)	0/3 (0)	

Analisando todos os dados das últimas avaliações, com tempo médio de pós-operatório de 4,3 anos em ambos os grupos, houve 26,6 % de remissão no grupo 1 e 33,3 % no grupo 2 e esta diferença não foi significativa quando utilizados os critérios da ADA ($p=0,55$). Não houve diferença significativa nos níveis de HbA1c, glicemia de jejum e uso de insulina nessa última avaliação.

B) Análise dos níveis de HbA1c e glicemia de jejum analisados individualmente

Foi realizada a análise GEE família gaussiana link identidade com correlação AR (1), sendo identificada alteração significativa nos valores de HbA1c favorecendo o grupo de IMC > 35 kg/m² (p=0,002)

Tabela 6. Comparação no tempo das variáveis bioquímicas

Variável		n	diferença	IC 95%		p
HbA1c	%	49	-0.718	-1.28	-0.156	0.01
HbA1c*	%	49	-0.769	-1.251	-0.287	0.002
GJ	dif %	52	91.7	81.5	103.2	0.15
GJ*	dif %	52	93.1	83.3	104.2	0.21
CT	dif %	48	95.4	86.1	105.8	0.37
HDL	dif %	37	92.3	84.3	101.0	0.08
LDL	mg/dL	23	-9.04	-28.57	10.48	0.36
TG	dif %	37	93.7	80.0	109.7	0.42

HbA1c = Fração 1c da hemoglobina A; GJ= glicemia de jejum; CT= colesterol total; HDL = high-density lipoprotein; LDL = Low-density lipoprotein ; TG = Triglicérides.

Modelo: GEE família gaussiana link identidade com correlação AR(1) e erros padrão robustos.

Todas as análises ajustadas por sexo, idade na cirurgia e valor da variável na avaliação inicial. HbA1c e GJ ajustadas ainda por log do tempo de diabetes e uso de medicação. Para GJ, CT, HDL e TG fez-se transformação logarítmica.

dif % = média grupo2/média grupo1 x 100.

Houve maior dispersão de resultados no grupo de pacientes com IMC < 35 kg/m² apesar de menor n, como demonstrado na Figura 3. Os resultados na glicemia de jejum acompanharam as variações da HbA1c, apresentando diminuição média em ambos os grupos e maior dispersão no grupo de pacientes com IMC < 35 kg/m² como demonstrado na Figura 4.

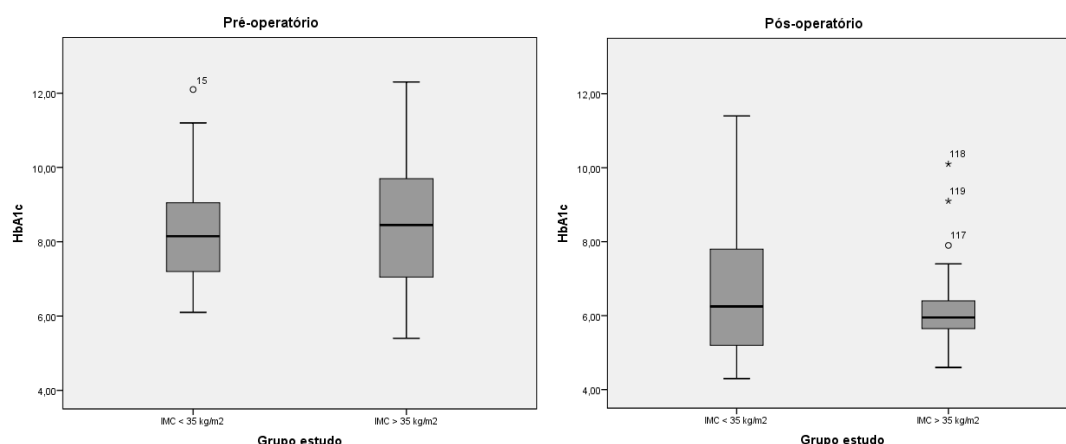


Figura 3. Diagramas de caixa dos níveis de HbA1c pré e pós-operatórios.

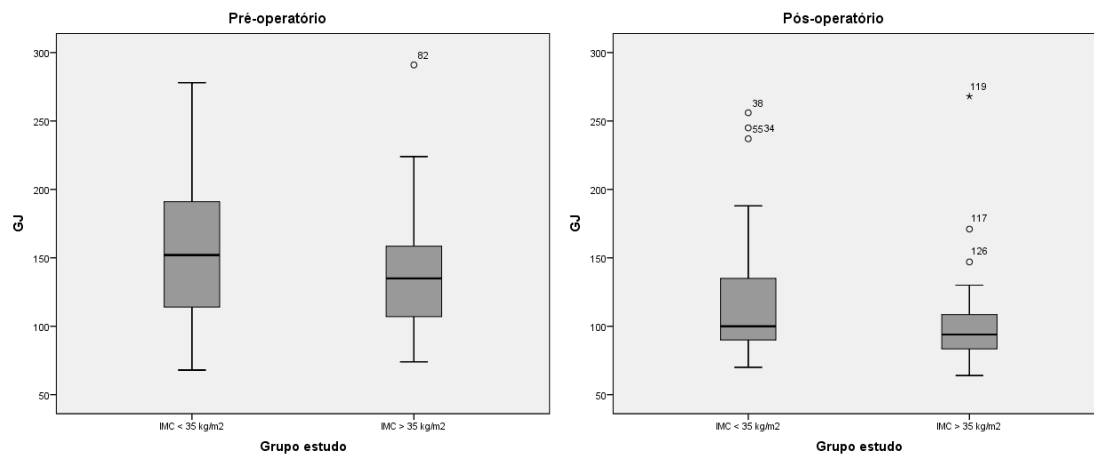


Figura 4. Diagramas de caixa dos níveis de glicemia de jejum pré e pós-operatórios.

5.4 Persistência e recidiva

A maioria das falhas em termos de remissão já se apresentou precocemente no pós-operatório, dentro dos seis primeiros meses (36,6% no grupo 1 vs 25% no grupo 2). Adicionalmente, alguns pacientes apresentaram recidivas, retomando o uso de medicações divididos por períodos conforme abaixo (grupo 1 vs grupo 2):

- 1 ano: 3,3% vs 2,8%
- 2 anos: 3,3% vs 2,8%
- 3 anos: 3,3% vs 2,8%
- 4 e 5 anos: 0% vs 0%
- 6 anos: 3,3% vs 0%

5.5 Desfechos clínicos alternativos

A) Quantidade de hipoglicemiantes orais

Ambos os grupos tiveram significativa redução na quantidade de hipoglicemiantes orais utilizados após a cirurgia (tabela 7), não havendo diferença significativa entre os grupos (tabela 4).

B) Frequência de uso de insulina

Houve significativa diminuição da frequência do uso de insulina no pós-operatório, diminuindo de uma taxa de 46,9% no pré-operatório para 10,6% ($p < 0,001$) no total de ambos os grupos, não havendo diferença significativa entre os grupos (tabelas 3 e 4).

C) Frequência em atingir as metas terapêuticas

Dos pacientes com IMC $< 35 \text{ kg/m}^2$, 66% atingiram as metas terapêuticas de HbA1c $< 7 \%$, conforme os critérios da ADA, e dos com IMC $> 35 \text{ kg/m}^2$, essa meta foi atingida em 86%, não sendo essa diferença significativa entre os grupos ($p = 0,06$). (Vide tabela 7)

D) Melhora clínica substancial

Conforme descrito em métodos, foi considerada melhora clínica substancial, para fins desse estudo, a RC ou parada do uso de insulina ou o alcance das metas glicêmicas independente do uso de medicação que não era alcançado antes da cirurgia (HbA1c < 7). As taxas de melhora clínica substancial foram de 76% para o

grupo com IMC < 35 kg/m² e 77% com IMC > 35 kg/m², não havendo diferença significativa entre os grupos. Os componentes da melhora clínica podem ser encontrados nas tabelas 6 e 7. Comparação com outros desfechos são encontrados na figura 5.

Tabela 7. Desfechos da melhora clínica substancial

Fator estudado	IMC < 35		Valor p	IMC > 35		Valor p
	antes	depois		antes	depois	
Hipoglicemiantes orais	1,57 ± 0,62	0,63 ± 0,8	<0,001*	1,28 ± 0,56	0,28 ± 0,51	<0,001*
Insulina (%)	53,3	13,3	<0,001*	41,6	8	<0,01*
HbA1c nas metas (<7%)	4/28(14%)	20/30(66%)	<0,001*	5/28(18%)	31/36(86%)	<0,001*

IMC= Índice de massa corporal; HbA1c = Fração 1c da hemoglobina A

* Estatisticamente significativo

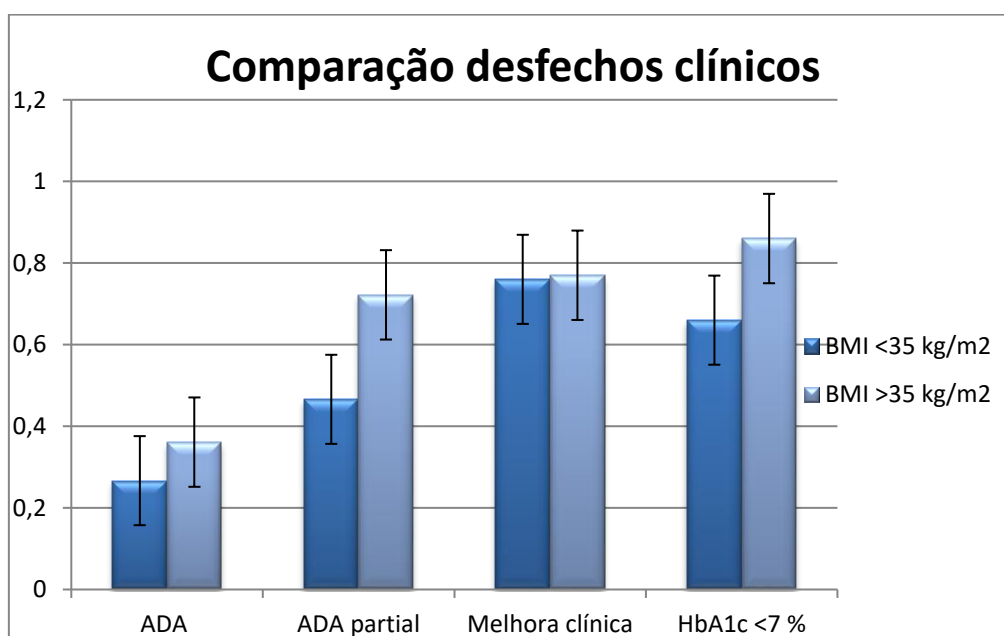


Figura 5. Diferenças relativas em desfechos clínicos relevantes comparando os grupos

IMC= Índice de massa corporal; ADA= critérios de remissão completa da ADA; ADA parcial= critérios de remissão parcial da ADA; HbA1c = Fração 1c da hemoglobina A

5.6 Fatores associados a diferenças nos controles glicêmicos

A) Controle perioperatórios do DM2

Houve maior frequência de RC em pacientes que estavam com o DM2 controlado no momento da cirurgia (OR 4,66 (1,44 a 15,07) $p=0,01$). Porém, quando analisamos os diabéticos que necessitaram internar para compensar as glicemias, não houve associação com o desfecho remissão ($p=0,5$), sendo essas internações exclusivamente realizadas entre os usuários de insulina.

