

**FERNANDA REIS DE AZEVEDO RABELLO**

**Efeito da cirurgia bariátrica sobre  
parâmetros clínicos, laboratoriais e  
fatores de risco cardiovascular**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção do  
título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Bruno Caramelli

**São Paulo**

**2016**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Rabello, Fernanda Reis de Azevedo

Efeito da cirurgia bariátrica sobre parâmetros clínicos, laboratoriais e fatores de risco cardiovascular / Fernanda Reis de Azevedo Rabello. -- São Paulo, 2016.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.  
Programa de Cardiologia.

Orientador: Bruno Caramelli.

Descritores: 1.Cirurgia bariátrica 2.Diabetes Mellitus tipo 2 3.Aterosclerose  
4.Incretinas 5.Doenças cardiovasculares 6.Síndrome X metabólica

USP/FM/DBD-058/16

A decorative L-shaped line consisting of a vertical line on the left and a horizontal line on the bottom, both starting from the same point on the left and extending to the right.

**Dedicatória**

*À Minha Família,  
Ricardo, Eduardo, Cecilia, Tomaz e Marina,  
que nutrem minha vida,  
estimulam meus desafios e  
sem os quais nada faria sentido.*

A decorative L-shaped line consisting of a vertical line on the left and a horizontal line on the bottom, both starting from the same point and extending to the right and down respectively.

## **Agradecimientos**

Ao meu orientador Bruno Caramelli, por todo carinho, paciência, parceria e por ter se tornado um exemplo de ser humano, íntegro, competente mas sem nunca perder sua humanidade e o bom humor. Foi um processo transformador, obrigada pela oportunidade e confiança depositada em todos os momentos!

Ao meu pai Eduardo por nunca ter questionado minhas escolhas e nem ter medido esforços para que eu realizasse meus sonhos e seguisse o caminho que eu escolhi para a felicidade e o sucesso.

A minha mãe, Cecília, por sempre acreditar no meu potencial e me estimular a dar o melhor de mim, tornando-me um indivíduo forte, capaz e independente.

Ao meu marido Ricardo, amor da minha vida, por sempre estar do meu lado, independente de concordar ou não, além de ser um exemplo de liderança e dedicação. E por fazer dos meus dias ao seu lado uma experiência leve e cheia de alegria!

Ao meu irmão Tomaz, cuja intensidade como ser humano me inspira a seguir meus objetivos sem me deixar abater pelos percalços da vida.

À minha avó Marina, por ser minha maior protetora e admiradora, além de guiar nossa família com sua sabedoria e muito amor.

Aos meus grandes amigos da Unidade de Medicina Interdisciplinar em Cardiologia: Adriana, Mariana, Daniela, Danielle, Yu, Gabriel, Enéas e André por participarem comigo desta aventura, em todos os momentos, compartilhando de sua sabedoria mas sempre me motivando e servindo de exemplo como profissionais e pessoas competentes, batalhadoras e generosas.

Aos diversos profissionais que colaboraram de maneira a possibilitar a execução deste projeto apesar de todos seus desafios:

Ao enfermeiro Evaristo, cujo profissionalismo e bom humor fizeram de todas as coletas, momentos de descontração sempre trazendo segurança e tranquilidade aos pacientes.

Ao Dr. Raul Maranhão pela sala cedida para nossas coletas e outros profissionais da unidade de Lípidos, Maricel, Alessandra, Marília e Bruna sem as quais nossas análises nunca teriam atingido seu êxito.

À Dra. Maria Lucia Cardillo-Corrêa Giannella e Dr. Marcos Tadashi Kakitani Toyoshima pela paciência, carinho e cuidado com os voluntários deste projeto.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pela concessão do auxílio financeiro como projeto temático e bolsa de doutorado para realização deste projeto (Processos 2010/19827-4 e 2011/22970-6).

Ao Dr. Sergio Santoro dos Santos Pereira pelo empenho, excelência e dedicação e ao Hospital Israelita Albert Einstein pela colaboração e suporte durante as intervenções cirúrgicas.

Aos **pacientes** que participaram desta tese, por terem depositado em mim sua confiança e dedicação ao longo de todo o tempo do estudo, compreendendo as dificuldades e dando o melhor de si.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertação, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3<sup>a</sup> ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos, de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.



A decorative L-shaped line consisting of a vertical line on the left and a horizontal line on the bottom, both starting from the same point and extending to the right and down respectively.

## **Sumário**

Lista de Abreviaturas

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Lista de Gráficos

Resumo

Abstract

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>1</b>
1.1	Aterosclerose e suas variáveis	2
1.2	Dietas e aterosclerose	3
1.3	Cirurgia bariátrica	4
1.4	Sistema incretínico	5
1.5	Sistema gastrointestinal e dieta moderna – potencialização dos fatores de risco cardiovascular	8
1.6	Controle dos fatores de risco cardiovascular através de intervenção cirúrgica: cirurgia bariátrica / metabólica	10
1.7	Restrição alimentar e modulação funcional do tecido adiposo: qual o seu papel na prevenção da aterosclerose?	11
1.8	Tecido adiposo epicárdico como marcador de risco cardiovascular (CV)	13
<b>2</b>	<b>OBJETIVO</b>	<b>15</b>
<b>3</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b>	<b>17</b>
3.1	População	18
3.2	Casuística	19
3.3	Grupos	20
3.4	Fluxograma	23
3.5	Método cirúrgico	24
3.6	Procedimentos e exames	26
3.6.1	Avaliação antropométrica	27
3.6.2	Avaliação bioquímica	28
3.6.3	Ecocardiograma do tecido adiposo epicárdico	29
3.6.4	Ultrassonografia abdominal	30
3.7	Grupos de voluntários saudáveis	30
3.8	Jejum e dietas padrão	31
3.9	Análises estatísticas	31

<b>4</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>33</b>
4.1	Caracterização dos pacientes incluídos .....	35
4.2	Detalhes do tratamento antes da inclusão .....	36
4.3	Exames iniciais – variáveis clínicas .....	38
4.4	Exames secundários – variáveis clínicas .....	40
4.5	Cirurgias .....	40
4.6	Grupo saudáveis - variáveis clínicas.....	42
4.7	Comparação entre grupos - variáveis clínicas .....	42
4.8	Resultados – variáveis atero-bariátricas .....	61
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>82</b>
5.1	Variáveis clínicas.....	83
5.2	Variáveis atero-metabólicas .....	90
5.2.1	Adipocinas .....	90
5.2.2	Hormônios incretínicos.....	100
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>106</b>
<b>7</b>	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>109</b>
	<b>APÊNDICES.....</b>	<b>135</b>
	Apêndice A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - Clínico	
	Apêndice B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - Cirúrgico	
	Apêndice C - Manifestação de interesse pelo periódico The Lancet Diabetes and Endocrinology	



**Listas**

## Abreviaturas

AAS	Ácido Acetilsalicílico
AGL	Ácidos Graxos Livres
AIDS	Síndrome de Imunodeficiência Adquirida
AMA	Assistência Médica Ambulatorial
CaPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CC	Circunferência da Cintura
CCK	Colecistocinina
CT	Colesterol total
DASH	“Dietary Approaches to Stop Hypertension” ou Abordagem dietética para barrar a Hipertensão
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DPP-4	Dipeptidil Peptidase 4
ECGE	Ecocardiograma da Gordura Epicárdica
EEG	Equações de Estimação Generalizada
FGF-19	Fator de crescimento de Fibroblastos – 19
GEH	Grau de Esteatose Hepática
GIP	Peptídeo Inibidor Gástrico
GLP-1	Peptídeo Semelhante ao Glucagon -1
GLUT-4	Transportador de Glicose Tipo 4
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HbA1c	Hemoglobina Glicada
HC	Hospital das Clínicas
HDL-Colesterol	Lipoproteína de Alta densidade do colesterol
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de Massa Corporal
IRC	Insuficiência Renal Crônica
LDL-Colesterol	Lipoproteína de baixa densidade do colesterol
MCP-1	Proteína Quimioatrativa de Monócitos 1
NAFLD	Doença hepática gordurosa não alcoólica

NGF	Fator de crescimento nervoso
PAI-1	Inibidor do ativador do plasminogênio-1
PO	Pós-operatório
PYY	Peptídeo YY
RAAA	Sistema Renina- Angiotensina – Aldosterona
RBP-4	Proteína Carreadora do Retinol 4
SNC	Sistema Nervoso Central
SOS	“The Swedish Obese Subjects – Study” ou O Estudos dos Indivíduos Obesos Suecos
TG	Triglicerídeos
TNF- $\alpha$	Fator de Necrose Tumoral Alfa
VHS	“Video Home System” ou Sistema Doméstico de Vídeo

## Figuras

<b>Figura 1 -</b>	Ações do sistema incretínico durante a alimentação .....	7
<b>Figura 2 -</b>	Fluxograma do desenho do estudo .....	23
<b>Figura 3 -</b>	Gastrectomia vertical com bipartição do trânsito intestinal. Adaptações digestivas I, II e III .....	25
<b>Figura 4 -</b>	Espessura de gordura epicárdica medida por ecocardiografia.....	30
<b>Figura 5 -</b>	Fluxograma de inclusão de pacientes no protocolo .....	34

## **Tabelas**

<b>Tabela 1 -</b>	Características indivíduos diabéticos no momento da inclusão.....	35
<b>Tabela 2 -</b>	Comparação entre dados dos pacientes obtidos na inclusão e nos exames iniciais .....	38
<b>Tabela 3 -</b>	Descrição do grau de estenose hepática e da gordura epicárdica segundo grupos de pacientes nos exames iniciais .....	39
<b>Tabela 4 -</b>	Descrição da glicemia e triglicérides segundo grupos e momentos de avaliação em todos as pessoas do estudo e resultado dos testes comparativos.....	45
<b>Tabela 5 -</b>	Resultado das comparações da glicemia de jejum entre os 3 grupos e momentos de avaliação .....	46
<b>Tabela 6 -</b>	Resultado das comparações do triglicérides de jejum entre os 3 grupos e momentos de avaliação .....	46
<b>Tabela 7 -</b>	Descrição dos lípides, medidas antropométricas e laboratoriais segundo grupos e momentos de avaliação em todos as pessoas do estudo e resultado dos testes comparativos .....	53
<b>Tabela 8 -</b>	Resultado das comparações múltiplas dos hormônios, lípides e medidas antropométricas entre grupos e momentos conforme análise comparativa .....	55
<b>Tabela 9 -</b>	Resultado da comparação de glicemia e triglicérides segundo grupos, momentos e tempos de avaliação.....	58
<b>Tabela 10 -</b>	Resultado das comparações da glicemia entre grupos, momentos e tempos do curva conforme resultado da análise comparativa .....	58
<b>Tabela 11 -</b>	Resultado das comparações do triglicérides entre grupos e momentos de avaliação conforme resultado da análise comparativa .....	58
<b>Tabela 12 -</b>	Descrição das áreas sob a curva das medidas de glicemia e triglicérides que foram acompanhadas nos pacientes que fizeram tratamento e resultado dos testes comparativos .....	59
<b>Tabela 13 -</b>	Resultado das comparações múltiplas das áreas sob a curva entre grupos e momentos de avaliação conforme resultado da análise comparativa .....	60



<b>Tabela 14</b> -	Descrição dos parâmetros de interesse segundo grupos e momentos de avaliação e resultado dos testes não ajustados e ajustados .....	70
<b>Tabela 15</b> -	Resultado das comparações múltiplas dos parâmetros entre grupos e momentos ajustados .....	71
<b>Tabela 16</b> -	Resultado da comparação dos parâmetros de interesse segundo grupos, momentos e tempos de avaliação não ajustados e ajustados .....	76
<b>Tabela 17</b> -	Resultados das comparações múltiplas do PYY segundo grupos, momentos e tempos de avaliação após ajuste .....	77
<b>Tabela 18</b> -	Resultados das comparações múltiplas do GIP segundo grupos e tempos de avaliação após ajuste .....	78
<b>Tabela 19</b> -	Resultados das comparações múltiplas do CCK segundo grupos e tempos de avaliação após ajuste.....	79
<b>Tabela 20</b> -	Descrição das áreas sob a curva das medidas de hormônios incretínicos que foram acompanhadas nos pacientes que fizeram tratamento e resultado dos testes comparativos .....	80
<b>Tabela 21</b> -	Resultado das comparações múltiplas das áreas sob a curva entre grupos e momentos de avaliação conforme resultado da análise comparativa .....	81