Não houve associação entre prescrição de medicação antidiabética na alta hospitalar e RC ($p=0,86$).

B) Tempo de DM2 antes da cirurgia

O tempo médio de DM2 pré-operatório para todo o grupo foi de $8,68 \pm 9,11$ anos, mediana de cinco anos, tendo sido encontradas diferenças significativas entre os grupos com menos e mais de cinco anos de diagnóstico de DM2 antes da cirurgia.

Houve maior frequência de uso de insulina no pós-operatório no grupo com maior tempo de DM2 ($p=0,001$).

O uso de medicação no pós-operatório foi maior no grupo com mais de cinco anos de DM2 ($p<0,05$).

Houve diferença nos níveis pós-operatórios de HbA1c entre os grupos com maior e menor tempo de DM2 pré-operatório ($p<0,05$), assim como houve maior frequência de RC no grupo com menos de cinco anos de DM2 ($p<0,05$).

C) Comparação entre pacientes que tiveram e não tiveram remissão

Houve algumas diferenças significativas comparando grupos de diabéticos com e sem RC. Houve maior tempo de DM2 no pré-operatório e maior tempo de uso de insulina nos que não tiveram remissão (tabela 8). Houve importante variação de tempo

de diagnóstico de DM2 nos indivíduos que não tiveram remissão, alguns desses com muito longa evolução da doença, diferente dos componentes do grupo remissão, os quais, na sua totalidade, tinham duração de DM2 menor que 10 anos (Figura 6).

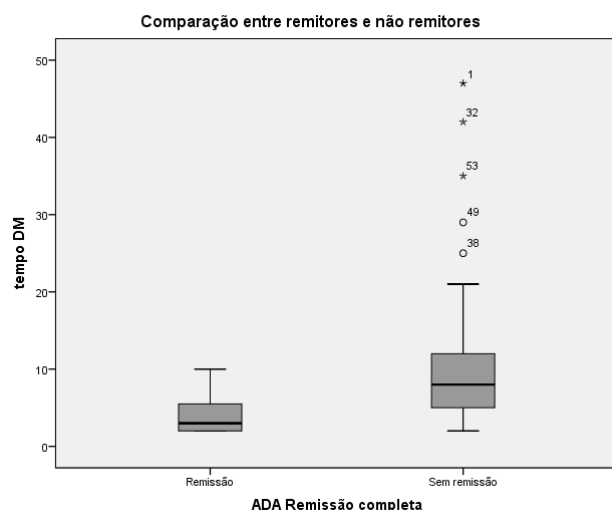


Figura 6. Diagrama de caixa: tempo de DM2 entre remissão e não remissão

Tabela 8. Comparação entre grupos com remissão e sem remissão

Fator	Remissão N=20	Sem remissão N= 46	Valor p
HbA1c pré-operatória	8,48 ± 1,35	8,37 ± 1,77	0,8
GJ pré-operatória	130,5 ± 39,88	141,5 ± 63,06	0,94
Tempo DM2	3 ± 2,65	8 ± 10,24	<0,01*
Uso de insulina	35%	52%	0,3
Tempo de insulina (anos)	2 ± 2,22	3,5 ± 9,57	<0,05 *
Hipoglicemiantes orais (nº)	1,55 ± 0,6	1,35 ± 0,6	0,31

* Estatisticamente significativo

GJ = Glicemia de Jejum; HbA1c = Fração 1c da hemoglobina A; DM2= Diabetes Mellitus tipo 2

5.7 Controle de outras comorbidades

A) Taxas lipídicas

A tabela 9 demonstra os valores médios das taxas lipídicas em ambos os grupos de diferentes IMCs antes e depois da cirurgia. Não houve diferença significativa entre os grupos na última avaliação, assim como não houve diferença na avaliação no tempo (tabelas 4 e 6). Houve diferença significativa em ambos os grupos nas taxas de TG, porém só houve diferença significativa nas taxas de HDL no grupo de IMC<35 Kg/m².

Tabela 9. Avaliações das taxas lipídicas comparando os momentos antes e depois do procedimentos nos grupos.

Variável	IMC < 35 (antes)	IMC < 35 (depois)	p	IMC > 35 (antes)	IMC > 35 (depois)	p
CT (mg/dL)	199,53 ± 52,5	175,46 ± 30,19	0,08	204,88 ± 41,21	183,79 ± 47,12	<0,05*
LDL (mg/dL)	114,15 ± 40,77	104,04 ± 22,07	0,19	104,23 ± 37,77	102,46 ± 32,57	0,05
HDL (mg/dL)	45,53 ± 13,19	53,88 ± 13,72	<0,05*	48,71 ± 14,41	50,02 ± 11,55	0,128
TG (mg/dL)	208,33 ± 139,12	125,52 ± 39,68	<0,05*	200,82 ± 137,77	135,19 ± 80,96	<0,05*

CT= colesterol total; LDL = Low-density lipoprotein ; HDL = high-density lipoprotein; TG = Triglicérides.

* Dados estatisticamente significativos. Todos os dados são apresentados como media ± desvio padrão.

B) Remissão da HAS

As tabelas 3 e 4 demonstram as frequências de pacientes necessitando medicação para controle da pressão em ambos os grupos de diferentes IMCs antes e depois da cirurgia respectivamente. Apesar da diferença significativa de HAS entre os grupos no pré-operatório, essa frequência não foi diferente no pós-operatório. Também não houve diferença significativa na taxa de remissão da HAS entre os grupos 1 e 2 (41,1% vs 58,8% respectivamente) na última avaliação.

C) Perda de peso

Houve perda de peso significativa em ambos os grupos, não tendo ocorrido perda de peso excessiva ($\text{IMC} < 20 \text{ Kg/m}^2$) ou desnutrição. Os menores IMCs nas últimas avaliações foram $21,68 \text{ kg/m}^2$ e $25,23 \text{ kg/m}^2$ nos grupo 1 e 2 respectivamente. Houve diferença significativa no peso final, permanecendo o grupo 2 com maior peso ($p < 0,001$). Os componentes do grupo 1 tiveram maior perda do percentual do excesso de peso ($p < 0,05$). No grupo 1, os IMCs finais variaram entre $21,68$ e $29,68 \text{ kg/m}^2$, ou seja, todos os pacientes apresentaram IMC fora da faixa da obesidade. Por outro lado, no grupo 2, o IMC final variou de $25,23$ a 50 kg/m^2 . Além dessa grande variação, $86,11\%$ dos pacientes do grupo 2 ainda permaneceram com algum grau de obesidade na última avaliação (grau I = $27,7\%$, grau II = $33,33\%$ e grau III = 25%). As variações de peso, percentual de peso excessivo perdido e IMCs são apresentados na tabela 4 e Figura 7.

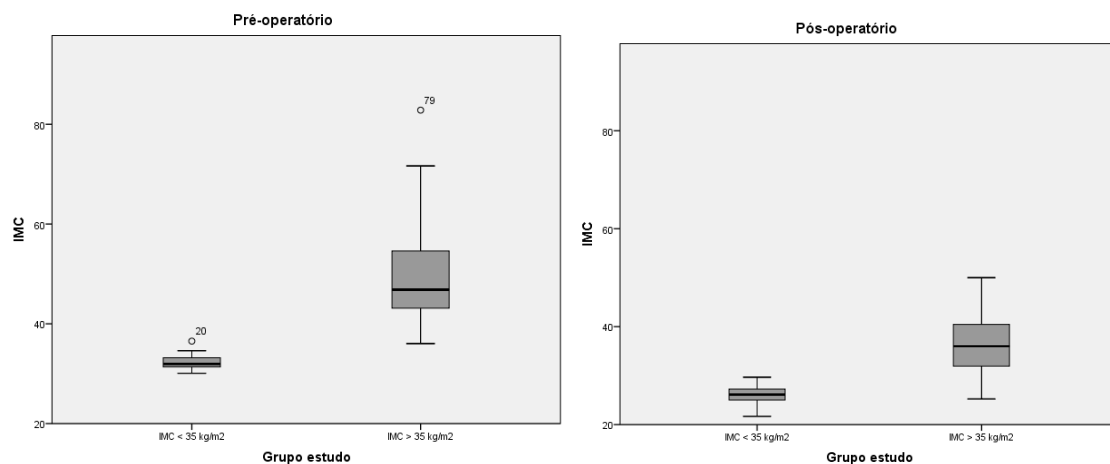


Figura 7. Variações dos IMCs antes e após a cirurgia.

5.8 Taxas de complicações cirúrgicas

Não houve mortalidade cirúrgica na série de pacientes operados com IMC < 35 kg/m². Na análise dos dados do estudo de DGYR em diabéticos com IMC <35 kg/m² foi encontrado o relato de uma morte tardia por cirrose alcoólica, estando esse caso entre os seis excluídos por falta de reavaliação. O grupo de IMC > 35 kg/m² foi selecionado de pacientes que tiveram seguimento pós-operatório, não sendo realizada, portanto, análise de mortalidade.