## Gráficos

<b>Gráfico 1 -</b>	Valores médios e respectivos erros padrões da Glicemia no jejum nos 3 grupos ao longo dos momentos de avaliação .....	43
<b>Gráfico 2 -</b>	Valores médios e respectivos erros padrões dos Triglicérides no jejum nos 3 grupos ao longo dos momentos de avaliação .....	44
<b>Gráfico 3 -</b>	Valores médios e respectivos erros padrões da Hemoglobina Glicada no jejum nos 3 grupos ao longo dos momentos de avaliação .....	47
<b>Gráfico 4 -</b>	Valores médios e respectivos erros padrões do Peso no jejum nos 3 grupos ao longo dos momentos de avaliação .....	48
<b>Gráfico 5 -</b>	Valores médios e respectivos erros padrões do IMC no jejum nos 3 grupos ao longo dos momentos de avaliação .....	49
<b>Gráfico 6 -</b>	Valores médios e respectivos erros padrões do HDL-colesterol no jejum nos 3 grupos ao longo dos momentos de avaliação .....	50
<b>Gráfico 7 -</b>	Valores médios e respectivos erros padrões do LDL-colesterol no jejum nos 3 grupos ao longo dos momentos de avaliação .....	51
<b>Gráfico 8 -</b>	Valores médios e respectivos erros padrões do Colesterol Total no jejum nos 3 grupos ao longo dos momentos de avaliação .....	52
<b>Gráfico 9 -</b>	Valores médios e respectivos erros padrões da Glicemia nos grupos tratados segundo grupos e momentos ao longo dos tempos da curva .....	56
<b>Gráfico 10 -</b>	Valores médios e respectivos erros padrões dos Triglicérides nos grupos tratados segundo grupos e momentos ao longo dos tempos da curva .....	57
<b>Gráfico 11 -</b>	Valores médios e respectivos erros padrões da Omentina no jejum nos 3 grupos ao longo dos momentos de avaliação .....	61
<b>Gráfico 12 -</b>	Valores médios e respectivos erros padrões do FGF-19 no jejum nos 3 grupos ao longo dos momentos de avaliação .....	62
<b>Gráfico 13 -</b>	Valores médios e respectivos erros padrões do Pró-insulina no jejum nos 3 grupos ao longo dos momentos de avaliação .....	63
<b>Gráfico 14 -</b>	Valores médios e respectivos erros padrões do IGF-1 no jejum nos 3 grupos ao longo dos momentos de avaliação .....	64
<b>Gráfico 15 -</b>	Valores médios e respectivos erros padrões do RBP-4 no jejum nos 3 grupos ao longo dos momentos de avaliação .....	65

<b>Gráfico 16</b> - Valores médios e respectivos erros padrões do Ácidos Biliares no jejum nos 3 grupos ao longo dos momentos de avaliação .....	66
<b>Gráfico 17</b> - Valores médios e respectivos erros padrões do Glucagon no jejum nos 3 grupos ao longo dos momentos de avaliação .....	67
<b>Gráfico 18</b> - Valores médios e respectivos erros padrões do Adipsina no jejum nos 3 grupos ao longo dos momentos de avaliação .....	68
<b>Gráfico 19</b> - Valores médios e respectivos erros padrões do Adiponectina no jejum nos 3 grupos ao longo dos momentos de avaliação .....	69
<b>Gráfico 20</b> - Valores médios e respectivos erros padrões do PYY nos grupos tratados segundo grupos e momentos ao longo dos tempos da curva.....	73
<b>Gráfico 21</b> - Valores médios e respectivos erros padrões do GIP nos grupos tratados segundo grupos e momentos ao longo dos tempos da curva.....	74
<b>Gráfico 22</b> - Valores médios e respectivos erros padrões do CCK nos grupos tratados segundo grupos e momentos ao longo dos tempos da curva.....	75



**Resumo**

Rabello FRA. *Efeito da cirurgia bariátrica sobre parâmetros clínicos, laboratoriais e fatores de risco cardiovascular* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

**Introdução** – Na prevenção primária das doenças cardiovasculares, a adoção de estilo de vida saudável representa uma das estratégias mais importantes. Entretanto, baixos índices de adesão e o abandono da dieta constituem obstáculo importante ao tratamento. Neste sentido, as intervenções cirúrgicas surgiram como um mecanismo promotor da restrição alimentar e têm ganhado importância não só pelo tratamento da obesidade como também no controle dos fatores de risco cardiovascular e na possível redução da mortalidade. Através de estudos clínicos foi possível observar que estas estratégias cirúrgicas promovem profundas modificações estruturais no trato gastrointestinal gerando aumento da saciedade e da sensibilidade à insulina. Em especial para os pacientes diabéticos, por si só associados a maior risco cardiovascular, as cirurgias bariátricas seriam capazes de promover um efeito muito intenso e agudo sobre os marcadores relacionados ao desenvolvimento da aterosclerose. Um evento muito definido no tempo como uma intervenção cirúrgica pode ser muito útil para o estudo e identificação de mecanismos que ainda não estão completamente estabelecidos no processo aterosclerótico. **Objetivos** – Analisar o comportamento das variáveis laboratoriais, clínicas e estruturais relacionadas ao desenvolvimento e progressão da aterosclerose em indivíduos diabéticos submetidos à cirurgia bariátrica. **Métodos** – Foram incluídos vinte voluntários diabéticos refratários ao tratamento clínico e que apresentavam obesidade abdominal. Deste grupo, metade foi aleatoriamente selecionada para realização da cirurgia bariátrica e metade foi mantida em tratamento clínico otimizado. Todos os participantes foram submetidos a exames clínicos e bioquímicos nas mesmas ocasiões, até trinta dias antes da cirurgia, três e vinte e quatro meses após a cirurgia. Nestas ocasiões além do perfil lipídico e da glicemia, determinamos os hormônios incretínicos, adipocinas. A avaliação da quantidade de gordura epicárdica e a presença de esteatose hepática será realizada somente após dois anos de seguimento em conjunto com as demais variáveis. Foram incluídos também 10 indivíduos saudáveis e com IMC dentro da normalidade, como parte do grupo controle. Estes indivíduos foram submetidos à coleta de sangue em dois momentos para avaliação dos mesmos metabólitos. **Resultados** – No momento pré-intervenção os indivíduos do grupo cirúrgico e clínico eram diferentes em relação ao IMC, Glicemia e Triglicérides, sendo assim, os resultados obtidos foram ajustados minimizando o impacto destas diferenças. Após o seguimento de 3 meses, o grupo cirúrgico apresentou redução significativa nos valores de peso, IMC ( $33,4 \pm 2,6$  vs.  $27,4 \pm 2,8$  kg/m<sup>2</sup>, p<0,001), HbA1c ( $9,26 \pm 2,12$  vs.  $6,18 \pm 0,63\%$ , p<0,001), CT ( $182,9 \pm 45,4$  vs.  $139,8 \pm 13$  mg/dl, p<0,001), HDL ( $33,1 \pm 7,7$  vs.  $38,4 \pm 10,6$  mg/dL, p<0,001), TG ( $369,5 \pm 324,6$  vs.  $130,8 \pm 43,1$  mg/dL, p<0,001), Pro-insulina ( $12,72 \pm 9,11$  vs.  $1,76 \pm 1,14$  pM, p<0,001), RBP-4 ( $9,85 \pm 2,53$  vs.  $7,3 \pm 1,35$  ng/ml, p<0,001) e CCK ( $84,8 \pm 33,2$  vs.  $79,9 \pm 31,1$ , ng/ml, p<0,001), houve também aumento significativo nos níveis de HDL-colesterol ( $33,1 \pm 7,7$  vs.  $38,4 \pm 10,6$  mg/dL, p<0,001), Glucagon ( $7,4 \pm 7,9$  vs.  $10,2 \pm 9,7$  pg/ml, p<0,001) e FGF-19 ( $74,1 \pm 45,8$  vs.  $237,3 \pm 234$  pg/ml, p=0,001). Um dado interessante foi que os valores de Pro-insulina, RBP-4, HbA1c e HDL-colesterol no grupo cirúrgico atingiram valores similares àqueles do grupo controle três meses após a intervenção, sendo que o FGF-19 apresentava valor duas vezes maior do que o encontrado no

grupo de indivíduos saudáveis ( $237 \pm 234$  vs.  $98 \pm 102,1$  pg/ml). O grupo clínico não apresentou variação nas variáveis clínicas, apenas nos valores de glucagon com redução significativa no período pós-intervenção ( $18,1 \pm 20,7$  vs.  $16,8 \pm 18,4$  pg/ml,  $p < 0,001$ ). **Conclusão** – Concluímos que indivíduos diabéticos descompensados e refratários ao tratamento clínico, quando submetidos à cirurgia bariátrica, apresentam uma alteração profunda do ponto de vista clínico, metabólico e hormonal, em relação ao indivíduos de mesmo perfil mantidos em tratamento clínico otimizado. Esta importante alteração, observada já com três meses após a intervenção, pode representar uma importante redução do risco cardiovascular nestes indivíduos. Individualmente, a notável modificação dos valores de FGF-19 associadas à intervenção devem ser estudadas com maior profundidade para compreensão de seu significado e sua potencial utilidade como marcador ou como um dos protagonistas no mecanismo de prevenção cardiovascular.

**Descritores:** 1.Cirurgia bariátrica 2.Diabetes Mellitus tipo 2 3.Aterosclerose 4.Incretinas 5.Doenças cardiovasculares 6.Síndrome X metabólica



**Abstract**

Rabello FRA. *Effect of bariatric surgery on clinical, laboratory and cardiovascular risk factors* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2016.

**Introduction** – The adoption of a healthy lifestyle is one of the most important strategies for the primary prevention of cardiovascular diseases. However, low adherence rates constitute a major obstacle to treatment. In this scenario, bariatric surgery emerged as an interesting option to promote dietary restriction and have gained importance, not only as obesity treatment but also in the control of cardiovascular risk factors and possible mortality reduction. Data from literature has shown that the surgical strategies can promote deep structural modifications in gastrointestinal tract leading to increased satiety and insulin sensitivity. In diabetic patients, already associated with a higher cardiovascular risk, the surgery would be able to promote a very intense and acute effect on the markers related to the development of atherosclerosis. This procedure, such as a very definite event in time, can be very useful for the study and identification of mechanisms that are not fully established in the atherosclerotic process. **Aim** – To analyse laboratory, clinical and structural variables related to the development and progression of atherosclerosis in diabetic patients undergoing bariatric surgery. **Methods** - Twenty diabetic individuals with a BMI between 28-35kg/m<sup>2</sup> were randomized to bariatric surgery or clinical treatment and ten healthy subjects (normal BMI) represented the control group. All participants underwent clinical and biochemical tests on the same occasions, up to thirty days before the surgery, three and twenty-four months after surgery. On these occasions beyond the lipid profile and glucose, we determine the incretin hormones, adipokines. Evaluation of the amount of epicardial fat and the presence of hepatic steatosis will be performed only after two years, in conjunction of the other variables. **Results** – In the baseline surgical group differ from clinical group showing a higher BMI, Glycaemia and Triglycerides. For this matter all results were adjusted to these variables so that it did not interfere with the interpretation of the results. At 3 months, surgical group presented significant differences such as reduction in BMI (33.4±2.6 vs. 27.4±2.8 kg/m<sup>2</sup>, p<0.001), triglycerides (369.5±324.6 vs. 130.8±43.1 mg/dL, p<0.001), Pro-insulin (12.72±9.11 vs. 1.76±1.14 pM, p<0.001), glycaemia (217±103.1 vs. 102±2, mg/dL, p<0.001), glycated haemoglobin (9.26±2.12 vs. 6.18±0.63 %, p<0.001), Total Cholesterol (182.9±45.4 vs. 139.8±13 mg/dl, p<0.001), RBP-4 (9.85±2.53 vs. 7.3±1.35 ng/ml, p<0.001) and increment in HDL-cholesterol (33.1±7.7 vs. 38.4±10.6 mg/dL, p<0.001), glucagon (7.4±7.9 vs. 10.2±9.7 pg/ml, p<0.001) and FGF-19 (74.1±45.8 vs. 237.3±234 pg/ml, p=0.001). Interestingly, pro-insulin, RBP-4, HbA1c and HDL-cholesterol levels in the surgical group achieved “control group” values after 3 months but FGF-19 levels were almost two fold the results in the healthy subjects (237±234 vs. 98±102,1 pg/ml). Clinical group did not differ from baseline according to clinical variables, and only glucagon had a significant reduction 3 months after the intervention (18.1±20.7 vs. 16.8±18.4 pg/ml, p<0.001). **Conclusions** – Our results showed that diabetic individuals when subjected to bariatric surgery showed profound metabolic, hormonal and clinical alterations, when compared to similar individuals subjected to optimized clinical treatment. This improvement seen just after three months could represent an important cardiovascular risk reduction. Individually, the notable modification of FGF-19 values associated with the intervention should be studied in greater depth to



understand its meaning and potential utility as a marker or as one of the protagonists in cardiovascular prevention mechanism.

**Descriptors:** 1. Bariatric surgery 2. Diabetes mellitus type 2 3. Atherosclerosis 4. Incretins 5. Cardiovascular diseases 6. Metabolic syndrome X

A decorative L-shaped line consisting of a vertical line on the left and a horizontal line on the bottom, both starting from the same point on the left and extending to the right.

# **1 Introdução**

## 1 INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares ocupam há algum tempo o posto de principal causa de morte no mundo. Sabe-se que o risco cardiovascular é dependente da exposição contínua dos indivíduos a fatores de risco representados por doenças metabólicas (Diabetes mellitus, resistência a insulina, Hipertensão, Dislipidemia) e hábitos de vida (tabagismo, dieta aterogênica e sedentarismo). O controle dos fatores de risco cardiovascular representa a principal estratégia para prevenção primária dessas doenças. A adoção de estilo de vida saudável, incluindo dieta, exercício e abstinência de tabagismo constituem a mais poderosa ferramenta para o combate aos fatores de risco cardiovasculares na prevenção primária <sup>1</sup>.

Apesar dos avanços farmacológicos e tecnológicos, a sociedade moderna apresenta uma exposição cada vez mais prevalente a estes fatores de risco e o que se nota é que, apesar de muitos deles serem considerados modificáveis, a adoção de estilo de vida saudável se caracteriza hoje como um grande desafio para a população, associado a baixas taxas de adesão e resultados modestos <sup>2</sup>. Considerando estas limitações e a descoberta de novos marcadores e mecanismos que relacionam as dietas inadequadas a todos os demais fatores de risco cardiovascular (Hipertensão Arterial, Dislipidemia, tabagismo, sedentarismo, etc), tornou-se necessário procurar alternativa eficiente para a restrição alimentar preventiva <sup>3,4,5</sup>.

### 1.1 Aterosclerose e suas variáveis

As síndromes clínicas das doenças cardiovasculares são o resultado do comprometimento arterial pela aterosclerose <sup>6,7</sup>. A exposição continuada aos fatores de risco como hipertensão arterial, hipercolesterolemia, tabagismo e alterações metabólicas como o Diabetes produz agressões ao endotélio vascular que constituem a base fisiopatológica da aterogênese <sup>1</sup>. Além da já muitas vezes descrita acumulação de lípidos na parede das artérias, o processo aterogênico apresenta outras manifestações de grande importância no organismo. As lesões ateroscleróticas geram respostas celulares específicas caracterizando um processo inflamatório. Este

processo acontece de maneira lenta e progressiva ao longo da vida, sendo que é possível verificar a presença de lesões iniciais conhecidas como “estria gordurosa” em crianças e adolescentes. A presença de uma lesão aterosclerótica está associada a alterações funcionais do endotélio vascular alterando sua capacidade de manutenção da homeostase da artéria, podendo alterar a permeabilidade do endotélio, induzindo a coagulação e a agregação plaquetária. O processo inflamatório quando sustentado, com a manutenção dos estímulos agressores, gera uma resposta inflamatória crônica, por tempo indeterminado. Conseqüentemente, há uma migração células musculares lisas para a parede da artéria gerando um espessamento da mesma <sup>8</sup>. Todas estas etapas caracterizam o processo aterosclerótico e apresentam importante impacto no organismo dos indivíduos ao longo de sua vida. Alterações metabólicas associadas ou não a hábitos de vida não saudáveis colaboram para acelerar esse processo de maneira progressiva. Nos indivíduos com Diabetes Mellitus o processo aterosclerótico parece ser mais acelerado e agressivo. Estratégias capazes de barrar e até regredir sua evolução devem ter como base a eliminação ou controle destas alterações.

## **1.2 Dietas e aterosclerose**

A dieta apresenta um papel de destaque na redução do risco cardiovascular uma vez que suas características estão profundamente envolvidas tanto na gênese quanto na terapêutica da aterosclerose e dessa forma devem ser preconizadas em todos os passos do tratamento, da prevenção à cura. O tratamento dietético pode diminuir o risco de doença cardiovascular especialmente quando há alteração do conteúdo da dieta, com redução de gordura saturada para até 7% do valor calórico total <sup>9, 10, 11, 12</sup>. Os pontos essenciais devem ser (independente da quantidade de gorduras e carboidratos) um balanço apropriado entre consumo e gasto energético em suas fontes <sup>13</sup>.

Atualmente existem muitas opções de dieta saudável que demonstraram bons resultados na redução do risco cardiovascular. Alguns exemplos são a dieta DASH <sup>2</sup>, a Dieta do Mediterrâneo <sup>14</sup> e a OmniHeart. Apesar de bons resultados a curto prazo, quando avaliadas a longo prazo nota-se que os pacientes tendem a retornar

gradativamente às condições iniciais, tanto no que diz respeito ao peso quanto às alterações metabólicas<sup>15, 16, 17</sup>. Sendo assim, alguns autores sugerem que somente um modelo contínuo de estilo de vida saudável conseguirá produzir resultados significantes no longo prazo<sup>18</sup>.

### **1.3 Cirurgia bariátrica**

A cirurgia Bariátrica é um tipo de intervenção cirúrgica que promove a restrição alimentar através de mudanças estruturais no trato gastrointestinal. Esta classe de procedimentos foi desenvolvida com objetivo inicial do tratamento exclusivo da obesidade mas ao longo de sua história têm ganhado importância também no controle dos fatores de risco cardiovascular refratários ao tratamento clínico<sup>19</sup>.

As cirurgias bariátricas clássicas podem ser restritivas, mal absorptivas ou um misto de ambas, e através destes mecanismos promovem o emagrecimento substancial dos indivíduos operados. Além da perda de peso, esta terapia cirúrgica promove uma expressiva melhora em comorbidades associadas a obesidade, como Diabetes tipo 2<sup>20</sup>, Hipertensão Arterial e dislipidemia, sendo este fenômeno responsável pela criação do termo cirurgia Metabólica. Além disto, existem fortes indícios, em estudos prospectivos não randomizados, de que estas intervenções associam-se à redução de mortalidade<sup>21</sup>. A cirurgia Metabólica se baseia em técnicas similares às da cirurgia bariátrica porém seu objetivo principal são alterações que favoreçam a normalização do metabolismo, sendo a perda de peso um objetivo secundário.

Os mecanismos responsáveis pelas alterações metabólicas tão intensas geradas no organismo, num intervalo tão curto e muito bem delimitado de tempo, através destes procedimentos ainda não foram totalmente descritos sendo que o estudo detalhado de pacientes operados pode representar uma oportunidade única para identificação de processos e mecanismos envolvidos na aterosclerose. De fato, este fenômeno tem sido alvo de intensas investigações e tudo indica que, pelo menos como gatilho inicial, o grande responsável pela melhora expressiva observada é a

regulação da homeostase do organismo gerada pelo sistema incretínico do trato gastrointestinal<sup>22, 23, 24</sup>.

#### 1.4 Sistema incretínico

Há muito se sabe que administração de glicose por via venosa gera uma resposta insulínica menos intensa do que quando esta é ingerida. Este fato foi chamado de “efeito incretínico”, ou seja, o tubo digestivo “agiliza” e intensifica a resposta metabólica à ingestão calórica. Incretina é o nome genérico aplicado às substâncias produzidas no tubo digestivo que deflagram ou intensificam a resposta insulínica frente à ingestão calórica<sup>25</sup>. Estas substâncias guardam uma relação íntima com a gênese e a intensidade dos fatores de risco cardiovascular.

Os principais hormônios que têm papel de ativar saciedade central e produzir forte resposta insulínica e glucogenostática pós-prandial são secretados por células L da mucosa intestinal concentradas em territórios distais, íleo e cólon: o polipeptídeo YY (PYY) e o Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) e a Oxintomodulina<sup>26, 27, 28</sup>.

O GLP-1 causa forte estimulação da síntese de insulina, reduz a secreção ácida e o esvaziamento gástrico. Isto limita a ingestão mecânica e faz com que pessoas que apresentam estômagos de mesmo tamanho, mas com diferentes respostas de GLP-1 (entre outros entero-hormônios) tenham vontade e consigam comer quantidades muito diferentes. Esta compreensão reduz a importância do tamanho real da câmara gástrica e traz à tona a importância de seu “tamanho funcional”<sup>29</sup>.

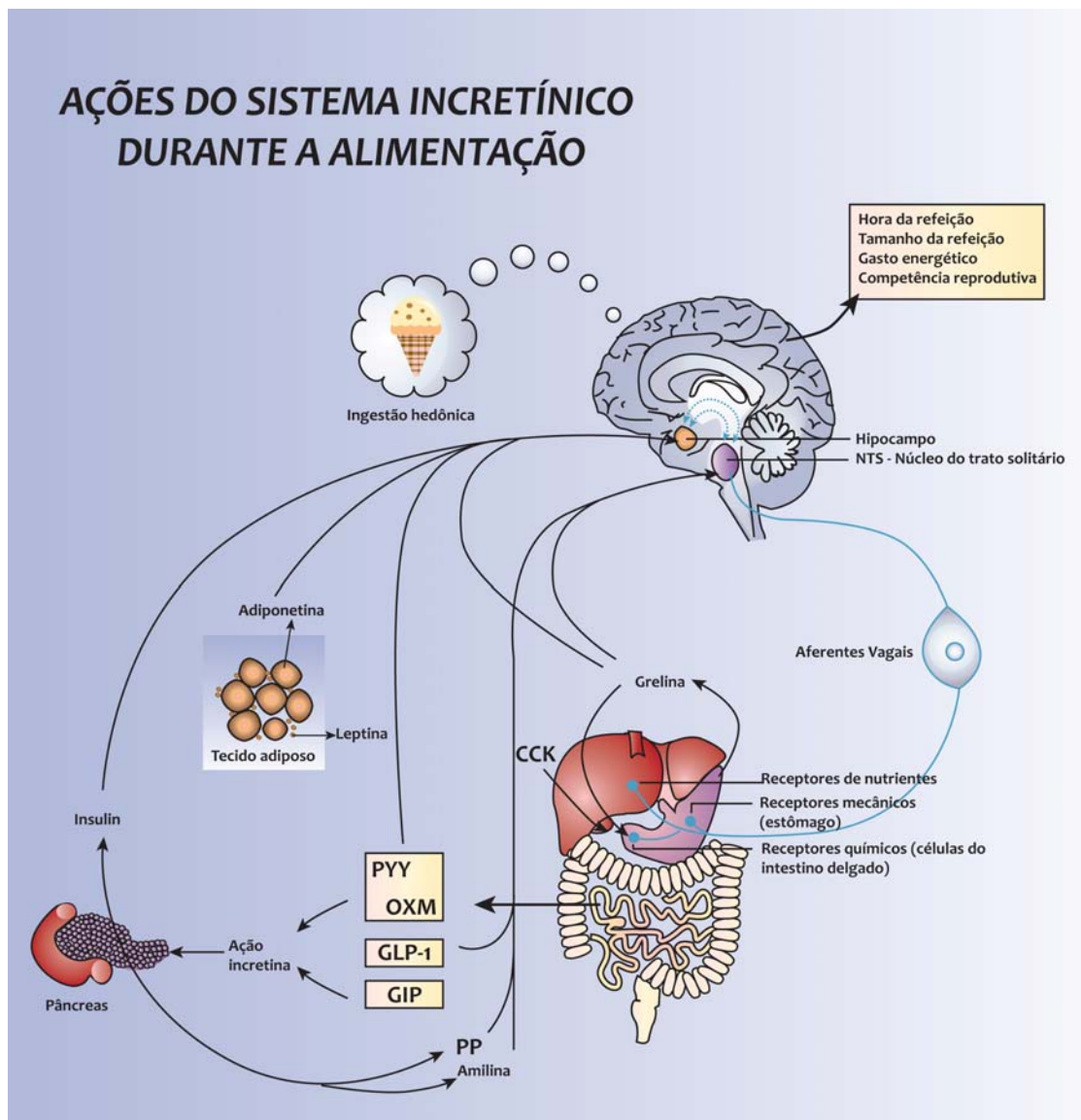
O PYY também é fortemente sacietógeno e também estimula a secreção insulínica. O PYY e o GLP-1, em conjunto com a Oxintomodulina (também um sacietógeno) são denominados de “terminadores de refeição”<sup>30</sup> (figura 1).