Não houve diferença entre os grupos em relação à incidência geral de complicações maiores ou específicas. (tabela 10)

Tabela 10. Taxas de complicações cirúrgicas

Complicação	Grupo IMC < 35 (n=30)	Grupo IMC > 35 (n=36)	Valor p
Fístula	1	3	0,62
Sangramentos	0	0	-
IAM	0	1	1
Reinternação	7	11	0,7
Reoperação	3	3	1
Internação em UTI	4	8	0,54
TEP	0	1	1
Crise hipertensiva	0	1	1
Sepse	2	1	0,58
Estenose da anastomose	1	3	0,62
Total	4	10	0,22

IMC= Índice de massa corporal; IAM= Infarto agudo do miocárdio; UTI= Unidade de terapia intensiva; TEP= tromboembolismo pulmonar

6 DISCUSSÃO

Houve baixas taxas de remissão do DM2 comparadas com a literatura pelos critérios da ADA sem diferença significativa entre os grupos. Ambos foram semelhantes em relação aos dados pré-operatórios, especialmente aos classicamente relacionados com predição de resultado, à exceção dos níveis de peptídeo C que não foram medidos nesse estudo. Se a principal diferença entre os grupos no pré-operatório era o IMC inicial, esse, pelo menos nessa amostra, não foi um forte fator associado a diferentes taxas de remissão. Na prática clínica, pacientes diabéticos que procuram serviços de cirurgia com IMCs menores podem ter doença mais grave do que os de IMCs mais elevados em função do fator motivacional para submeterem-se a cirurgia. Há uma probabilidade maior de resistência insulínica relacionada com peso elevado em IMCs maiores, sendo essa, possivelmente, melhor tratada com a cirurgia. Comparar pacientes com diferentes pesos pode ter várias limitações, especialmente em diferentes grupos étnicos.(99)

A publicação dos critérios da ADA em 2009 veio na tentativa de uniformizar resultados e tentar estratificar diabéticos em relação ao risco e necessidade de vigilância.(25) Posteriormente, a ADA definiu em suas diretrizes a necessidade de vigilância para todos os pacientes diabéticos que se submetessem a cirurgia bariátrica. (100)

Níveis de HbA1c por volta de 5,7% têm sido levantados como limites de segurança para evolução de retinopatia e alguns autores já propõem esses valores como possível ponto de corte para considerar remissão. (101, 102) O manejo moderno do DM2 sugere que mesmo pacientes em risco de desenvolver DM2 deveriam usar medicação.(103, 104) Controle mais estreito dos níveis glicêmicos tem sido associado à diminuição das complicações vasculares em grandes estudos.(105-107) Esses níveis dificilmente são encontrados de forma persistente no cenário de pacientes tratados clinicamente, como demonstrado no *United Kingdom Prospective Diabetes Study*, em que os níveis médios de HbA1c foram 7,0% no grupo tratado intensivamente e 7,9% no grupo com tratamento convencional.

Apesar da demonstração da capacidade de tratamento do diabetes exercida pelas cirurgias bariátricas, essas ainda não têm seu papel definido como opção

terapêutica primária no controle do DM2 na prática clínica, associado ou não, a graus menores de obesidade, não sendo essa indicação definida nos consensos de obesidade e DM (27, 108). A literatura, nesse caso, apresenta séries com números bem menores de pacientes, porém com resultados encorajadores.(18, 84, 86, 109-124) Sjöholm, K. sugere que os limites de IMC são de uso limitado para priorização da cirurgia bariátrica quando o objetivo for evitar diabetes e melhorar fatores de risco cardiovasculares.(123) Dessa forma, os indivíduos diabéticos têm sido divididos, talvez não sabiamente, em obesos mórbidos, em que o tratamento padrão hoje é cirurgia bariátrica e não obesos mórbidos, em que o tratamento padrão é o clínico. Esse cenário é baseado em pontos de corte tradicionais de IMC, definidos de forma arbitrária e não baseado no real estado metabólico dos indivíduos ou curvas atuariais. Dentro de uma perspectiva ideal, a cirurgia estaria indicada em pacientes com estado metabólico adverso em que esse procedimento pudesse trazer impacto real no controle das várias comorbidades, com consequente diminuição da taxa de complicações e mortalidade, relacionadas de forma mais significativa ou não à perda de peso. Ainda, nesse cenário, o tratamento clínico não necessariamente precisaria ser excludente e a estratégia cirúrgica poderia estar incorporada em um organograma do tratamento a depender do melhor momento e probabilidade de sucesso com essa intervenção, levando-se sempre em consideração custos e taxa de complicações do procedimento.

A definição dos critérios de melhora é importante na análise dos resultados em DM e existe divergência na literatura a respeito da análise desses resultados(25, 67, 125-128). Vários autores têm enfatizado as limitações da taxa de remissão em avaliar a melhora clínica de pacientes com DM2.(25, 67, 125-127). Em uma recente revisão, Ngiam, K. usou a mudança nos níveis de hemoglobina glicada como critério de melhora clínica, citando a existente controvérsia considerando taxas de remissão.(129) O autor sugeriu que, se usada remissão, uma melhor avaliação ocorreria considerando os critérios de remissão parcial com níveis de HbA1c < 6,5% e GJ entre 100 e 125 mg/dL na ausência de medicação, o mesmo critério de remissão parcial da ADA. Lakdawala, M. salienta a importância de evitar terminologias como cura pós-operatória e sugere como principal resultado avaliar a extensão do real benefício do bom controle glicêmico nesses pacientes.(116) Tem sido reconhecido que a probabilidade de recidiva permanece mais alta para pacientes em remissão do

que outros que nunca foram diabéticos quando ajustados para idade, sexo, IMC e grupo étnico.(25) Isso coloca muito em dúvida se a retirada completa de medicações antidiabéticas no “intuito de caracterizar claramente RC ou prolongada” seria uma boa prática clínica no acompanhamento desses pacientes. O manejo moderno do diabetes sugere que, pelo risco aumentado (nesses casos recidiva), indivíduos diabéticos operados deveriam continuar o tratamento com medicação.(103, 130) Essas metas não são, porém, bem definidas nos pacientes bariátricos, especialmente no tocante a questões de hipoglicemia e o real impacto de um controle mais estreito na morbidade micro e macro vascular nesse grupo de pacientes. Um agravante da indicação do controle glicêmico mais estrito é a mudança da curva de excursão da glicose que ocorre no período pós-operatório, dificultando a padronização de avaliações como teste de tolerância à glicose e risco de hipoglicemia na utilização desses exames.(131) A própria hipoglicemia pode estar associado à mortalidade, uma possível explicação para o aumento dessa associada ao controle glicêmico estrito no estudo ACCORD.(132) Embora haja estudos randomizados comparando tratamento médico e cirúrgico, ambos não são mutuamente exclusivos e, na prática, muitos pacientes apresentam um grande controle metabólico pós-operatório com uso de apenas um hipoglicemiante oral, situação clínica muito diferente do estado pré-operatório, no qual tinham total falta de controle metabólico.

Tem sido colocada em avaliação a visão “glicocêntrica” dos resultados dentro desse grupo de pacientes, como salientados pelos próprios critérios da *International Diabetes Federation* (IDF), que utilizam outros parâmetros clínicos, salientando a importância dos resultados serem em termos do impacto também nas outras comorbidades associadas, reduzindo complicações micro e macrovasculares. Quando analisados apenas do ponto de vista de remissão do DM2, esses pacientes podem estar sendo subtratados. (133)

A cirurgia bariátrica claramente modifica os determinantes dentro da síndrome metabólica.(64, 72, 76, 134-140) Dessa forma, apesar do desfecho primário de vários estudos serem a remissão do DM2, devemos levar em consideração a importância do risco cardiovascular com diminuição de sua taxa de complicações e mortalidade associadas à cirurgia bariátrica.(63, 65, 75, 141, 142)

Devido a todas essas limitações, esse estudo trouxe propostas de outras formas de apresentação dos resultados além das taxas de remissão na tentativa de tentar caracterizar o que realmente acontece com os pacientes que são submetidos aos procedimentos bariátricos.

Foi criado nesse trabalho um indicador chamado de melhora clínica substancial. Frequentemente, pacientes nas reavaliações se encontraram muito satisfeitos com seus resultados, porém, ou apresentaram uma glicemia de jejum levemente alterada ou fora da meta em apenas uma medida isolada. Em outros casos, diabéticos que faziam uso de altas doses de medicamentos, ainda assim, com controle limítrofe ou insuficiente de suas glicemias, apresentaram-se no pós-operatório com ótimo controle geral de suas comorbidades, fazendo uso de pequenas doses de medicações e percebendo-se com bom controle geral de sua saúde. O uso de insulina, por ter impacto importante na diminuição da qualidade de vida associada a riscos, também foi um objetivo terapêutico e teve diminuição significativa após os procedimentos. Juntando todos esses casos de sucesso terapêutico, foi montado o indicador melhora clínica substancial que foi considerado positivo em altas taxas em ambos os grupos. Também foi analisada a frequência de pacientes que atingem as metas terapêuticas após a cirurgia, também com altas frequências. Houve significativa diminuição na quantidade de medicação para DM2 após a cirurgia. Esses dados sugerem que muitos pacientes têm benefícios substanciais quando submetidos à cirurgia bariátrica, porém não medidos com critérios dicotômicos tradicionais de remissão e não remissão. Foi salientado, na revisão da literatura, o quanto essas melhoras clínicas substanciais não são frequentes em pacientes com acompanhamento clínico exclusivo.

Houve significativa remissão da HAS sem diferença entre os grupos. O grupo com IMC maior apresentou no pré-operatório uma maior prevalência de HAS, achado presente em outros estudos(143), e essa diferença desapareceu no seguimento. Estudos com grandes séries de casos em obesos mórbidos apresentam taxas de resolução da HAS em torno de 45%(144), valores próximos aos encontrados nos dois grupos de pacientes desse estudo. Por haver poucos estudos em pacientes com IMC < 35 Kg/m², e serem focados em remissão do DM2, possíveis diferenças na remissão da HAS entre grupos de diferentes IMCs ainda não foram adequadamente pesquisadas.

Houve modificação significativa nos níveis lipídicos sem diferença entre os grupos. O grupo com IMC $<35 \text{ kg/m}^2$ apresentou aumento nos níveis de HDL e queda nos níveis de TG, semelhante ao encontrado no estudo de Boza, C. (86). A maioria dos estudos avaliando as frações do colesterol encontrou melhora em todas as frações, assim como alguns trabalhos expressaram seus resultados na forma do percentual de indivíduos que atingiram as metas.(81, 83, 88, 89, 92, 95, 145). Dados com obesos mórbidos advêm de séries com grande número de pacientes apresentando taxas de remissão da dislipidemia em torno de 45% (144).

Alguns fatores preditivos de insucesso no tratamento cirúrgico do DM2 têm sido levantados em obesos mórbidos. Entre os mais apontados estão a técnica cirúrgica utilizada, circunferência abdominal, níveis de peptídeo C, tempo de DM2, IMC pré-operatório, reganho de peso pós-operatório, menor perda de peso pós-operatória e uso de insulina antes da cirurgia.(79, 80, 146) Foi encontrado que a maioria dos pacientes nessa amostra tinha DM2 avançado, como caracterizado por longo tempo do diagnóstico, alta frequência de uso de insulina e altos níveis de GJ e HbA1c pré-operatórios. A duração do DM2 é um dos mais frequentes fatores citados de predição de remissão após a cirurgia bariátrica.(147) Diversos fatores preditivos de resultados podem ser utilizados para separar grupos, como nesse caso foram comparados diferentes graus de obesidade na análise primária. Secundariamente, foram feitas análises comparando indivíduos que alcançaram ou não remissão e entre indivíduos com tempos diferentes de DM2. Os pacientes com muito tempo de DM2 e uso de insulina por longos períodos tiveram maior chance de não conseguir remissão e esses dados são semelhantes a outros encontrados na literatura. (18-20)

Nós hipotetizamos como explicação para a maior frequência de HbA1c em faixas intermediárias no grupo 2 uma maior resistência insulínica periférica nesses diabéticos por manterem ainda níveis de obesidade, fato não ocorrido nos indivíduos do grupo 1. Essa resistência periférica aumentada, mesmo após a cirurgia, traz uma menor taxa de remissão comparada a se houvesse perda completa do peso excedente nesse grupo. Assim, possivelmente, existe uma diferença real nos resultados entre os grupos “mascarada” por resultados insuficientes de perda de peso no grupo 2. Por serem pacientes essencialmente escolhidos pela gravidade do DM2 e não por serem obesos, os componentes do grupo 1 têm com mais frequência resultados do tipo “tudo ou

nada”, muito dependente de suas reservas de produção de insulina quando se expõem aos mecanismos incretínicos da cirurgia. Em suma, essas possíveis diferenças intrínsecas dos indivíduos estudados em termos de reservas de produção de insulina e resistência periférica podem explicar as diferenças nas dispersões encontradas, assim como a diferença na taxa de remissão quando se aplica o critério de remissão parcial da ADA.

Estudos em obesos mórbidos sugerem associação entre remissão do DM2, IMC inicial e perda de peso (148, 149) Outro estudo não encontrou uma correlação entre perda do peso corporal excessivo e resposta metabólica. (150) Reganho de peso foi relacionado com recorrência de DM2 em outro estudo. (151)

Em diabéticos não obesos mórbidos, um estudo encontrou associação entre IMCs mais altos no pré-operatório e remissão do DM2 em pacientes com IMC de 25 a 35 kg/m².(18). Um estudo em obesos grau I encontrou a perda de peso como um provável fator preditor de remissão nesse grupo. (92)

Esse trabalho tem uma importância em termos de validade externa em função de ser um estudo composto de amostra totalmente incluída dentro do Sistema Único de Saúde (SUS). Os pacientes do SUS apresentam maiores dificuldades de acesso a medicações e exames. No Brasil, por distâncias continentais, consultas médicas especializadas também podem ser de difícil acesso. Esse cenário pode levar os pacientes diabéticos a terem controle mais difícil e gravidade mais precoce das complicações vasculares. Em termos de acompanhamento pós-operatório de cirurgia bariátrica, essas limitações não foram devidamente investigadas. Se por um lado, a cirurgia mantém níveis glicêmicos controlados com menores doses de medicações, por outro, riscos nutricionais inerentes aos procedimentos bariátricos também demandam cuidados no seguimento. Esse trabalho não avaliou de forma adequada essas variáveis, percebendo apenas falhas frequentes no seguimento desses pacientes, o que pode ser de grande relevância na consideração da cirurgia dentro desse grupo.

Alguns estudos têm comparado a custo-efetividade de submeter pacientes à cirurgia bariátrica com a do tratamento clínico. Os procedimentos cirúrgicos, por serem de alta complexidade, estão associados a custos elevados compensado pela diminuição do uso de medicações e melhor controle das comorbidades em longo

prazo. Esse estudo não apresentou análise de custo, porém esse tipo de análise em nosso meio é de fundamental importância, levando-se em consideração os gastos expressivos relacionados à DM2 na saúde pública e a possibilidade do tratamento cirúrgico pago pelo mesmo sistema de saúde.

Parte da amostra desse estudo é constituída de pacientes do projeto de pesquisa prospectivo iniciado em 2006 no SCODE-HUOL. Nessa época, a cirurgia em pacientes com IMC < 35 kg/m² não era apresentada em nenhuma diretriz clínica, sendo totalmente experimental. Muitos dados foram publicados desde então. Recentemente, a IDF publicou um comentário sobre a consideração da opção cirúrgica em pacientes com IMC entre 30-35 kg/m² quando o DM2 estivesse inadequadamente controlado por terapia otimizada, especialmente na presença de comorbidades maiores. Também considera uma opção de tratamento precoce e não um último recurso. (152) No Brasil, o escore metabólico foi apresentado pela primeira vez no XVI Congresso Brasileiro de Obesidade e Síndrome Metabólica, promovido pela ABESO (Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica), no Rio de Janeiro em 2015, com a identificação de diversos fatores preditivos de resultados cirúrgico no controle do DM2 e sua pontuação baseada nesses critérios para identificar pacientes com maior possível benefício de se submeterem a cirurgia bariátrica como estratégia de controle do DM2 também em IMCs menores. O assunto permanece em discussão, demonstrando uma nova visão da comunidade científica brasileira reconsiderando o papel do IMC como principal critério para indicar cirurgia bariátrica em pacientes diabéticos.

Limitações do estudo

Este estudo teve uma amostra pequena com resultados em médio prazo. Há possível viés intrínseco no pareamento de pacientes com diferentes IMCs, pois o DM2 comporta-se como uma síndrome, refletindo vários graus de resistência insulínica associado a diferentes graus de insuficiência pancreática e consequentes complicações circulatórias já instaladas. Entretanto, os resultados desse estudo

trazem à tona a questão da relevância do critério de remissão e sua fraqueza como desfecho na avaliação do DM2.

O acompanhamento pós-operatório regular, apesar de realizado por equipe multiprofissional, teve participação do endocrinologista apenas por demanda. A falta de um claro protocolo para suspensão e reintrodução das medicações levou a falta de precisão nas avaliações quanto à frequência de recidivas no seguimento, assim como o claro momento pós-operatório em que a recidiva ocorreu. Além dessa dificuldade de avaliação, há a possibilidade de pacientes terem-se submetido a riscos cardiovasculares desnecessários por retirada precoce de medicações em alguns casos.

Alguns dados pré-operatórios foram faltantes, especialmente no grupo de IMC $>35 \text{ kg/m}^2$, pois no início do trabalho, por volta do ano de 2006, as dosagens de HbA1c não eram facilmente disponíveis em nosso meio e nem levadas como fundamental na tomada de decisão para indicação da cirurgia, levando-se em consideração que esses já tinham indicação baseado em suas obesidades mórbidas.

Ainda, no seguimento pós-operatório, houve perda de dados pela dificuldade de seguimento de pacientes que não retornaram para reavaliação ou o fizeram de forma incompleta sem trazer exames laboratoriais não podendo, nesses casos, serem caracterizados quanto à remissão.

O estudo originalmente desenhado para avaliar pacientes com IMC entre 30 e 35 kg/m^2 excluía quaisquer indivíduos que apresentassem evidência de autoimunidade (avaliando peptídeo C, anti-ilhota e anti-GAD) pelo ceticismo quanto ao benefício da cirurgia nesse grupo. Na análise retrospectiva não foi possível ter acesso a todos esses dados, muitos não anotados e não mais de posse dos pacientes. Esse controle não foi possível no grupo de IMC $> 35 \text{ kg/m}^2$, pois esses cuidados com autoimunidade não foram universalmente tomados nesse grupo, sendo solicitados apenas em casos excepcionais de diabetes refratário ou alguma suspeita clínica. Assim, é possível a ocorrência desproporcional entre os grupos de diferentes graus de autoimunidade, levando a possível viés de seleção.

O estudo foi desenhado para avaliar o impacto nas comorbidades associadas, não somente no controle do DM2. Em nosso meio, as faltas de padronização de

manguitos de obeso e de coleta sistematizada dos dados levaram a limitações nos resultados referentes ao controle da pressão arterial, ficando esse desfecho restrito a análise do uso de medicações. O médico assistente foi o responsável pelo ajuste das medicações para HAS e dislipidemia na quase totalidade dos casos. O uso de medicação para HAS como desfecho apresenta limitações, podendo sofrer modificações relacionadas ao acesso ao médico assistente, sua falta de prática no manejo de pacientes bariátricos operados e não padronização de medidas também nesses serviços.

Os exames laboratoriais foram adaptados à realidade de atendimento ambulatorial, em que, durante os primeiros anos do trabalho, os pacientes eram encaminhados às suas unidades básicas de saúde para fazerem os exames laboratoriais de controle. Dessa forma, apesar de a maior parte deles terem sido feitos no HUOL-UFRN nos últimos anos, houve alguma variação entre os laboratórios especialmente no início da série. Ainda, mesmo quando realizados no HUOL-UFRN, a dosagem de HbA1c foi através de imunoturbidimetria, mais imprecisa que a cromatografia líquida de alta performance que é preconizada pela ADA.

A análise de predição de resultado foi prejudicada por perda de dados de seguimento, não tendo sido realizada regressão logística. Foram analisados alguns subgrupos de pacientes, baseados em dados de outros estudos, que provavelmente apresentariam resultados piores, sendo encontrada alta frequência desses pacientes em nossas amostras.

7 CONCLUSÕES

Houve baixas taxas de RC comparadas com as médias da literatura sem diferença significativa entre os grupos na análise do desfecho principal.

Foi encontrada melhora clínica do DM2 em ambos os grupos que não foi capaz de ser demonstrada pelo tradicional critério de RC.

Não houve diferença significativa no controle de outras comorbidades como dislipidemia e HAS.

Os grupos tiveram perda significativa de peso, porém foi melhor nos obesos grau I.

As cirurgias em ambos os grupos se demonstraram seguras com taxa de complicações aceitável.

REFERÊNCIAS

1. Diabetes SBd. Consenso Brasileiro sobre diabetes 2002: diagnóstico e classificação do diabetes melito e tratamento do diabetes melito do tipo 2. 2002.
2. International Diabetes Federation. IDF. Diabetes Atlas update 2012. 2012. Epub <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/Update2012>.
3. Alberti KG, Zimmet P. Global burden of disease--where does diabetes mellitus fit in? *Nature reviews Endocrinology*. 2013;9(5):258-60. Epub 2013/03/13.
4. American Diabetes A. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2012. *Diabetes care*. 2013;36(4):1033-46. Epub 2013/03/08.
5. Arredondo A, Reyes G. Health disparities from economic burden of diabetes in middle-income countries: evidence from Mexico. *PloS one*. 2013;8(7):e68443. Epub 2013/07/23.
6. Malerbi DA, Franco LJ. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yr. The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. *Diabetes care*. 1992;15(11):1509-16. Epub 1992/11/01.
7. J.A. S. Hospitalizações SUS 1997. Coordenadoria da Atenção à Saúde do Idoso Ministério da Saúde.
8. American Diabetes A. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2005;28 Suppl 1:S37-42. Epub 2004/12/25.
9. Bruno RM, Gross JL. Prognostic factors in Brazilian diabetic patients starting dialysis: a 3.6-year follow-up study. *Journal of diabetes and its complications*. 2000;14(5):266-71. Epub 2000/12/13.
10. Brandle M, Zhou H, Smith BR, Marriott D, Burke R, Tabaei BP, et al. The direct medical cost of type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2003;26(8):2300-4. Epub 2003/07/29.
11. Gray A, Raikou M, McGuire A, Fenn P, Stevens R, Cull C, et al. Cost effectiveness of an intensive blood glucose control policy in patients with type 2 diabetes: economic analysis alongside randomised controlled trial (UKPDS 41). United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. *BMJ (Clinical research ed)*. 2000;320(7246):1373-8. Epub 2000/05/20.
12. Zhuo X, Zhang P, Hoerger TJ. Lifetime direct medical costs of treating type 2 diabetes and diabetic complications. *American journal of preventive medicine*. 2013;45(3):253-61. Epub 2013/08/21.
13. Nguyen NT, Nguyen XM, Lane J, Wang P. Relationship between obesity and diabetes in a US adult population: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006. *Obesity surgery*. 2011;21(3):351-5.
14. DeFronzo RA. Lilly lecture 1987. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes*. 1988;37(6):667-87. Epub 1988/06/01.
15. Roitman AP, Dolgov VV, Selivanova AV, Iakovlev VN. [Effect of body mass reduction on the level of adiponectin in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus]. *Klin Med (Mosk)*. 2012;90(12):46-7.
16. Bays H. Adiposopathy, metabolic syndrome, quantum physics, general relativity, chaos and the Theory of Everything. *Expert review of cardiovascular therapy*. 2005;3(3):393-404. Epub 2005/05/14.
17. Bays HE. Adiposopathy is "sick fat" a cardiovascular disease? *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(25):2461-73. Epub 2011/06/18.
18. Huang CK, Shabbir A, Lo CH, Tai CM, Chen YS, Houg JY. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for the treatment of type II diabetes mellitus in Chinese patients with body mass index of 25-35. *Obesity surgery*. 2011;21(9):1344-9. Epub 2011/04/12.