Outro importante hormônio incretínico é o GIP (Glucose-dependent insulinotropic polypeptide), este é secretado pelas células K presentes ao longo do intestino delgado. Sua principal ação é insulínica após a ingestão de glicose. Além disso, o GIP está associado a prevenção da apoptose das células beta e ao aumento no níveis de Glucagon no período pós-prandial<sup>31</sup>.

O CCK é também um hormônio incretínico produzido por sua vez no duodeno, região proximal do intestino delgado. Sua principal função é promover a contração da vesícula biliar promovendo a liberação dos ácidos biliares no lúmen intestinal. Este ainda promove liberação de enzimas pancreáticas, redução do esvaziamento gástrico e está associado à saciedade. O principal estímulo para sua liberação é a presença de aminoácidos e ácidos graxos no duodeno <sup>31</sup>.

A grelina é um hormônio produzido no estômago e no pâncreas em resposta ao jejum, sua principal função é o estímulo ao apetite e a fome. Sua forma mais ativa é a grelina acetilada sendo este hormônio considerado um forte orexígeno. Sendo assim, os níveis de grelina ficam aumentados no jejum prolongado e caem no período pós-prandial <sup>31</sup>.

Apesar de não ser considerado um hormônio incretínico, o Glucagon tem papel importante na regulação da glicemia e da saciedade. Este hormônio é produzido nas células alfa do pâncreas. Ele é liberado durante o estado de jejum e atua para aumentar os níveis de açúcar no sangue através da promoção glicogenólise e gliconeogênese <sup>31</sup>.



**Figura 1 -** Ações do sistema incretínico durante a alimentação<sup>32</sup>

**Legenda:** A figura 1 descreve as ações dos hormônios incretínicos relacionadas à ingestão de alimentos e ao sistema nervoso central. De maneira resumida, os receptores de nutrientes presentes no estômago sinalizam a falta de alimentos neste e deflagram a liberação do hormônio Grelina, que estimula o apetite e a ingestão de alimentos comandada pelo SNC. O indivíduo então se alimenta e a presença de comida no estômago cessa a liberação de grelina. A presença do alimento no intestino delgado leva à liberação de CCK que promove secreção de enzimas e ácidos biliares que participam do processo digestivo e de outros hormônios citados acima, GIP, GLP-1, PYY. Por sua vez, estes vão atuar em diferentes graus inibindo o apetite e estimulando ação insulínica no pâncreas.

Um indivíduo privado de alimento tem os hormônios do intestino distal em baixas concentrações e desenvolve uma atrofia da mucosa, pois lhe faltam os dois principais estímulos ao crescimento de mucosa: alimento e GLP-1<sup>33, 34</sup>. Por outro



lado, é comum o crescimento abrupto da mucosa do intestino remanescente quando ocorre uma ressecção intestinal. É o que se chama adaptação intestinal <sup>35</sup>.

Outro tipo de adaptação intestinal foi observado em estudos anteriores que associaram a hiperalimentação à hipertrofia de mucosa. Esta hipertrofia, entretanto, pode ocorrer de maneira desbalanceada: a hiperalimentação com dietas modernas e repletas de elementos refinados (como açúcar e farinha de trigo) e líquidos calóricos causa grande sobrecarga ao intestino proximal que se hipertrofia. Neste caso, o que se observa é uma resposta paradoxal e proporcionalmente baixa de GLP-1 posto que o íleo recebe menos alimento <sup>36</sup>.

### **1.5 Sistema gastrointestinal e dieta moderna – potencialização dos fatores de risco cardiovascular**

A dieta moderna é composta por nutrientes altamente absorvíveis decorrentes da quantidade abundante de alimentos refinados e processados e apresenta, além de poucas fibras e resíduos, uma alta densidade energética. Estas características permitem que sua absorção seja muito eficiente já nas porções proximais do intestino, criando picos de absorção de nutrientes e deixando o intestino distal “vazio”. A secreção de hormônios, cuja sinalização se dá pela presença de alimentos no intestino distal, fica bastante atenuada neste cenário <sup>26, 27, 28, 37, 38</sup>. As consequências desse desbalanço fisiológico podem se manifestar como saciedade atrasada e uma menor sensibilidade a insulina uma vez que estes hormônios produzidos no intestino distal (GLP-1 e PYY) tem ação direta no controle da saciedade e do metabolismo glicídico <sup>39, 40, 41</sup>. Já existem dados na literatura mostrando que indivíduos com alterações metabólicas muitas vezes apresentam valores reduzidos destes hormônios intestinais. Um estudo recente de Lastya e colaboradores avaliaram valores de GLP-1 em jejum e pós-prandial e verificaram uma redução significativa nos valores observados desses hormônios nos indivíduos diabéticos em relação àqueles com glicemia normal <sup>42</sup>. O autor concluiu que os baixos valores de GLP-1 podem ser considerados como um fator de risco para DM2.

A liberação de GIP também fica atenuada nos indivíduos diabéticos reduzindo ainda mais a sua resposta insulínica. Isto ocorre já que o estado

hiperglicêmico diminui a expressão de seus receptores presentes nas células beta pancreáticas<sup>43</sup>. Indivíduos obesos apresentam valores reduzidos de grelina total em relação a indivíduos de peso normal, curiosamente a proporção de grelina em sua forma acetilada e mais potente, é maior nessa população. Este aumento na proporção, no entanto, não está associado ao melhor prognóstico já que só apresenta efeitos diferentes nos tecidos, sendo benéfico ao músculo esquelético mas negativo no fígado<sup>44</sup>. Está alteração nos valores plasmáticos de grelina nesta população é provavelmente secundária a mecanismos de *feedback* envolvendo elevados valores de insulina circulante e leptina<sup>45, 46</sup>. O valor plasmático de grelina total está associado à baixa resistência à insulina tanto em indivíduos magros como nos obesos<sup>47</sup>.

A pró-insulina, peptídeo precursor da insulina, também tem se mostrado aumentada em indivíduos diabéticos e resistentes a insulina. Este aumento está ligado a uma falha de processamento de conversão de pro-insulina em insulina permitindo que uma enorme quantidade desta substância entre na corrente sanguínea. Ainda não está claro se este defeito das células beta é herdado geneticamente ou se está ligado a um efeito tóxico da hiperglicemia prolongada<sup>48</sup>. Dados recentes demonstram que a pró-insulina é um importante preditor de risco coronariano, independente de outros fatores de risco associados. O mecanismo responsável por este fenômeno, no entanto, ainda é desconhecido<sup>49</sup>.

Por outro lado, embora já se admita a relação importante entre a deficiência de hormônios intestinais e as alterações metabólicas restam dúvidas quanto à sequência de fatos que as ligam. Além do descontrole na resposta insulínica, que fica exacerbado na falta destes hormônios incretínicos, a saciedade atrasada tem impacto importante no organismo destes indivíduos. O excesso alimentar é a sua principal consequência e normalmente vem acompanhada da expansão do tecido adiposo e obesidade.

## **1.6 Controle dos fatores de risco cardiovascular através de intervenção cirúrgica: Cirurgia Bariátrica / Metabólica**

O impacto da cirurgia bariátrica/ metabólica na prevenção cardiovascular foi sugerida por alguns estudos prospectivos e tem sido muito salientado na literatura médica e na imprensa leiga. De fato, a redução do risco obtida através desta estratégia é algo sem precedentes e o grau de prevenção de eventos cardiovasculares futuros é significativo <sup>50</sup>. O estudo de Romeo e colaboradores avaliou o impacto da cirurgia bariátrica sobre desfechos duros como eventos cardiovasculares (Infarto Agudo do Miocárdio e Acidente vascular Cerebral) em indivíduos diabéticos. Os resultados mostraram uma redução expressiva do número de eventos naqueles indivíduos operados em relação àqueles mantidos em terapia clínica. Apesar de não se tratar de um estudo randomizado, a perspectiva de se obter a redução de um infarto num período de 15 anos nessa população a cada 16 indivíduos diabéticos operados é bastante otimista e atraiu a atenção de muitos pesquisadores.

Uma análise similar foi realizada por Sjostrom e colaboradores, dessa vez em uma população maior de indivíduos obesos submetidos ou não à cirurgia bariátrica e com seguimento médio de 14 anos. Os dados demonstraram uma redução importante na ocorrência de eventos cardiovasculares fatais e não fatais no grupo cirúrgico em relação ao grupo controle. O objetivo principal deste estudo, no entanto, era investigar se esta redução no número de eventos, já verificada em outros estudos <sup>51, 52</sup>, é ligada exclusivamente à perda de peso gerada pela cirurgia. O que se percebeu após a análise dos dados é que não existia nenhuma interação entre os valores antropométricos, dentre eles o IMC após a cirurgia, e o resultado mais favorável da intervenção sobre os eventos cardiovasculares <sup>53</sup>.

Neste cenário, o que fica claro é que apesar da redução de peso ter papel importante na remissão e melhora das comorbidades relacionadas ao risco cardiovascular, não há uma relação linear entre a melhora da saúde cardiovascular e a perda de peso. Esse fato levanta o questionamento sobre qual seria o real impacto da cirurgia bariátrica sobre o organismo e quais os mecanismos que atuam sobre o sistema cardiovascular.

A grande maioria dos estudos disponíveis na literatura avalia o impacto clínico da cirurgia bariátrica na saúde dos indivíduos obesos e com comorbidades metabólicas, de uma maneira mais genérica. Por outro lado, a potência e velocidade com que se verificam seus efeitos além de sua demarcação específica como um evento índice pode ser extremamente útil para o estudo de mecanismos, dos processos e dos protagonistas envolvidos com a aterosclerose e que podem estar aparentemente freados pela intervenção cirúrgica.

### **1.7 Restrição alimentar e modulação funcional do tecido adiposo: qual o seu papel na prevenção da aterosclerose?**

O aumento excessivo do tecido adiposo tem duas consequências: de um lado a sobrecarga dos sistemas como o osteo-muscular e o circulatório e de outro a alteração de sua função endócrina e de regulação do metabolismo promovida pelos adipócitos. A função endócrina do tecido adiposo se dá através da liberação de substâncias nomeadas de adipocinas que atuam na regulação metabólica através de diversas funções fisiológicas e incluem citocinas inflamatórias, como TNF- $\alpha$  e IL6, além de fatores envolvidos na regulação da pressão sanguínea, na angiogênese e na homeostase da glicose (adiponectina) <sup>54</sup>. Quando há excesso de tecido adiposo, a liberação destas substâncias fica alterada, promovendo maior liberação daquelas com perfil inflamatório e menor liberação das adipocinas anti-inflamatórias. As adipocinas que mais se associam à progressão da aterosclerose de maneira direta ou indireta em estudos científicos são: Adipsina <sup>39</sup>, Adiponectina, FGF-19, omentina <sup>55</sup>, RBP-4 <sup>56</sup>, IGF-1 <sup>57</sup> e ácidos biliares <sup>58, 59</sup>.

A primeira adipocina a ser identificada foi a **adipsina**, sendo que sua função no metabolismo ainda está sendo investigada mas já existem dados demonstrando que indivíduos com níveis baixos de adipsina apresentam pior controle da homeostase glicêmica. A razão para isso está na necessidade de adipsina para a secreção correta de insulina através das células beta pancreáticas. Indivíduos diabéticos com falência de células beta apresentam valores reduzidos de adipsina, alguns estudos sugerem que esta adipocina possa ser um marcador de risco de falência de células beta em pacientes diabéticos <sup>60</sup>. Ainda não existem dados na

literatura relacionando os valores de adiposina e a progressão da doença aterosclerótica.

A Adiponectina é uma das adipocinas mais estudadas na literatura. Este metabólito é expresso e liberado exclusivamente pelos adipócitos diferenciados. Seus valores ficam claramente reduzidos em indivíduos obesos ou diabéticos e estão associados a um maior risco cardiovascular<sup>61</sup>. A adiponectina, entretanto, não possui apenas efeitos metabólicos, sendo capaz de ativar mecanismos anti-inflamatórios e anti-aterogênicos, tais como a inibição da adesão de macrófagos, proliferação e migração de células do músculo liso, aumento da síntese de óxido nítrico em células endoteliais e estimulação de angiogênese<sup>62</sup>. O papel da adiponectina como protetor da aterosclerose também já foi descrito em diversos estudos, através da associação entre níveis aumentados desse metabólito e menor incidência de eventos cardiovasculares, menor prevalência de marcadores de risco como espessura medio-intimal das artérias carótidas<sup>63</sup> e estabilização de placas de ateroma<sup>64</sup>.