19. Lee WJ, Chong K, Chen JC, Ser KH, Lee YC, Tsou JJ, et al. Predictors of diabetes remission after bariatric surgery in Asia. *Asian journal of surgery / Asian Surgical Association*. 2012;35(2):67-73. Epub 2012/06/23.
20. Dixon JB, Hur KY, Lee WJ, Kim MJ, Chong K, Chen SC, et al. Gastric bypass in Type 2 diabetes with BMI < 30: weight and weight loss have a major influence on outcomes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2013;30(4):e127-34. Epub 2013/01/03.
21. Lee WJ, Hur KY, Lakadawala M, Kasama K, Wong SK, Chen SC, et al. Predicting success of metabolic surgery: age, body mass index, C-peptide, and duration score. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2013;9(3):379-84. Epub 2012/09/12.
22. Yin J, Xu L, Mao Z, Zhou X, Zhu Z, Chen X, et al. Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass for Type 2 Diabetes Mellitus in Nonobese Chinese Patients. *Surgical laparoscopy, endoscopy & percutaneous techniques*. 2014. Epub 2014/07/24.
23. Hayes MT, Hunt LA, Foo J, Tychinskaya Y, Stubbs RS. A model for predicting the resolution of type 2 diabetes in severely obese subjects following Roux-en Y gastric bypass surgery. *Obesity surgery*. 2011;21(7):910-6. Epub 2011/02/22.
24. Manu P, Tsang J, Napolitano BA, Lesser ML, Correll CU. Predictors of insulin resistance in the obese with metabolic syndrome. *Eur J Intern Med*. 2010;21(5):409-13.
25. Buse JB, Caprio S, Cefalu WT, Ceriello A, Del Prato S, Inzucchi SE, et al. How do we define cure of diabetes? *Diabetes care*. 2009;32(11):2133-5. Epub 2009/10/31.
26. Haas L, Maryniuk M, Beck J, Cox CE, Duker P, Edwards L, et al. National standards for diabetes self-management education and support. *Diabetes care*. 2013;36 Suppl 1:S100-8. Epub 2013/02/08.
27. American Diabetes A. Standards of medical care in diabetes--2013. *Diabetes care*. 2013;36 Suppl 1:S11-66. Epub 2013/01/04.
28. Mendes AB, Fittipaldi JA, Neves RC, Chacra AR, Moreira ED, Jr. Prevalence and correlates of inadequate glycaemic control: results from a nationwide survey in 6,671 adults with diabetes in Brazil. *Acta diabetologica*. 2010;47(2):137-45.
29. Pinkney JH, Sjostrom CD, Gale EA. Should surgeons treat diabetes in severely obese people? *Lancet*. 2001;357(9265):1357-9. Epub 2001/05/10.
30. Paisey RB, Frost J, Harvey P, Paisey A, Bower L, Paisey RM, et al. Five year results of a prospective very low calorie diet or conventional weight loss programme in type 2 diabetes. *Journal of human nutrition and dietetics : the official journal of the British Dietetic Association*. 2002;15(2):121-7. Epub 2002/04/26.
31. Furler J, Hii JW, Liew D, Blackberry I, Best J, Segal L, et al. The "cost" of treating to target: cross-sectional analysis of patients with poorly controlled type 2 diabetes in Australian general practice. *BMC family practice*. 2013;14:32. Epub 2013/03/21.
32. Liebl A. Challenges in optimal metabolic control of diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2002;18 Suppl 3:S36-41. Epub 2002/09/27.
33. Evans A, Krentz AJ. Benefits and risks of transfer from oral agents to insulin in type 2 diabetes mellitus. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience*. 1999;21(1):7-22. Epub 1999/08/05.
34. DeFronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Annals of internal medicine*. 1999;131(4):281-303. Epub 1999/08/24.
35. Marceau P, Hould FS, Lebel S, Marceau S, Biron S. Malabsorptive obesity surgery. *Surgical Clinics of North America*. 2001;81(5):1113-27. Epub 2001/10/09.
36. DePaula AL, Macedo AL, Rassi N, Machado CA, Schraibman V, Silva LQ, et al. Laparoscopic treatment of type 2 diabetes mellitus for patients with a body mass index less than 35. *Surgical endoscopy*. 2008;22(3):706-16.
37. Geloneze B, Geloneze SR, Fiori C, Stabe C, Tambascia MA, Chaim EA, et al. Surgery for nonobese type 2 diabetic patients: an interventional study with duodenal-jejunal exclusion. *Obesity surgery*. 2009;19(8):1077-83.

38. Choi J, Digiorgi M, Milone L, Schrope B, Olivera-Rivera L, Daud A, et al. Outcomes of laparoscopic adjustable gastric banding in patients with low body mass index. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2010;6(4):367-71.
39. Ramos AC, Galvao Neto MP, de Souza YM, Galvao M, Murakami AH, Silva AC, et al. Laparoscopic duodenal-jejunal exclusion in the treatment of type 2 diabetes mellitus in patients with BMI<30 kg/m² (LBMI). *Obesity surgery*. 2009;19(3):307-12.
40. Cohen RV, Schiavon CA, Pinheiro JS, Correa JL, Rubino F. Duodenal-jejunal bypass for the treatment of type 2 diabetes in patients with body mass index of 22-34 kg/m²: a report of 2 cases. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2007;3(2):195-7.
41. Mason EE, Ito C. Gastric bypass in obesity. 1967. *Obesity research*. 1996;4(3):316-9. Epub 1996/05/01.
42. Simpfendorfer CH, Szomstein S, Rosenthal R. Laparoscopic gastric bypass for refractory morbid obesity. *Surgical Clinics of North America*. 2005;85(1):119-27, x. Epub 2004/12/28.
43. Masoomi H, Nguyen NT, Stamos MJ, Smith BR. Overview of outcomes of laparoscopic and open Roux-en-Y gastric bypass in the United States. *Surgical technology international*. 2012;22:72-6. Epub 2012/10/16.
44. Scopinaro N, Adami GF, Marinari GM, Gianetta E, Traverso E, Friedman D, et al. Biliopancreatic diversion. *World journal of surgery*. 1998;22(9):936-46. Epub 1998/08/26.
45. Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, Long SB, Morris PG, Brown BM, et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Annals of surgery*. 1995;222(3):339-50; discussion 50-2. Epub 1995/09/01.
46. Hickey MS, Pories WJ, MacDonald KG, Jr., Cory KA, Dohm GL, Swanson MS, et al. A new paradigm for type 2 diabetes mellitus: could it be a disease of the foregut? *Annals of surgery*. 1998;227(5):637-43; discussion 43-4. Epub 1998/05/30.
47. Lima J, Helena L, Oliveira S, Viana L, Godoy E. Rapid resolution of diabetes after gastric bypass. *Obesity surgery*. 2005;15(3):448-9. Epub 2005/04/14.
48. Galli J, Li LS, Glaser A, Ostenson CG, Jiao H, Fakhrai-Rad H, et al. Genetic analysis of non-insulin dependent diabetes mellitus in the GK rat. *Nature genetics*. 1996;12(1):31-7. Epub 1996/01/01.
49. Rubino F, Marescaux J. Effect of duodenal-jejunal exclusion in a non-obese animal model of type 2 diabetes: a new perspective for an old disease. *Annals of surgery*. 2004;239(1):1-11. Epub 2003/12/20.
50. Dirksen C, Jorgensen NB, Bojsen-Moller KN, Jacobsen SH, Hansen DL, Worm D, et al. Mechanisms of improved glycaemic control after Roux-en-Y gastric bypass. *Diabetologia*. 2012;55(7):1890-901. Epub 2012/04/28.
51. Nannipieri M, Mari A, Anselmino M, Baldi S, Barsotti E, Guarino D, et al. The role of beta-cell function and insulin sensitivity in the remission of type 2 diabetes after gastric bypass surgery. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011;96(9):E1372-9. Epub 2011/07/23.
52. Lin E, Liang Z, Frediani J, Davis SS, Jr., Sweeney JF, Ziegler TR, et al. Improvement in ss-cell function in patients with normal and hyperglycemia following Roux-en-Y gastric bypass surgery. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2010;299(5):E706-12. Epub 2010/08/19.
53. Patriti A, Facchiano E, Sanna A, Gulla N, Donini A. The enteroinsular axis and the recovery from type 2 diabetes after bariatric surgery. *Obesity surgery*. 2004;14(6):840-8. Epub 2004/08/21.
54. Miras AD, le Roux CW. Mechanisms underlying weight loss after bariatric surgery. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2013;10(10):575-84.
55. Unger RH, Eisentraut AM. Entero-insular axis. *Archives of internal medicine*. 1969;123(3):261-6. Epub 1969/03/01.
56. Zheng H, Shin AC, Lenard NR, Townsend RL, Patterson LM, Sigalet DL, et al. Meal patterns, satiety, and food choice in a rat model of Roux-en-Y gastric bypass surgery. *American journal of*

physiology Regulatory, integrative and comparative physiology. 2009;297(5):R1273-82. Epub 2009/09/04.