Outra adipocina produzida na gordura visceral é a **omentina**, sendo que essa molécula apresenta uma correlação negativa com valores de índice de massa corporal (IMC) elevados, resistência à insulina, obesidade abdominal e leptina alta. Em relação à saúde cardiovascular os valores de **omentina** foram associados com marcadores de função endotelial, tendo esta um possível efeito vasodilatador nos vasos sanguíneos<sup>65</sup> e uma associação negativa com citocinas pró inflamatórias como proteína IL - 6 e proteína c-reativa<sup>66</sup>.

O aumento na concentração plasmática da adipocina **RBP-4**, por outro lado, está ligada ao desenvolvimento de um quadro sistêmico de resistência à insulina que contribui para diminuição da expressão dos receptores da proteína GLUT-4 (proteína codificada pelo gene GLUT-4 e que regula o transporte de glicose regulado pela insulina no tecido adiposo e estriado de humanos) Sua presença está associada também à maior quantidade de gordura visceral<sup>67</sup>.

O IGF-1 ou fator de crescimento semelhante à insulina é um grupo de hormônios ativos que atuam de maneira sistêmica no organismo. Estas substâncias apresentam atividades que contribuem para a estabilização da placa de aterosclerose através da modulação das células da musculatura lisa, deixando-as em um estado pró

apoptótico e antiproliferativo como também contribuindo para um balanço mais estável na matriz produtora de colágeno presente nas placas, reduzindo sua vulnerabilidade <sup>68</sup>.

O Fator de crescimento de Fibroblastos 19 (FGF -19) é um metabólito produzido pelo epitélio intestinal cuja função inicial esta na regulação do metabolismo de ácidos biliares. Estudos recentes, no entanto, destacam o papel deste hormônio na regulação do metabolismo energético e na redução do risco cardiovascular. Seu valor se encontra reduzido em indivíduos que apresentam síndrome metabólica, obesidade e diabetes <sup>69</sup>. Um estudo recente evidencia a relação entre níveis séricos de FGF-19 em pacientes com doença coronária com a presença e/ou gravidade das lesões coronarianas. Estes dados sugerem que valores de FGF-19 reduzidos podem estar relacionados ao desenvolvimento e progressão da aterosclerose <sup>70</sup>.

Indivíduos obesos apresentam valores pós-prandiais de **ácidos biliares** suprimidos. Os valores de jejum de ácidos biliares são positivamente relacionados aos valores séricos de GLP-1. Algumas cirurgias bariátricas, como a derivação gástrica, aumentam os valores séricos de ácidos biliares. Estudos com ratos sugerem que, como consequência das mudanças gastrointestinais causadas pela cirurgia, os ácidos biliares são liberados diretamente no íleo ao invés do duodeno na fase pré-cirúrgica, levando a um aumento na liberação de hormônios sacietógenos como o GLP-1 que pode colaborar para o emagrecimento destes indivíduos <sup>71</sup>. Além disso, estudos indicam que os ácidos biliares podem inibir o ganho de peso e de gordura através do aumento no gasto energético gerado pelo aumento nos níveis de hormônios tiroídianos <sup>72</sup>. Este mecanismo ainda não foi totalmente descrito mas há indicações de que este metabólitos tem papel importante na melhora observada no metabolismo após a cirurgia bariátrica.

### **1.8 Tecido adiposo epicárdico como marcador de risco cardiovascular (CV)**

O tecido adiposo epicárdico possui características estruturais e metabólicas específicas que o diferem de outros tecidos adiposos viscerais: adipócitos menores, diferente composição de ácidos graxos, maior conteúdo proteico, menores taxas de

utilização de glicose e capacidade termogênica similar à gordura marrom. A síntese de ácidos graxos também é maior assim como sua taxa de incorporação ao tecido adiposo <sup>73, 74</sup>. Por esta razão, acredita-se que em condições fisiológicas a gordura epicárdica possa atuar na manutenção da homeostase dos ácidos graxos da circulação coronariana, protegendo o coração da exposição ao excesso de ácidos graxos circulantes e também servindo como uma fonte local de energia para o miocárdio em momentos de alta demanda <sup>74, 75</sup>.

Por outro lado, em situações como obesidade abdominal, Diabetes tipo 2 e síndrome metabólica, este depósito adiposo pode aumentar muito, associando-se negativamente com desfechos cardiovasculares. Isto provavelmente se deve ao aumento na espessura deste tecido, ocasionando um aumento no peso dos ventrículos, no esforço necessário para realização do bombeamento do sangue através do corpo, podendo gerar arritmias ventriculares e alterações na repolarização <sup>76</sup>. Além disto, ocorre a liberação desproporcional de adipocinas pró ou anti-inflamatórias, como adiponectina, TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, MCP-1, NGF, PAI-1, resistina, ácidos graxos livres, que têm grande impacto no coração e artérias coronárias e estão associados ao desenvolvimento e progressão da aterosclerose <sup>73, 74, 77</sup>.



**2 Objetivos**



## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Analisar as alterações das variáveis laboratoriais, clínicas e estruturais relacionadas ao desenvolvimento e progressão da aterosclerose em indivíduos diabéticos submetidos à cirurgia bariátrica. Faremos a comparação dos resultados obtidos por estes pacientes com resultados de pacientes mantidos em tratamento clínico e indivíduos saudáveis. As análises e medidas foram realizadas no início do estudo, três meses após a intervenção (tratamento cirúrgico, clínico ou controle saudável) e serão repetidas 24 meses após a intervenção.

A decorative L-shaped line consisting of a vertical line on the left and a horizontal line on the bottom, both starting from the same point and extending to the right and down respectively.

## **3 Materiais e Métodos**

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1 População

A amostra estudada foi selecionada em uma população de pacientes diabéticos insulino-dependentes NÃO controlados (refratários) apesar de acompanhamento em ambulatório médico especializado em diferentes centros (AMA, consultório particular, ambulatório dos Hospital das Clínicas da FMUSP e do Instituto do Coração). Iniciamos a divulgação do projeto no AMA Jardim São Luiz com a cooperação da Dra. Juliana Medeiros, endocrinologista e responsável pelo tratamento dos pacientes diabéticos nesta unidade de saúde. A escolha do local se baseou na enorme procura de pacientes diabéticos e com o perfil procurado nesta região e que muitas vezes têm dificuldade de realizar acompanhamento endocrinológico dada a enorme demanda deste serviço. Foram realizadas cinco visitas ao local naquelas datas nas quais estavam agendadas consultas endocrinológicas para seleção e recrutamento de pacientes. Com orientação da equipe de pesquisa, a Dra. Juliana triava os pacientes com o perfil procurado e estes, caso tivessem interesse, eram encaminhados para uma entrevista no Instituto do Coração (InCor). Estas visitas resultaram na entrevista de quinze pacientes e, dentre estes, três cumpriam os critérios de inclusão do estudo e foram envolvidos no projeto.

A segunda estratégia de divulgação da inclusão do projeto foi através de uma entrevista para o Jornal Folha de São Paulo. Nesta ocasião, fornecemos informações referentes ao perfil de pacientes procurado e dados sobre o projeto (objetivo, etapa atual e participantes). A publicação desta reportagem gerou imensa procura de indivíduos interessados através de e-mail e ligação telefônica. Estimamos que cerca de cem indivíduos entraram em contato com a equipe de pesquisa, a maioria destes, no entanto, não estava dentro dos critérios de inclusão. Após uma triagem superficial via telefone e/ou e-mail, trinta e dois indivíduos foram convocados para entrevista pessoal no InCor. Destes, foram incluídos três pacientes no protocolo de pesquisa.

O projeto foi também divulgado em uma matéria no site Agência Fapesp (<http://agencia.fapesp.br/16534>), financiadora do projeto. Esta matéria teve também grande impacto de divulgação, inclusive em outros meios (site revista EXAME - <http://exame.abril.com.br/tecnologia/noticias/estudo-avalia-efeitos-da-cirurgia-bariatrica-em-diabeticos/>; Site do Jornal do Brasil - <http://jblog.jb.com.br/asuasaude/2012/11/>), resultando em grande procura por parte de pacientes interessados. Como resultado, entrevistamos vinte e cinco pacientes, o que resultou na inclusão de oito pacientes no protocolo de pesquisa.

A última estratégia de divulgação do projeto foi realizada dentro do próprio complexo hospitalar. Inicialmente contatamos os médicos do grupo de Lípidos do InCor que concordaram em sinalizar a presença de pacientes com o perfil necessário que fizessem parte de seu ambulatório. Alguns médicos endocrinologistas, parceiros do projeto, como a Dra. Maria Lucia Cardillo-Corres Giannella, Dra. Sharon Nina Admoni e Dr. Marcos Tadashi, também colaboraram divulgando e triando pacientes com perfil adequado. O projeto também foi divulgado no Ambulatório de Clínica Geral do Hospital das Clínicas e no ambulatório de Endocrinologia do Hospital das Clínicas. Esta última estratégia resultou na inclusão de mais nove pacientes.

### 3.2 Casuística

Foram selecionados vinte pacientes, voluntários, que atendiam aos critérios abaixo.

#### Critérios de Inclusão dos pacientes

- Homens.
- Adultos (entre 18 e 65 anos).
- Capacidade de entender o procedimento, riscos e alternativas.
- Pacientes com  $IMC > 28 \text{ kg/m}^2$  e  $< 35 \text{ kg/m}^2$  com Diabetes Mellitus (DM) diagnosticada há mais de 2 anos e menos que 10 anos.
- Hemoglobina glicada  $> 8\%$  apesar de tratamento dietético e tratamento que já inclua o uso de insulina exógena
- Circunferência abdominal  $> 102 \text{ cm}$ .

### Critérios de Exclusão de pacientes

- Doenças crônicas graves não relacionadas à obesidade.
- Peptídeo C < 1,5 ng/mL ou a positividade de anticorpos anti-ilhotas, anti-GAD ou anti ICA512.
- Câncer prévio, a menos que considerado curado (após 5 anos do tratamento, pelo menos)
- Infecção aguda ou crônica relevante.
- Dependência de álcool.
- Tabagismo.
- Comprometimento dos órgãos alvo da cirurgia (estômago, intestino).
- Dependência de drogas, exceto aqueles recuperados há mais de 3 anos.

### **3.3 Grupos**

Através de uma busca ativa detalhada acima, os pacientes foram selecionados e convidados a participar de uma entrevista pessoal com o grupo de pesquisadores no InCor. Nesta ocasião, os pacientes foram apresentados ao projeto, responderam questões básicas referentes a seu histórico de saúde e tratamentos prévios e tiveram suas medidas antropométricas aferidas. Nesta mesma data os pacientes foram submetidos a uma coleta de sangue para que se avaliasse a presença dos critérios de inclusão laboratoriais (peptídeo C e hemoglobina glicada). O paciente era então liberado para que durante dois dias refletisse sobre seu real interesse em ingressar no projeto, procurando evitar desistências consequentes à randomização. Ou seja, enfatizou-se bastante nesta primeira visita a possibilidade do paciente, independente do seu desejo, ser selecionado para o grupo cirúrgico ou clínico, para que se evitasse frustrações e exclusões do protocolo. Após o prazo de dois dias, os pacientes interessados e que se encaixaram dentro dos critérios de inclusão e não apresentarem critérios de exclusão eram incluídos no projeto e entram na fase de “*Run-in*”. Nesta fase, que teve duração média de doze semanas, os pacientes foram acompanhados quinzenalmente pela equipe do projeto buscando a criação de um grupo homogêneo, do ponto de vista metabólico, passível de comparação. Dessa

forma, os pacientes foram avaliados por um endocrinologista, para otimização do tratamento e controle da diabetes, por um cardiologista, para controle da hipertensão e avaliação das condições cardiovasculares e iniciaram um acompanhamento nutricional para perda de peso e controle da diabetes. É importante salientar que esta fase teve uma duração que variou de quatro a vinte e quatro semanas de acordo com o grau de dificuldade da equipe em controlar minimamente a glicemia do paciente (definido pela redução mínima de um por cento nos valores de HbA1c), garantindo uma aderência mínima ao tratamento clínico e a dieta e também em decorrência do atraso no agendamento das cirurgias .

Ao final deste período os pacientes foram submetidos aos exames iniciais programados e selecionados aleatoriamente para compor os grupos de pacientes que seriam submetidos à operação e àqueles que seriam mantidos em tratamento convencional (grupo controle). O procedimento cirúrgico foi realizado no Hospital Albert Einstein sob os cuidados da equipe cirúrgica do hospital, que tem vasta experiência na realização desta técnica.

### **Detalhes do *Run In***

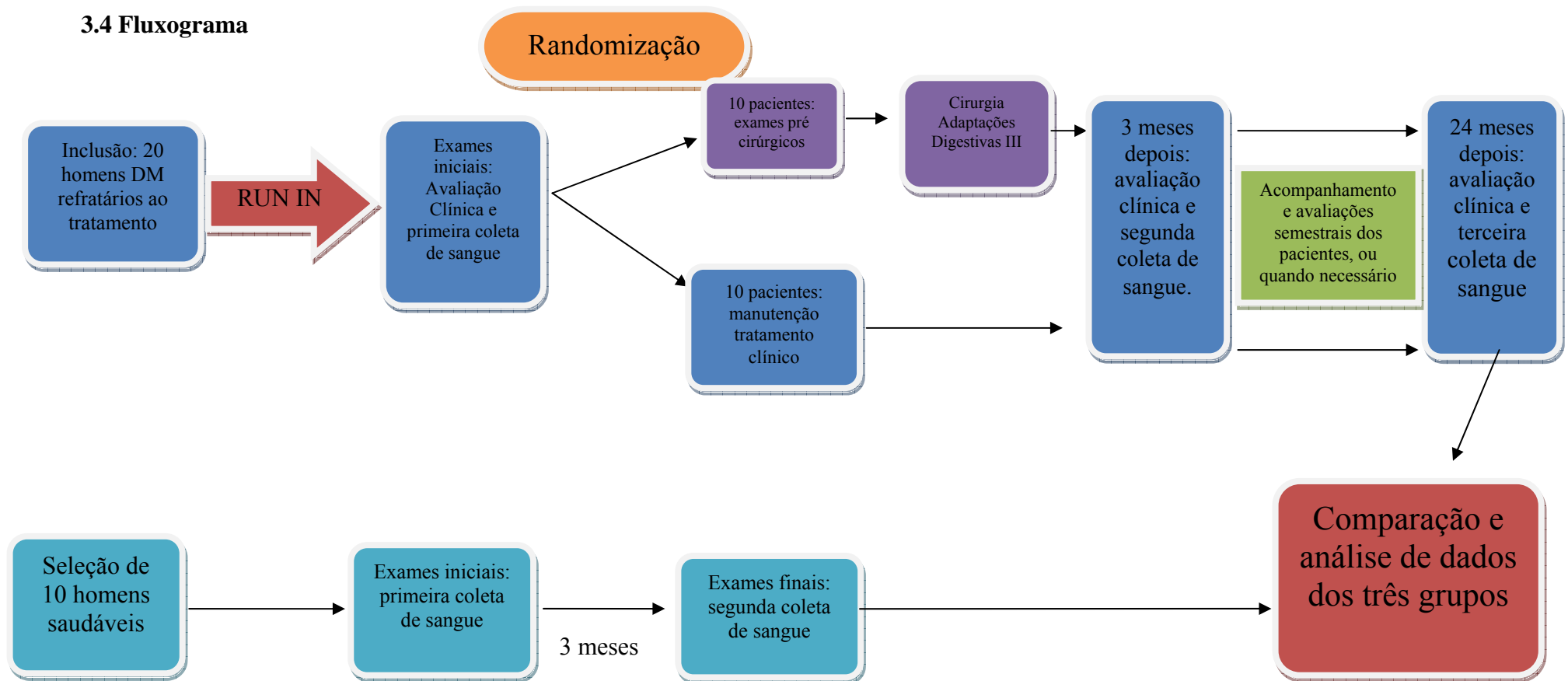
Todos os pacientes foram avaliados e tiveram seu tratamento otimizado pelos médicos que compõe a equipe do projeto, um endocrinologista e dois cardiologistas. O início do tratamento exigia, na maioria dos pacientes, consultas mensais até que o controle glicêmico fosse atingido. Nestas ocasiões, os pacientes tinham seu histórico avaliado e eram orientados quanto ao novo tratamento, bem como o uso de insulina e correção da glicemia. Todos os pacientes eram orientados a fazer o controle glicêmico através do uso do glicosímetro e da medição de sete pontos semanalmente. Os pacientes eram também encaminhados ao Hospital das Clínicas para realização do exame de fundo de olho para avaliação de possíveis complicações relacionadas a diabetes ainda assintomáticas. Apenas um paciente foi encaminhado ao setor de oftalmologia para análises mais aprofundadas, nenhum diagnóstico foi definido e outro fundo de olho foi programado para seis meses depois.

O acompanhamento cardiológico dos pacientes tinha como objetivo otimizar o controle pressórico e lipêmico, além de avaliar a presença de qualquer risco

cardiovascular que pudesse inviabilizar a realização da cirurgia. Isso foi importante dado o alto risco de alguns pacientes, com antecedentes de IAM, pressão arterial descontrolada e angina. As medicações foram otimizadas, principalmente aquelas relacionadas a pressão arterial e alguns pacientes foram submetidos a análises mais aprofundadas como Cintilografia (dois pacientes, 11,7%) e tomografia (um paciente, 5,9%). Apesar dos pacientes apresentarem inicialmente um perfil de risco cardiovascular elevado, nenhum deles demonstrou qualquer contraindicação cirúrgica.

Todos os pacientes tiveram um acompanhamento nutricional durante todo o período do estudo. No momento da inclusão os pacientes foram submetidos à avaliação de sua dieta através de questionários de frequência alimentar e recordatório e 24 horas. A dieta foi então analisada e mudanças foram discutidas com os pacientes. Por fim os pacientes recebiam um cardápio adaptado contendo as mudanças discutidas. A dieta era reavaliada na ocasião do exame inicial e nas próximas consultas. Após atingir o controle parcial da glicemia, os pacientes foram submetidos aos exames iniciais e depois randomizados para o grupo cirúrgico ou clínico. Esta randomização foi realizada através de um programa computadorizado onde os pacientes foram enumerados e estes números posicionados de maneira randômica em dois grupos. Após a randomização os pacientes foram sendo convocados para reuniões onde eram informados de sua posição, em qual grupo estavam e eram orientados quanto aos próximos passos do projeto. Os indivíduos pertencentes ao grupo clínico mantiveram suas rotinas de exames e consultas enquanto os do grupo cirúrgicos, apesar de terem suas consultas de rotina mantidas, também também eram atendidos pela equipe cirúrgica no Hospital Albert Einstein.

### 3.4 Fluxograma



**Figura 2** - Fluxograma do desenho do estudo



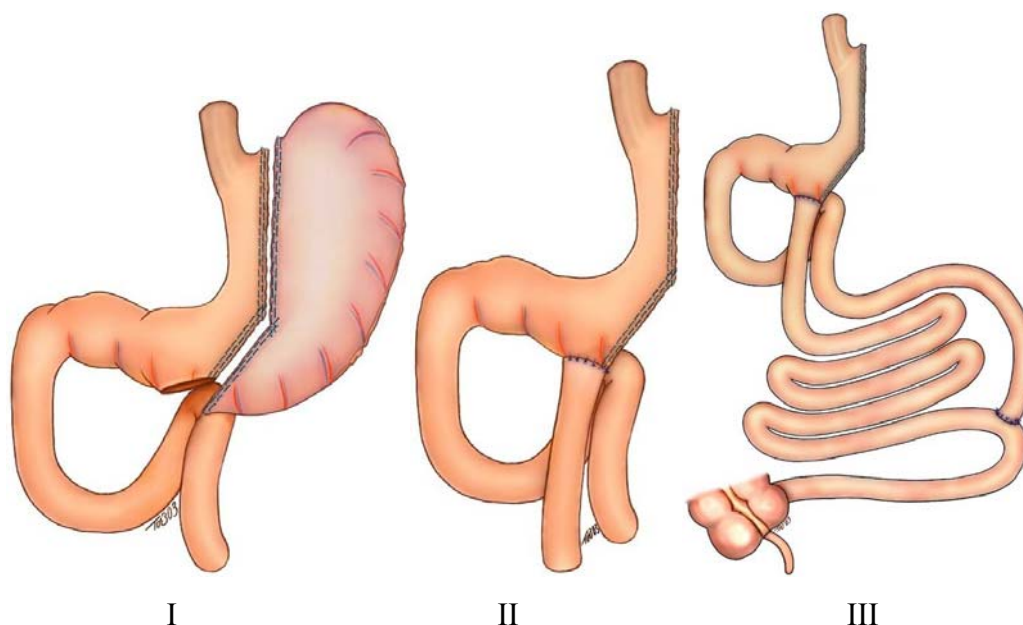
### 3.5 Método Cirúrgico

O método cirúrgico em questão foi escolhido por três principais razões. Primeiramente pela conveniência logística relacionada ao contato próximo existente entre o grupo de pesquisa no InCor e a equipe cirúrgica que realiza essa cirurgia, além do interesse existente em uma colaboração por parte do Hospital Israelita Albert Einstein. Outro ponto importante foi o fato de que esta técnica específica parece apresentar um resultado mais impactante sobre alterações metabólicas relacionados ao Diabetes e às doenças cardiovasculares e menor sobre a perda de peso. Um último ponto, e o mais relevante, é o fato de que o objetivo principal do projeto não é comparar diferentes procedimentos cirúrgicos e nem conhecer as individualidades de cada procedimento, mas sim entender o impacto de uma intervenção cirúrgica metabólica sobre a gênese e desenvolvimento da aterosclerose. Dessa forma, qualquer técnica que nos apresentasse facilidades logísticas relevantes e cujo objetivo fosse a melhora metabólica, seria candidata a ser investigada na estrutura deste protocolo.

O procedimento começa por via laparoscópica, pela qual se realiza uma gastrectomia vertical com técnica previamente descrita, entretanto frouxa (com Sonda de Fouchet 36F, não ajustada), porém com a fundectomia descrita por Santoro e colaboradores em 2008<sup>78</sup>. Segue-se uma mini laparotomia de 8 cm na linha média como já descrito por Santoro e colaboradores em 2006<sup>79</sup>. O grande omento é removido, destacando-o do cólon estômago e uma jejunectomia é feita (de modo atenuado quando comparada as descrições anteriores<sup>80, 81, 82, 83</sup> nas seguintes bases: separa-se o segmento distal aos 40 primeiros cm de jejuno até os últimos 260 cm do íleo. O segmento compreendido entre estes dois pontos é dividido em 2 e o segmento distal removido. Exemplo: paciente com 620 cm medidos de intestino. Os primeiros 40 e os últimos 260 cm são marcados. Entre eles restam 320 cm, dos quais os 160 cm distais são retirados. Deixa-se neste caso 460 metros de intestino delgado (bastante acima do limite inferior da normalidade entre os adultos nunca operados).

Segue-se uma anastomose jejuno-íleo, término-lateral feita a 130 cm da válvula íleo-cecal e uma gastro-íleo anastomose feita latero-lateralmente no antro gástrico, criando a bipartição do trânsito. Encerra-se o procedimento com o fechamento das incisões e drenagem com dreno fechado de aspiração contínua. Os

pacientes são realimentados com líquidos no 1º PO e estando bem, têm alta no 2º PO à noite. Permanecem com líquidos por 7 dias, retomando sua alimentação habitual a seguir.