57. Mathes CM, Spector AC. Food selection and taste changes in humans after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a direct-measures approach. *Physiology & behavior*. 2012;107(4):476-83. Epub 2012/03/01.
58. Ernst B, Thurnheer M, Wilms B, Schultes B. Differential changes in dietary habits after gastric bypass versus gastric banding operations. *Obesity surgery*. 2009;19(3):274-80. Epub 2008/11/27.
59. Olbers T, Bjorkman S, Lindroos A, Maleckas A, Lonn L, Sjostrom L, et al. Body composition, dietary intake, and energy expenditure after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic vertical banded gastroplasty: a randomized clinical trial. *Annals of surgery*. 2006;244(5):715-22. Epub 2006/10/25.
60. Kenler HA, Brolin RE, Cody RP. Changes in eating behavior after horizontal gastroplasty and Roux-en-Y gastric bypass. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1990;52(1):87-92. Epub 1990/07/01.
61. Bueter M, Miras AD, Chichger H, Fenske W, Ghatei MA, Bloom SR, et al. Alterations of sucrose preference after Roux-en-Y gastric bypass. *Physiology & behavior*. 2011;104(5):709-21. Epub 2011/08/11.
62. 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, Md)*. 2009;17(9):1671-7. Epub 2009/04/11.
63. Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Cardiovascular benefits of bariatric surgery in morbidly obese patients. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2011;12(7):515-24. Epub 2011/02/26.
64. Clifton PM. Bariatric surgery: effects on the metabolic complications of obesity. *Current atherosclerosis reports*. 2012;14(2):95-100. Epub 2012/01/31.
65. Dallal RM, Hatalski A, Trang A, Chernoff A. Longitudinal analysis of cardiovascular parameters after gastric bypass surgery. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2012;8(6):703-9. Epub 2011/11/29.
66. Olbers T, Lonroth H, Fagevik-Olsen M, Lundell L. Laparoscopic gastric bypass: development of technique, respiratory function, and long-term outcome. *Obesity surgery*. 2003;13(3):364-70. Epub 2003/07/05.
67. Pournaras DJ, Aasheim ET, Sovik TT, Andrews R, Mahon D, Welbourn R, et al. Effect of the definition of type II diabetes remission in the evaluation of bariatric surgery for metabolic disorders. *British Journal of Surgery*. 2012;99(1):100-3. Epub 2011/10/25.
68. Arterburn DE, Bogart A, Sherwood NE, Sidney S, Coleman KJ, Haneuse S, et al. A multisite study of long-term remission and relapse of type 2 diabetes mellitus following gastric bypass. *Obesity surgery*. 2013;23(1):93-102. Epub 2012/11/20.
69. Vest AR, Heneghan HM, Agarwal S, Schauer PR, Young JB. Bariatric surgery and cardiovascular outcomes: a systematic review. *Heart (British Cardiac Society)*. 2012;98(24):1763-77. Epub 2012/10/19.
70. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaiconelli A, Leccesi L, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2012;366(17):1577-85. Epub 2012/03/28.
71. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(17):1567-76. Epub 2012/03/28.
72. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004;292(14):1724-37. Epub 2004/10/14.
73. Yan H, Tang L, Chen T, Kral JG, Jiang L, Li Y, et al. Defining and predicting complete remission of type 2 diabetes: a short-term efficacy study of open gastric bypass. *Obesity facts*. 2013;6(2):176-84. Epub 2013/04/19.

74. Courcoulas AP, Christian NJ, Belle SH, Berk PD, Flum DR, Garcia L, et al. Weight change and health outcomes at 3 years after bariatric surgery among individuals with severe obesity. *Jama*. 2013;310(22):2416-25. Epub 2013/11/06.
75. Hofso D, Nordstrand N, Johnson LK, Karlsen TI, Hager H, Jenssen T, et al. Obesity-related cardiovascular risk factors after weight loss: a clinical trial comparing gastric bypass surgery and intensive lifestyle intervention. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2010;163(5):735-45. Epub 2010/08/28.
76. Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, Connett JE, Inabnet WB, Billington CJ, et al. Roux-en-Y gastric bypass vs intensive medical management for the control of type 2 diabetes, hypertension, and hyperlipidemia: the Diabetes Surgery Study randomized clinical trial. *Jama*. 2013;309(21):2240-9. Epub 2013/06/06.
77. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(26):2683-93. Epub 2004/12/24.
78. Meijer RI, van Wagenveld BA, Siegert CE, Eringa EC, Serne EH, Smulders YM. Bariatric surgery as a novel treatment for type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Archives of Surgery*. 2011;146(6):744-50. Epub 2011/06/22.
79. Chikunguwo SM, Wolfe LG, Dodson P, Meador JG, Baugh N, Clore JN, et al. Analysis of factors associated with durable remission of diabetes after Roux-en-Y gastric bypass. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2010;6(3):254-9. Epub 2010/03/23.
80. DiGiorgi M, Rosen DJ, Choi JJ, Milone L, Schrope B, Olivero-Rivera L, et al. Re-emergence of diabetes after gastric bypass in patients with mid- to long-term follow-up. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2010;6(3):249-53. Epub 2010/06/01.
81. Cohen R, Pinheiro JS, Correa JL, Schiavon CA. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for BMI < 35 kg/m²: a tailored approach. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2006;2(3):401-4, discussion 4. Epub 2006/08/24.
82. Demaria EJ, Winegar DA, Pate VW, Hutcher NE, Ponce J, Pories WJ. Early postoperative outcomes of metabolic surgery to treat diabetes from sites participating in the ASMBS bariatric surgery center of excellence program as reported in the Bariatric Outcomes Longitudinal Database. *Annals of surgery*. 2010;252(3):559-66; discussion 66-7. Epub 2010/08/27.
83. Shah SS, Todkar JS, Shah PS, Cummings DE. Diabetes remission and reduced cardiovascular risk after gastric bypass in Asian Indians with body mass index <35 kg/m². *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2010;6(4):332-8. Epub 2009/10/23.
84. Lee WJ, Chong K, Chen CY, Chen SC, Lee YC, Ser KH, et al. Diabetes remission and insulin secretion after gastric bypass in patients with body mass index <35 kg/m². *Obes Surg*. 2011;21(7):889-95. Epub 2011/04/19.
85. Proczko-Markuszevska M, Stefaniak T, Kaska L, Sledzinski Z. Early results of Roux-en-Y gastric by-pass on regulation of diabetes type 2 in patients with BMI above and below 35 kg/m². *Polski przegląd chirurgiczny*. 2011;83(2):81-6. Epub 2011/12/15.
86. Boza C, Munoz R, Salinas J, Gamboa C, Klaassen J, Escalona A, et al. Safety and efficacy of Roux-en-Y gastric bypass to treat type 2 diabetes mellitus in non-severely obese patients. *Obesity surgery*. 2011;21(9):1330-6. Epub 2011/07/12.
87. de Sa VC, Ferraz AA, Campos JM, Ramos AC, Araujo JG, Jr., Ferraz EM. Gastric bypass in the treatment of type 2 diabetes in patients with a BMI of 30 to 35 kg/m². *Obesity surgery*. 2011;21(3):283-7. Epub 2010/12/15.
88. Serrot FJ, Dorman RB, Miller CJ, Slusarek B, Sampson B, Sick BT, et al. Comparative effectiveness of bariatric surgery and nonsurgical therapy in adults with type 2 diabetes mellitus and body mass index <35 kg/m². *Surgery*. 2011;150(4):684-91. Epub 2011/10/18.

89. Cohen RV, Pinheiro JC, Schiavon CA, Salles JE, Wajchenberg BL, Cummings DE. Effects of gastric bypass surgery in patients with type 2 diabetes and only mild obesity. *Diabetes care*. 2012;35(7):1420-8. Epub 2012/06/23.
90. Lee WJ, Hur KY, Lakdawala M, Kasama K, Wong SK, Lee YC. Gastrointestinal metabolic surgery for the treatment of diabetic patients: a multi-institutional international study. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2012;16(1):45-51; discussion -2. Epub 2011/11/02.
91. Zhu L, Mo Z, Yang X, Liu S, Wang G, Li P, et al. Effect of laparoscopic Roux-en-Y gastroenterostomy with BMI<35 kg/m(2) in type 2 diabetes mellitus. *Obesity surgery*. 2012;22(10):1562-7. Epub 2012/06/14.
92. Lakdawala M, Shaikh S, Bandukwala S, Remedios C, Shah M, Bhasker AG. Roux-en-Y gastric bypass stands the test of time: 5-year results in low body mass index (30-35 kg/m(2)) Indian patients with type 2 diabetes mellitus. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2013;9(3):370-8. Epub 2012/10/17.
93. Lanzarini E, Csendes A, Gutierrez L, Cuevas P, Lembach H, Molina JC, et al. Type 2 diabetes mellitus in patients with mild obesity: preliminary results of surgical treatment. *Obesity surgery*. 2013;23(2):234-40. Epub 2012/10/12.
94. Scopinaro N, Adami GF, Papadia FS, Camerini G, Carlini F, Briatore L, et al. Effects of gastric bypass on type 2 diabetes in patients with BMI 30 to 35. *Obesity surgery*. 2014;24(7):1036-43. Epub 2014/03/22.
95. Yin J, Xu L, Mao Z, Zhou X, Zhu Z, Chen X, et al. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for type 2 diabetes mellitus in nonobese Chinese patients. *Surgical laparoscopy, endoscopy & percutaneous techniques*. 2014;24(6):e200-6. Epub 2014/07/24.
96. Xu L, Yin J, Mikami DJ, Portenier DD, Zhou X, Mao Z. Effectiveness of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on obese class I type 2 diabetes mellitus patients. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2015. Epub 2015/06/10.
97. Lee WJ, Wang W, Lee YC, Huang MT, Ser KH, Chen JC. Effect of laparoscopic mini-gastric bypass for type 2 diabetes mellitus: comparison of BMI>35 and <35 kg/m2. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2008;12(5):945-52. Epub 2007/10/18.
98. Panunzi S, De Gaetano A, Carnicelli A, Mingrone G. Predictors of remission of diabetes mellitus in severely obese individuals undergoing bariatric surgery: do BMI or procedure choice matter? A meta-analysis. *Annals of surgery*. 2015;261(3):459-67. Epub 2014/11/02.
99. Admiraal WM, Celik F, Gerdes VE, Dallal RM, Hoekstra JB, Holleman F. Ethnic differences in weight loss and diabetes remission after bariatric surgery: a meta-analysis. *Diabetes care*. 2012;35(9):1951-8. Epub 2012/08/28.
100. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2014;37 Suppl 1:S81-90. Epub 2013/12/21.
101. Blackstone R, Bunt JC, Cortes MC, Sugerman HJ. Type 2 diabetes after gastric bypass: remission in five models using HbA1c, fasting blood glucose, and medication status. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2012;8(5):548-55. Epub 2012/06/23.
102. Cheng YJ, Gregg EW, Geiss LS, Imperatore G, Williams DE, Zhang X, et al. Association of A1C and fasting plasma glucose levels with diabetic retinopathy prevalence in the U.S. population: Implications for diabetes diagnostic thresholds. *Diabetes care*. 2009;32(11):2027-32.
103. Del Prato S, Felton AM, Munro N, Nesto R, Zimmet P, Zinman B, et al. Improving glucose management: ten steps to get more patients with type 2 diabetes to glycaemic goal. *Int J Clin Pract*. 2005;59(11):1345-55.
104. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes care*. 2009;32(1):193-203.

105. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2008;359(15):1577-89.
106. Akalin S, Berntorp K, Ceriello A, Das AK, Kilpatrick ES, Koblik T, et al. Intensive glucose therapy and clinical implications of recent data: a consensus statement from the Global Task Force on Glycaemic Control. *Int J Clin Pract*. 2009;63(10):1421-5.
107. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials: a position statement of the American Diabetes Association and a Scientific Statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(3):298-304.
108. Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, Timothy Garvey W, Hurley DL, Molly McMahon M, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient--2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2013;9(2):159-91. Epub 2013/03/30.
109. Cohen R, Pinheiro JS, Correa JL, Schiavon CA. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for BMI < 35 kg/m(2): a tailored approach. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2006;2(3):401-4, discussion 4. Epub 2006/08/24.
110. Cohen R, Caravatto PP, Correa JL, Noujaim P, Petry TZ, Salles JE, et al. Glycemic control after stomach-sparing duodenal-jejunal bypass surgery in diabetic patients with low body mass index. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2012;8(4):375-80. Epub 2012/03/14.
111. Demaria EJ, Winegar DA, Pate VW, Hutcher NE, Ponce J, Pories WJ. Early postoperative outcomes of metabolic surgery to treat diabetes from sites participating in the ASMBS bariatric surgery center of excellence program as reported in the Bariatric Outcomes Longitudinal Database. *Annals of surgery*. 2010;252(3):559-66; discussion 66-7. Epub 2010/08/27.
112. Dixon JB, Hur KY, Lee WJ, Kim MJ, Chong K, Chen SC, et al. Gastric bypass in Type 2 diabetes with BMI < 30: weight and weight loss have a major influence on outcomes. *Diabet Med*. 2013;30(4):e127-34. Epub 2013/01/03.
113. Frenken M, Cho EY. Metabolic intestinal bypass surgery for type 2 diabetes in patients with a BMI <35 kg/m2: comparative analysis of 16 patients undergoing either BPD, BPD-DS, or RYGB. *Obesity facts*. 2011;4 Suppl 1:13-7. Epub 2011/11/02.
114. Huang CK. [Effectiveness and safety of laparoscopic Roux-en-Y Gastric bypass in treating type 2 diabetes mellitus in non-morbidly obese patients]. *Zhongguo yi xue ke xue yuan xue bao Acta Academiae Medicinae Sinicae*. 2011;33(3):272-6. Epub 2011/07/02.
115. Kim Z, Hur KY. Laparoscopic mini-gastric bypass for type 2 diabetes: the preliminary report. *World journal of surgery*. 2011;35(3):631-6. Epub 2010/12/18.
116. Lakdawala M, Shaikh S, Bandukwala S, Remedios C, Shah M, Bhasker AG. Roux-en-Y gastric bypass stands the test of time: 5-year results in low body mass index (30-35 kg/m(2)) Indian patients with type 2 diabetes mellitus. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2012. Epub 2012/10/17.
117. Lanzarini E, Csendes A, Gutierrez L, Cuevas P, Lembach H, Molina JC, et al. Type 2 Diabetes Mellitus in Patients with Mild Obesity: Preliminary Results of Surgical Treatment. *Obesity surgery*. 2012. Epub 2012/10/12.
118. Lee WJ, Hur KY, Lakadawala M, Kasama K, Wong SK, Lee YC. Gastrointestinal metabolic surgery for the treatment of diabetic patients: a multi-institutional international study. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2012;16(1):45-51; discussion -2. Epub 2011/11/02.
119. Lee WJ, Wang W, Lee YC, Huang MT, Ser KH, Chen JC. Effect of laparoscopic mini-gastric bypass for type 2 diabetes mellitus: comparison of BMI>35 and <35 kg/m2. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2008;12(5):945-52. Epub 2007/10/18.

120. Li Q, Chen L, Yang Z, Ye Z, Huang Y, He M, et al. Metabolic effects of bariatric surgery in type 2 diabetic patients with body mass index < 35 kg/m². *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(3):262-70. Epub 2011/11/05.
121. Proczko-Markuszczyńska M, Stefaniak T, Kaska L, Sledzinski Z. Early results of Roux-en-Y gastric by-pass on regulation of diabetes type 2 in patients with BMI above and below 35 kg/m². *Polski przegląd chirurgiczny*. 2011;83(2):81-6. Epub 2011/12/15.
122. Shah SS, Todkar JS, Shah PS, Cummings DE. Diabetes remission and reduced cardiovascular risk after gastric bypass in Asian Indians with body mass index <35 kg/m². *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2010;6(4):332-8. Epub 2009/10/23.
123. Sjöholm K, Anveden A, Peltonen M, Jacobson P, Romeo S, Svensson PA, et al. Evaluation of current eligibility criteria for bariatric surgery: diabetes prevention and risk factor changes in the Swedish obese subjects (SOS) study. *Diabetes care*. 2013;36(5):1335-40. Epub 2013/01/30.
124. Zhu L, Mo Z, Yang X, Liu S, Wang G, Li P, et al. Effect of laparoscopic Roux-en-Y Gastroenterostomy with BMI < 35 kg/m² in type 2 diabetes mellitus. *Obesity surgery*. 2012;22(10):1562-7. Epub 2012/06/14.
125. Ramos-Levi A, Sanchez-Pernaute A, Matia P, Cabrerizo L, Barabash A, Hernandez C, et al. Diagnosis of diabetes remission after bariatric surgery may be jeopardized by remission criteria and previous hypoglycemic treatment. *Obes Surg*. 2013;23(10):1520-6. Epub 2013/05/25.
126. Ramos-Levi AM, Sanchez-Pernaute A, Cabrerizo L, Matia P, Barabash A, Hernandez C, et al. Remission of type 2 diabetes mellitus should not be the foremost goal after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2013;23(12):2020-5. Epub 2013/07/31.
127. Blackstone R, Bunt JC, Cortes MC, Sugerman HJ. Type 2 diabetes after gastric bypass: remission in five models using HbA1c, fasting blood glucose, and medication status. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2012;8(5):548-55. Epub 2012/06/23.
128. Ramos-Levi AM, Cabrerizo L, Matia P, Sanchez-Pernaute A, Torres AJ, Rubio MA. Which criteria should be used to define type 2 diabetes remission after bariatric surgery? *BMC surgery*. 2013;13:8. Epub 2013/03/30.
129. Ngiam KY, Lee WJ, Lee YC, Cheng A. Efficacy of metabolic surgery on HbA1c decrease in type 2 diabetes mellitus patients with BMI <35 kg/m²--a review. *Obesity surgery*. 2014;24(1):148-58. Epub 2013/11/19.
130. Woo V, Committee CDACPGS. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes: response to Nathan et al. *Diabetes care*. 2009;32(3):e34; author reply e7-8.
131. Roslin MS, Oren JH, Polan BN, Damani T, Brauner R, Shah PC. Abnormal glucose tolerance testing after gastric bypass. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2013;9(1):26-31.
132. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study G, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2008;358(24):2545-59.
133. Miras AD, Ristad H, Baqai N, Law S, Sovik TT, Mala T, et al. Application of the International Diabetes Federation and American Diabetes Association criteria in the assessment of metabolic control after bariatric surgery. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2014;16(1):86-9. Epub 2013/07/12.
134. Cazzo E, Gestic MA, Utrini MP, Machado RR, Geloneze B, Pareja JC, et al. Impact of Roux-en-Y Gastric Bypass on Metabolic Syndrome and Insulin Resistance Parameters. *Diabetes technology & therapeutics*. 2013. Epub 2013/12/05.
135. Coleman KJ, Huang YC, Koebnick C, Reynolds K, Xiang AH, Black MH, et al. Metabolic Syndrome Is Less Likely to Resolve in Hispanics and Non-Hispanic Blacks After Bariatric Surgery. *Annals of surgery*. 2013. Epub 2013/10/09.

136. Dhindsa S, Jialal I. Bariatric surgery for the metabolic syndrome: magic bullet or not? *Metabolic syndrome and related disorders*. 2012;10(4):241-3. Epub 2012/06/29.
137. Inabnet WB, 3rd, Winegar DA, Sherif B, Sarr MG. Early outcomes of bariatric surgery in patients with metabolic syndrome: an analysis of the bariatric outcomes longitudinal database. *Journal of the American College of Surgeons*. 2012;214(4):550-6; discussion 6-7. Epub 2012/02/11.
138. Kirienkova EV, Litvinova LS, Seledtsov VI, Zatolokin PA, Aksenova NN. [The impact of surgical correction of obesity (laparoscopic gastro-bypass surgery) under metabolic syndrome on the biochemical blood indicators]. *Klinicheskaja laboratornaia diagnostika*. 2012(12):3-5. Epub 2013/03/14.
139. Saboya C, Arasaki CH, Matos D, Lopes-Filho GJ. Relationship between the preoperative body mass index and the resolution of metabolic syndrome following Roux-en-Y gastric bypass. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2012;10(4):292-6. Epub 2012/05/02.
140. Yip K, Heinberg L, Giegerich V, Schauer PR, Kashyap SR. Equivalent weight loss with marked metabolic benefit observed in a matched cohort with and without type 2 diabetes 12 months following gastric bypass surgery. *Obesity surgery*. 2012;22(11):1723-9. Epub 2012/08/17.
141. Corcelles R, Vidal J, Delgado S, Ibarzabal A, Bravo R, Momblan D, et al. Effects of gastric bypass on estimated cardiovascular risk in morbidly obese patients with metabolic syndrome. *Cirugia espanola*. 2013. Epub 2013/10/26. Efectos del bypass gastrico sobre el riesgo cardiovascular estimado.
142. Fenske W, Athanasiou T, Harling L, Drechsler C, Darzi A, Ashrafian H. Obesity-related cardiorenal disease: the benefits of bariatric surgery. *Nature reviews Nephrology*. 2013;9(9):539-51. Epub 2013/08/07.
143. Sujanitha V, Sivansuthan S, Selvakaran P, Parameswaran P. Overweight, obesity and chronic complications of diabetes mellitus in patients attending Diabetic Centre, Teaching Hospital, Jaffna, Sri Lanka. *Ceylon Med J*. 2015;60(3):94-6.
144. Inabnet WB, 3rd, Winegar DA, Sherif B, Sarr MG. Early outcomes of bariatric surgery in patients with metabolic syndrome: an analysis of the bariatric outcomes longitudinal database. *Journal of the American College of Surgeons*. 2012;214(4):550-6; discussion 6-7.
145. Navarrete Aulestia S, Leyba J, Navarrete LLS, Garcia Caballero M, Sanchez N, Pulgar V, et al. [Roux-en-Y gastric bypass for treatment of patients with DM type 2 and BMI of 30 to 35 Kg/m(2)]. *Nutricion hospitalaria*. 2012;27(4):1160-5. Epub 2012/11/21. Bypass gastrico en Y de Roux para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo II con IMC de 30 a 35 kg/m(2).
146. Lee YC, Lee WJ, Liew PL. Predictors of remission of type 2 diabetes mellitus in obese patients after gastrointestinal surgery. *Obesity research & clinical practice*. 2013;7(6):e431-500. Epub 2013/12/07.
147. Dixon JB, Chuang LM, Chong K, Chen SC, Lambert GW, Straznicky NE, et al. Predicting the Glycemic Response to Gastric Bypass Surgery in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes care*. 2012. Epub 2012/10/04.
148. Kadera BE, Lum K, Grant J, Pryor AD, Portenier DD, DeMaria EJ. Remission of type 2 diabetes after Roux-en-Y gastric bypass is associated with greater weight loss. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2009;5(3):305-9. Epub 2009/05/23.
149. Hamza N, Abbas MH, Darwish A, Shafeek Z, New J, Ammori BJ. Predictors of remission of type 2 diabetes mellitus after laparoscopic gastric banding and bypass. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2011;7(6):691-6. Epub 2010/08/07.
150. Jurowich C, Thalheimer A, Hartmann D, Bender G, Seyfried F, Germer CT, et al. Improvement of type 2 diabetes mellitus (T2DM) after bariatric surgery--who fails in the early postoperative course? *Obesity surgery*. 2012;22(10):1521-6. Epub 2012/05/17.
151. Chikunguwo SM, Wolfe LG, Dodson P, Meador JG, Baugh N, Clore JN, et al. Analysis of factors associated with durable remission of diabetes after Roux-en-Y gastric bypass. *Surgery for obesity and*