**Figura 3 -** Gastrectomia Vertical com Bipartição do Trânsito Intestinal<sup>22</sup> – Estratégia iniciada em 2002 com intentos neuroendócrinos no tratamento da obesidade e síndrome metabólica. I-Gastrectomia vertical (com ou sem Omentectomia); II-Adicionada jejunectomia; III-Adicionada jejunectomia atenuada com bipartição

### **Programação Cirúrgica/ Aspectos Éticos**

Alterações na programação cirúrgica foram responsáveis pelo comprometimento do cronograma previsto no início do projeto de pesquisa. As primeiras cirurgias estavam previstas para acontecer no primeiro semestre de 2013, os pacientes estavam prontos para serem operados e aguardando as datas serem agendadas. No entanto houve uma mudança na administração do hospital Moyses Deutsch, onde estas estavam programadas para acontecer inicialmente e onde todas as aprovações (Comitê de ética, diretoria etc) já haviam sido concedidas. Diante deste cenário, buscamos uma alternativa e o Hospital Israelita Albert Einstein, que era responsável previamente pela administração do hospital Moyses Deutsch emergiu como possível alternativa, principalmente pela familiaridade da equipe cirúrgica com o local. A partir desta decisão, reuniões foram marcadas com a diretoria e comissão

científica do local e após obtermos a autorização dos mesmos, foi necessário submetermos um adendo do projeto à CAPPesq, que fora aprovado em 09/12/2013 (Memorando 03/10/2013 – Solicitação de alteração de instituição coparticipante de hospital Municipal Moyses Deutsch para Hospital Israelita Albert Einstein para realização das cirúrgicas). Após obtermos nova aprovação do mesmo, tivemos que submeter o projeto no comitê de ética do Hospital Israelita Albert Einstein. Este processo foi bastante lento e nos consumiu bastante tempo dada as inúmeras exigências solicitadas pelo comitê de ética desta instituição coparticipante. Além da inclusão de nosso projeto na Plataforma Brasil (523558) - cabe aqui frisar que CAPPesq não exigia tal ação já que o projeto havia sido aprovado anteriormente à criação da plataforma Brasil, entretanto a comissão de Ética do Hospital Albert Einstein exigiu que isto fosse realizado para obtermos aprovação. O projeto já havia também sido cadastrado no Clinicaltrials.gov (NCT01581099). Finalmente houve ainda algumas alterações necessárias no termo de consentimento livre esclarecido e documentos de responsabilidade cirúrgica e custos que deveriam ser fornecidos pelo próprio Hospital Israelita Albert Einstein. Todas estas exigências extras e documentos necessários não foram solicitados pela CAPPesq, apenas pelo Comitê de Ética da instituição coparticipante.

Após oito meses conseguimos finalmente a aprovação do Comitê de Ética do Hospital Israelita Albert Einstein e as cirurgias foram rapidamente agendadas e iniciadas. As cirurgias ocorreram no período de um ano entre maio de 2014 e maio de 2015.

### **3.6 Procedimentos e exames**

Todos os pacientes incluídos no projeto foram submetidos aos exames pré-determinados em três momentos específicos sendo que os dados obtidos nestes momentos serviram de base para posterior análise e comparação entre os grupos. Os primeiros exames aconteceram após a fase de “*Run In*”, ou seja após a otimização do tratamento clínico e implementação de um plano alimentar saudável. Assim que o paciente alcançava um grau de estabilidade metabólica ou um grau mínimo controle glicêmico, este era submetido à rodada inicial de exame. Esta série inicial de exames

contava com um ultrassom de abdômen total para determinação da presença de esteatose hepática e seu grau, um ecocardiograma para determinação da espessura da camada de gordura epicárdica e uma coleta de sangue seriada para avaliação dos níveis e ritmos de liberação do metabolismo glicídico, lipídico, hormônios incretínicos e adipocinas.

O segundo período de exames aconteceu três meses após a randomização (no caso do grupo que permanecerá em tratamento clínico) ou após a data da cirurgia (no caso do grupo que for submetido a cirurgia). Nesta fase, os pacientes realizaram apenas a coleta seriada de sangue. O terceiro e último período de exames será realizado 24 meses após a randomização, no caso do grupo clínico e após a cirurgia no caso do grupo cirúrgico. Neste momento todos os pacientes serão novamente submetidos à ultrassonografia de abdome total, ecocardiografia para medição da gordura epicárdica e coleta de sangue seriada.

Durante todo o período do estudo, todos os indivíduos têm sido submetidos a avaliações e consultas, de acordo com sua necessidade individual com base na opinião da equipe médica.

### **3.6.1 Avaliação antropométrica**

Os pacientes tiveram seus dados antropométricos avaliados (Peso e IMC) na mesma ocasião da coleta seriada. A pesagem foi feita em balança digital com precisão de 100 gramas, a medida da estatura foi feita mediante a utilização de um estadiômetro com precisão de 1 milímetro, e o IMC foi calculado pela divisão do peso (em quilogramas) pelo quadrado da altura (em metros). A classificação foi feita utilizando para determinação de sobrepeso o  $IMC > 25$  e obesidade o  $IMC > 30$ . A circunferência abdominal foi mensurada utilizando uma fita métrica de fibra de vidro com precisão de 1mm, sobre o maior diâmetro abdominal<sup>84</sup>. O risco cardiovascular dos pacientes foi definido de acordo com os critérios de Lean que baseiam-se na circunferência abdominal<sup>85</sup>:

### 3.6.2 Avaliação bioquímica

Os pacientes foram submetidos a coletas de sangue seriadas durante 120 minutos com objetivo de avaliar a curva de liberação de hormônios incretínicos, além a curva glicêmica e lipêmica. Para realização destes exames os paciente estavam em jejum nas últimas 12 horas. A primeira coleta era feita com os pacientes ainda em jejum e as subsequentes eram feitas em períodos pré-determinados (15min, 30 min, 45 min, 60 min, 90min e 120min) após a ingestão do suplemento Nutren 2.0 Nestlé®, suplemento alimentar que simula uma refeição completa, de acordo com técnica previamente descrita por Santoro e col.<sup>78</sup>.

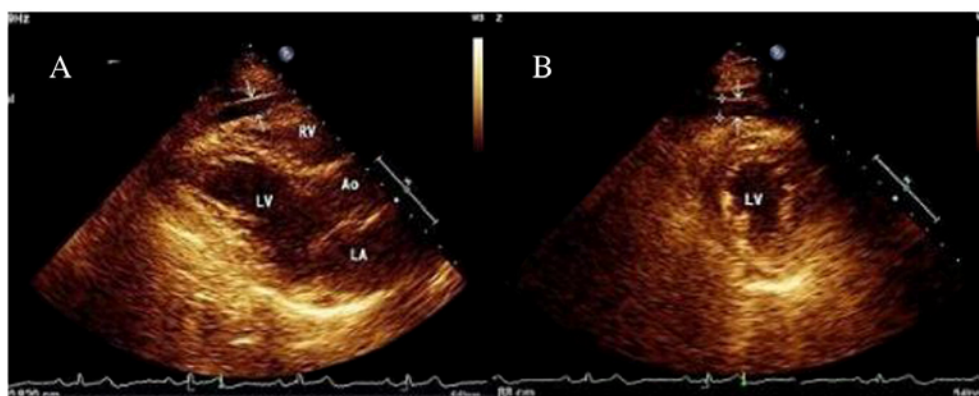
Após a coleta, o plasma de todos os períodos de coleta foi separado em alíquotas de 500 microlitros e congelado em freezer a -80°C. A análise desse material permitiu avaliar os níveis dos seguintes metabólitos: hemoglobina glicada, colesterol total e frações (LDL-c e HDL-c), Omentina (E01O0010 - Human Omentin (OMT) Elisa kit – Biotrend), Peptídeo YY (E01P0172 - Peptide YY Elisa Kit – Biotrend), CCK (KA 1862 – CCK (Human/Mouse/Rat) ELISA kit – Abnova), IGF-1 (DG100 - Human IGF-I Quantikine ELISA kit - R&D systems), GIP (EZHGIP-54K - Gastric Inhibitory Polypeptide (GIP) Elisa Kit – Linco Legacy), Glucagon (ELH - Human Glucagon ELISA kit 2 placas- Raybiotech), Pró insulina (DY1336 - Human Proinsulin – R&D systems), RBP-4 (EZHRBP\$-18K - Human Retinol Binding Protein-4 ELISA – Millipore), Adipsina (ELH-Adipsin-1 - Human Adipsin ELISA – Raybiotech), FGF-19 (ELH-FGF19- Human FGF-19 Kit 2 placas Elisa – Raybiotech), Ácidos Biliares (MBS032669 - Human Total Bile Acide ELISA kit – Mybiosource), Adiponectina (10007619 - Adiponectin (Human) ELISA Kit (HS) – Cayman). Algumas variáveis foram avaliadas, além do jejum, em períodos pós-prandiais (aos 30, 60, 90 e 120 min), entre eles glicemia, PYY, triglicerídeos, CCK (estes últimos aos 15, 30, 45, 60 e 90 min).

Os resultados das curvas glicêmicas e lipêmicas, bem como a determinação dos valores de hemoglobina glicada e colesterol total e frações foram analisados logo após a coleta no laboratório do InCor. A análise dos seguintes metabólitos: Adiponectina, Glucagon, Pró-insulina, PYY, GIP, CCK-8, IGF-I, Adipsina, Omentina, FGF-19, RBP-4, e ácidos biliares foi realizada posteriormente em um

único momento visando minimizar possíveis vieses relacionados ao grau de semelhança entre kits e diferentes avaliadores.

### 3.6.3 Ecocardiografia do tecido adiposo epicárdico

Os indivíduos incluídos no projeto foram também submetidos a uma ecocardiografia transtorácica bidimensional com o equipamento Vivid i, GE (Healthcare, Milwaukee, Wisconsin- EUA). Visões padrão parasternal e apical foram obtidas com o paciente em posição de decúbito lateral esquerdo<sup>86</sup>. Todos os ecocardiogramas foram gravados em fitas VHS e subsequentemente digitalizados e analisados *off-line* para quantificação da espessura da gordura epicárdica, de acordo com método previamente descrito e validado. Um ecocardiografista experimentado analisou as mesmas imagens e mediu a espessura da gordura epicárdica em diferentes ocasiões e sem conhecimento das leituras anteriores. A gordura epicárdica é identificada como espaço “livre de eco” entre a parede exterior do miocárdio e a camada visceral do pericárdio. A espessura da gordura epicárdica é medida perpendicularmente na parede livre do ventrículo direito no final da sístole em três diferentes ciclos cardíacos. As visões do eixo curto e longo paraesternal possibilitam uma medida mais precisa do tecido adiposo epicárdico no ventrículo direito, com orientação ideal do feixe do cursor em cada visão obtida. A espessura máxima da gordura epicárdica é medida na ponta da parede livre do ventrículo direito ao longo da linha média do feixe do ultrassom, perpendicular ao anel aórtico usado como referência anatômica para esta visão. Para acessar o eixo curto do ventrículo médio paraesternal, a espessura máxima da gordura epicárdica é medida na parede livre do ventrículo direito ao longo da linha média do feixe de ultrassom, perpendicular ao septo interventricular no “*mid-chordal*” e ao nível do músculo papilar, como referência anatômica<sup>87-89</sup>. Para determinação dos valores foi considerada a média de três ciclos cardíacos. O diâmetro diastólico final do ventrículo direito é medido de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia.



**Figura 4 -** Espessura de gordura epicárdica medida por ecocardiografia

A) vista do eixo longo paraesternal de espessura de gordura epicárdica (dentro das setas). B) vista paraesternal eixo menor de espessura de gordura epicárdica (dentro das setas)<sup>90</sup>.

### 3.6.4 Ultrassonografia Abdominal

Todos sujeitos da pesquisa realizaram uma ultrassonografia abdominal antes da randomização e novamente 24 meses após a cirurgia ou randomização. O objetivo deste exame foi a determinação da presença de esteatose hepática, bem como seu grau. Estes exames foram realizados e interpretados por um radiologista treinado e a esteatose hepática foi classificada como leve, moderada e grave, segundo Saverymuttu et al.<sup>91</sup>.

### 3.7 Grupo de voluntários saudáveis

Para melhor interpretação dos exames realizados, foram selecionados através uma busca ativa, dez homens adultos (entre 18 e 65 anos), sem doença crônica diagnosticada (câncer, AIDS, doença autoimune, IRC, doenças hepáticas), com glicemia de jejum menor 95 mg/dL, hemoglobina glicada menor que 5,5% e IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m<sup>2</sup>.

Estes indivíduos foram submetidos a coletas de sangue seriadas em dois momentos distintos, na inclusão e três meses depois. Para a coleta, os indivíduos estavam em jejum de doze horas e, após a primeira punção, ingeriram o suplemento alimentar Nutren 2.0 Nestlé e tiveram seu sangue avaliado nos seguintes momentos:

após 15 minutos, após 30 minutos, após 45 minutos, após 60 minutos, após 90 minutos e após 120 minutos. O plasma coletado foi separado em alíquotas de 500 microlitros e em freezer a  $-80^{\circ}\text{C}$ . Posteriormente analisou-se as concentrações dos seguintes metabólitos: glicose, insulina, triglicerídeos, GLP-1, PYY, GIP, CCK-8 e grelina acetilada.

A seleção de candidatos para este grupo foi bastante difícil e demorada, muitos indivíduos recusaram o convite devido ao desconforto causado pelas coletas de sangue seriadas. Visando estimular a adesão destes indivíduos ao protocolo, incluímos durante as coletas uma avaliação nutricional seguida da confecção de uma orientação nutricional personalizada. Além disso solicitamos, com autorização prévia da Cappesq, a divulgação do protocolo através de uma nota para “Destaques da Semana” no e-mail InCor de todos os funcionários. Após a adoção destas medidas, conseguimos finalizar a inclusão com o número esperado de indivíduos.