related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery. 2010;6(3):254-9. Epub 2010/03/23.

152. Zimmet P, Alberti KG, Rubino F, Dixon JB. IDF's view of bariatric surgery in type 2 diabetes. Lancet. 2011;378(9786):108-10. Epub 2011/07/12.

ANEXOS

ANEXO A - Protocolo de controle glicêmico transoperatório e pós-operatório

Cuidados com o Paciente Diabético

METAS DO CONTROLE GLICÊMICO DO PACIENTE INTERNADO

- Glicemias de jejum e pré-prandiais < 130 mg/dl.
- Glicemias pós-prandiais < 180 mg/dl.
- Em terapia intensiva – Glicemias entre 140 e 180 mg/dl.

INÍCIO INSULINOTERAPIA SUBCUTÂNEA

- Insulina NPH 0,4 UI x peso atual total – 2/3 pela manhã e 1/3 à noite.
- Insulina regular 0,05 UI x peso atual total – Antes das 3 principais refeições.

MONITORIZAÇÃO E AJUSTES

- Horário das glicemias capilares (HGT):
 - Jejum
 - Antes e 2 h após almoço e jantar
 - “Bed time” (22 h)
- Discutir com nutrição ajustes da carga de carboidratos e esquema de insulina.
- Discutir com endocrinologia os ajustes subsequentes.

ESQUEMA PARA AJUSTES DE INSULINOTERAPIA SUBCUTÂNEA DE ACORDO COM GLICEMIAS CAPILARES

- 150-200 mg/dl – 04 UI
- 200-250 mg/dl – 08 UI
- 250-300 mg/dl – 10 UI
- > 300 mg/dl – 12 UI e contactar e discutir com preceptoria

SITUAÇÕES DE JEJUM

- Suspende Insulina NPH até a retomada da alimentação oral.
- Manter esquema de insulina regular subcutânea de acordo com glicemias capilares

CONDUTAS EM EPISÓDIOS DE DESCOMPENSAÇÃO DO CONTROLE GLICÊMICO

- Se HGT < 60mg/dl ou < 70mg/dl com sintomas neuroglicopênicos:

- Infundir 100ml SG5% + 02 ampolas de glicose 50% em 15 min.
- Realizar novo HGT após infusão.
- Repetir procedimento caso haja persistência do quadro.
- Contactar "staff" para ajuste do esquema terapêutico.
- Se glicemia > 350 mg/dl:
 - Administrar 12 UI de insulina regular SC.
 - Realizar novo HGT após 4 horas.
 - Contactar "staff" para ajuste do esquema terapêutico.

CONDUTAS PRÉ-OPERATÓRIAS IMEDIATAS

- Confirmar a suspensão de medicações antidiabéticas orais. Atentar para a necessidade de manter outras medicações como anti-hipertensivos e hormônios tireoidianos.
- Se em uso de insulina NPH, fazer 1/3 da dose diária habitual na manhã da cirurgia.
- Fazer HGT a cada 2 horas até a cirurgia.
- Seguir rotina geral do programa de cirurgia bariátrica.

Insulinoterapia Venosa Contínua

CONTROLE TRANSOPERATÓRIO

- Glicemia capilar na indução anestésica e repetir de hora/hora.
- Solução de insulina regular – 50 UI + 100 ml SF 0,9%.

ESQUEMA PARA INÍCIO DA INFUSÃO

GLICEMIA (mg/dl)	INFUSÃO DA SOLUÇÃO (ml/h)	OBSERVAÇÕES
<140	Não iniciar	-
141 – 200	03	-
201 – 250	04	-
251 – 300	06	-
>300	08	Discutir com preceptoria

ESQUEMA DE AJUSTES

GLICEMIA (mg/dl)	SITUAÇÃO	VARIAÇÃO (mg/dl)	CONDUTA NA INFUSÃO (ml/h)
< 60	Hipoglicemia	-	Tratar de acordo com protocolo
61 – 80	Normal em risco	-	Parar infusão
81 – 140	Faixa de estabilização	Aumento > 30	Aumentar 2,0
		Aumento < 30	Manter
		Diminuição < 30	Manter
		Diminuição > 30	Diminuir para metade
> 140	Hiperglicemia	Aumento > 15	Aumentar 4,0
		Aumento < 15	Aumentar 2,0
		Diminuição < 30	Aumentar 2,0
		Diminuição > 30	Manter

Observações:

- A variação se refere ao resultado anterior.
- Hipoglicemia – Parar a infusão e:
 - Infundir 100ml SG5% + 02 ampolas de glicose 50% em 15 min.
 - Realizar novo HGT após infusão.
 - Repetir procedimento caso haja persistência do quadro.
 - Contactar equipe para ajuste do esquema terapêutico.
- Critérios para retirada da infusão – Glicemias dentro da faixa de estabilização há mais de 6 horas com dose mínima de insulina. Deverá ser sempre discutida com equipe.

ESQUEMA PARA PROGRESSÃO NOS INTERVALOS DAS MEDIÇÕES

SITUAÇÃO	EVOLUÇÃO DAS MEDIDAS	CONDUTAS COM INTERVALO DAS MEDIDAS
Dentro da faixa de estabilização	03 últimas medidas na faixa de estabilização com variação < 30 mg/dl	Aumentar em 2 horas até no máximo de 6/6 horas
Dentro da faixa de estabilização	03 últimas medidas na faixa de estabilização com variação > 30 mg/dl	Manter
Fora da faixa de estabilização	Qualquer medida	Retornar para hora/hora

ANEXO B - Protocolo de acompanhamento pós-operatório

ATENDIMENTO E ACOMPANHAMENTO PÓS-OPERATÓRIO

Programação de Retornos

1. Cirurgia e nutrição – 10 a 15 dias, 3 e 6 meses de pós-operatório.
 - a. Esses atendimentos deverão ser feitos no ambulatório de terça-feira.
 - b. Após esse período, o paciente deverá ser atendido no ambulatório da quarta-feira anualmente pela cirurgia.
 - Muito importante: Todo paciente deve ter, sempre, pelo menos um atendimento agendado para a cirurgia!
 - c. Os atendimentos subsequentes pela nutrição serão agendados de acordo com a demanda.
2. Fonoaudiologia – Sempre que houver evidências de intolerância alimentar.
3. Demais especialidades – Apenas de acordo com a demanda e avaliação pela cirurgia. Casos especiais podem ter retornos agendados por cada especialidade de acordo com a necessidade observada no pré-operatório ou durante a fase de internamento hospitalar.
4. Todos os retornos deverão ser devidamente agendados obedecendo a sistemática do serviço (ver Rotinas Operacionais).

Exames Pós Operatórios

1. Hemograma
2. Glicemia de jejum
3. Colesterol total e frações
4. Triglicérides
5. Ferritina
6. EAS
7. PTH molécula intacta
8. Vitamina B12
9. Vitamina D (25-OH)
10. Ultrassonografia do abdome superior*
11. Densitometria óssea.**

* Não deve ser solicitada de rotina em casos de pacientes já colecistectomizados ou com mais de 2 anos de pós-operatório e ausência de sintomas compatíveis com colelitíase.

** Deve ser solicitada apenas a cada 2 anos ou de acordo com a demanda.

EXAMES EM SITUAÇÕES ESPECIAIS

1. Diabetes Mellitus – Acrescentar:
 - Hemoglobina glicada.
 - Glicemias capilares domiciliares de uma semana.
 - Relação proteína/creatinina urinária.
 - Creatinina sérica (taxa de filtração glomerular).
 - Avaliação cardiológica.
 - Avaliação oftalmológica.

Suplementação de Vitaminas e Minerais

Fazer após os primeiros 15 dias de cirurgia.

BYPASS GÁSTRICO

1. Materna® - 01 comprimido 2 x ao dia.
 - Em caso de indisponibilidade ou efeitos colaterais, substituir por Centrum®
2. Citrato de Cálcio 500 mg (manipulado) - 01 cápsula 2 x ao dia.
3. Citoneurim 5000® - 01 comprimido ao dia 2 x por semana.
4. Colecalciferol (D3) 1000 UI/Gota (manipulado) - 20 gotas ao dia 2 x por semana.

ANEXO C - Aprovação CEP-CONEP



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE
COMITÉ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO ONOFRE LOPES (CEP-HUOL)

CERTIFICADO

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Onofre Lopes (CEP-HUOL), devidamente reconhecido pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP/MS), analisou o projeto:

Título: Impacto do Bypass gástrico em Y de Roux por videolaparoscopia em obesos grau I portadores de Diabetes Mellitus tipo 2.

Pesquisador Responsável: Eudes de Paiva Godoy

Este projeto foi aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos, incluindo o termo de consentimento livre e esclarecido, de acordo com as diretrizes da Resolução 196/96 e complementares, do Conselho Nacional de Saúde, em reunião plenária do CEP-HUOL realizada no dia 23 de novembro de 2006. Toda e qualquer alteração no projeto/protocolo de pesquisa, assim como eventos adversos que venham a ocorrer deverão ser comunicados imediatamente ao CEP-HUOL. O relatório final do projeto ou a cópia de sua publicação deverá ser encaminhado ao CEP-HUOL após o término do estudo, conforme cronograma, com a respectiva cópia da folha de rosto.

Natal, 23 de novembro de 2006.


Dr. Aldo da Cunha Medeiros
Coordenador do CEP-HUOL