### **3.8 Jejum e dietas padrão**

O jejum para realização das coletas de sangue foi absoluto de 12 h e com abstinência de álcool por 72 horas. As medidas pós-prandiais foram feitas após a ingestão de Nutren 2.0® (250 mL) – produzido pela Nestlé Nutrition®, na ausência de medicações, procedimento adaptado de protocolos anteriores<sup>79</sup>.

### **3.9 Análises Estatísticas**

A avaliação de um mesmo paciente em momentos diferentes ou em situações diferentes acarreta respostas interdependentes entre si. Desse modo, os modelos de regressão tradicionais, como o Modelo Linear Generalizado (GLM), podem levar a inferências incorretas, uma vez que a suposição de independência entre os sujeitos não é mais satisfeita. Para solucionar este problema, Zeger e Liang (1986)<sup>92</sup>, propuseram uma classe de Equações de Estimação Generalizada (GEE), semelhante aos GLM, porém incluindo uma estrutura de correlação de trabalho nas estimativas dos parâmetros do modelo.



Os lípides e hormônios avaliados no jejum nos 3 grupos do estudo foram descritos segundo grupos e momentos de avaliação com uso de médias e desvio padrão e comparados com uso de equações de estimação generalizada (EEG) com distribuição marginal normal e função de ligação identidade com matriz de correlações auto-regressiva de ordem 1 entre os momentos, exceção apenas para AGL em que foi utilizada distribuição gama na comparação, considerando dois fatores de comparação, grupos e momentos <sup>93</sup>. A mesma análise foi realizada para comparar as áreas sob a curva entre grupos e momentos dos pacientes tratados.

Os perfis lipídicos e hormonais obtidos após o teste avaliados nos grupos tratados foram descritos segundo grupos, momentos de avaliação e tempos da curva com uso de médias e desvio padrão e comparados com uso de EEG com distribuição marginal normal e função de ligação identidade com matriz de correlações auto-regressiva de ordem 1 entre os momentos e tempos da curva, considerando três fatores de comparação, grupos, momentos e tempo.

Para todas as análises foram realizadas comparações múltiplas de Bonferroni <sup>94</sup> conforme resultado da análise de EEG para saber entre quais grupos, momentos ou tempos ocorreram as diferenças nos lípides e hormônios.

Para comparação dos valores de esteatose hepática e gordura epicárdica entre os grupos de pacientes tratados serão realizados testes Mann-Whitney <sup>95</sup> após a obtenção dos valores depois de 24 meses.

Para alguns parâmetros as análises foram repetidas ajustando os valores de IMC, glicemia e triglicérides basais. Os resultados foram ilustrados com uso de gráficos de perfis médios com os respectivos erros padrões segundo grupos e ou momentos e os testes foram realizados com nível de significância de 5%. Os testes foram realizados através dos softwares Excel 2003 e SPSS20.0.

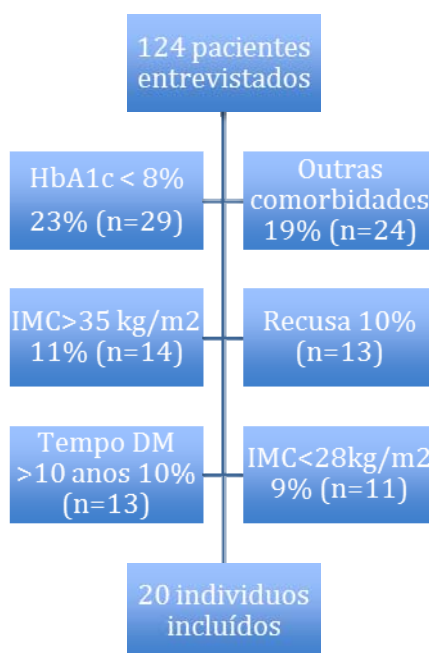
A decorative L-shaped line consisting of a vertical line on the left and a horizontal line on the bottom, both starting from the same point on the left and extending to the right.

## **4 Resultados**

#### 4 RESULTADOS

A inclusão de pacientes que se encaixassem no perfil se caracterizou como um grande desafio para o andamento do projeto. No total, além da procura via e-mail e telefone, selecionamos 124 indivíduos que preenchiam critérios básicos exigidos para que comparecessem ao InCor para uma entrevista pessoal. Os principais critérios de inclusão não apresentados pelos pacientes entrevistados foram, em ordem decrescente: Hemoglobina glicada abaixo de 8% em 23% (n=29); outras comorbidades complicantes em 19% (n=24); IMC superior a 35 kg/m<sup>2</sup> em 11% (n=14); recusa em ser operado em 10% (n=13); tempo de Diabetes superior a dez anos em 10% (n=13) e IMC inferior a 28kg/m<sup>2</sup> em 9% (n=11)

Outro importante contingente de pacientes originários do ambulatório de Lípidos do InCor, apesar de apresentarem o perfil adequado para inclusão no projeto, não puderam ser incluídos. Estes pacientes foram apontados como candidatos e passaram pela triagem superficial (análise de exames prévios no sistema e dados cadastrais) mas como seus dados cadastrais não estavam atualizados, não foi possível realizar contato e portanto, agendar a entrevista pessoal. Sendo assim, outros 33 indivíduos também deixaram de ser entrevistados.



**Figura 5** - Fluxograma de inclusão de pacientes no protocolo

#### 4.1 Caracterização dos pacientes incluídos

Foram incluídos vinte indivíduos do gênero masculino. A média das idades foi de  $50 \pm 9,3$  anos e o tempo médio de Diabetes é de  $7,3 \pm 2,5$  anos. O peso dos pacientes na inclusão, isto é antes da fase de *run in*, no qual os pacientes tinham seu tratamento otimizado, era de  $96,8 \pm 12,5$  kg e o IMC médio era de  $32,4 \pm 2,8$  kg/m<sup>2</sup>. A circunferência abdominal de todos os indivíduos também era considerada como risco cardiovascular, a partir do critério de Lean e cols<sup>75</sup> e apresentava uma média de  $112 \pm 7,6$  cm na população estudada. Em relação a outras comorbidades apresentadas pelos pacientes, 90% (n=18) da amostra apresentava hipertensão arterial, 50% (n=10) apresentava hiperlipidemia mista, 20% (n=4) hipertrigliceridemia isolada e três pacientes (15%) já tinham apresentado quadro de IAM prévio.

Após a inclusão e o período de *run in* os pacientes foram randomizados em dois grupos, o grupo clínico e o grupo cirúrgico. As características de cada um destes grupos estão descritas na Tabela 1. É possível observar que os pacientes do grupo cirúrgico apresentavam uma média de idade inferior àqueles do grupo clínico além de apresentarem IMC significativamente superior aos do grupo clínico.

**Tabela 1 -** Características indivíduos diabéticos no momento da inclusão

Dado	Grupo Clínico	Grupo Cirúrgico	P
<b>Idade (anos)</b>	<b>56,0±7,07</b>	<b>44,50±9,92</b>	<b>0,035</b>
Tempo DM (anos)	8,50±3,16	7,50±2,01	0,868
Peso (Kg)	88,55±11,76	102,2±12,28	0,073
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>30,60±1,73</b>	<b>32,77±3,15</b>	<b>0,023</b>
CC (cm)	106,0±6,18	112,0±8,10	0,055
HbA1c (%)	10,25±1,47	9,85±1,22	0,684
HAS %(n)	100 (10)	80(8)	0,474
Hiperlipidemia mista	6 (60)	4(40)	0,656
Hipertrigliceridemia	1(10)	3(30)	0,582
Hipercolesterolemia	3(30)	3(30)	1,000
HDL Baixo %(n)	6(60)	8(80)	0,629
IAM %(n)	0(0)	3(30)	0,211

IMC – Índice de Massa corporal (Kg/m<sup>2</sup>); CC – Circunferência da cintura (cm); Hb1Ac – Hemoglobina Glicada (%); CT – Colesterol total; HDL – HDL colesterol; LDL – LDL colesterol; IAM – Infarto Agudo do Miocárdio; P – Nível de significância estatística (p<0,005).

#### 4.2 Detalhes do tratamento antes da inclusão

Todos os pacientes incluídos no projeto tiveram seu tratamento clínico otimizado durante o período de *run in*. O grau de otimização do tratamento variou bastante entre os pacientes em consequência dos diferentes estágios de tratamento verificados entre os indivíduos. A mostra era bastante heterogênea no que tange o tratamento prévio à inclusão no protocolo. Uma parcela importante dos indivíduos havia descontinuado o tratamento anterior por falta de acompanhamento ou medicação no posto de saúde de origem enquanto outra parte significativa apresentava acompanhamento frequente com equipe médica.

Quanto ao uso de medicamentos, a grande maioria dos pacientes já fazia ou já havia feito uso de alguns medicamentos para diabetes, dentre eles 80% (N=16) já usava ou havia utilizado Metformina, 50% (N=10), Sulfoniluréias, 15% (n=3), Inibidores de DPP4 e um paciente fazia uso de tiazolidinediona.

Em relação ao uso de insulina, apesar de seu uso ser considerado como critério de inclusão, uma porcentagem dos pacientes 35% (N=7) foi incluído no protocolo sem fazer uso atual desta droga. Isto se justificou uma vez que todos estes pacientes tinham insulina como indicação de tratamento porém não a utilizavam por falta do remédio no sistema de atendimento público ou descontinuação do tratamento anterior com esta medicação. Sendo assim todos os pacientes incluídos fizeram uso deste medicamento no início no tratamento, o período de otimização do controle glicêmico.

Em relação às outras comorbidades apresentadas pelos pacientes, para tratamento da dislipidemia 65% (n=13) faziam uso de estatinas, 35% (n=7) faziam uso de ciprofibrato e 10% (n=2) faziam uso de Ezetimibe. Para controle da pressão arterial, as medicações mais frequentes foram os inibidores da enzima conversora da angiotensina I em 50% (n=10), diuréticos tiazídicos em 45% (n=9), bloqueadores dos canais de cálcio em 55% (n=11) e antagonistas dos receptores da angiotensina em 20% (n=4). Muitos dos pacientes já utilizavam AAS para prevenção de eventos cardiovasculares, 50% (n=10).

Esta grande heterogeneidade encontrada no tratamento prévio destes pacientes gerou uma grande divergência na duração da fase de *run in*. Essa variação

se justificou pelo tempo necessário para que os pacientes atingissem algum grau de controle glicêmico. Os pacientes que apresentaram um maior tempo de *run in* foram aqueles que ingressaram na pesquisa sem estar em acompanhamento com nenhuma equipe há pelo menos seis meses, sendo que nesse caso a fase de *run in* chegou a durar até 24 semanas. Já aqueles pacientes advindos do serviço de Lípidos do Instituto do Coração ingressaram no projeto já apresentavam um tratamento mais otimizado do que o restante. Dessa forma a fase de *run in* destes pacientes foi mais breve em relação aos demais (entre 3 e 6 semanas).

### 4.3 Exames iniciais – variáveis clínicas

Os exames iniciais do protocolo foram realizados logo após a otimização do tratamento e obtenção de um mínimo controle glicêmico, definido pelo uso de medicamentos orientados e redução da hemoglobina glicada em no mínimo 1%. Neste momento os voluntários foram submetidos ao ultrassom de abdômen total para determinação e caracterização da presença de esteatose hepática e ateromatose da aorta abdominal; além uma ecocardiografia para verificar a espessura da camada de gordura epicárdica e uma coleta de sangue seriada para determinação das curva glicêmica, lipêmica e de liberação de hormônios incretínicos em jejum e a cada quinze minutos por 120 minutos após a ingestão do suplemento Nutren 2.0 Nestlé® que simula uma refeição completa. A Tabela 2, abaixo, apresenta os resultados médios obtidos por cada grupo de pacientes na ocasião dos exames iniciais, que aconteceu em média três meses após inclusão.

**Tabela 2 -** Comparação entre dados dos pacientes obtidos na inclusão (antes do *run in*) e nos exames iniciais

	<b>Inclusão</b>	<b>Exames 1</b>	<b>Diferença</b>	<b>P</b>
Peso	92,1±12,83	91,45±13,28	-0,10±5,14	0,2745
IMC	32,15±2,90	31,46±2,78	-0,14±1,63	0,1462
CC	112,0±75,9	-----	-----	-----
GEH	-----	2	-----	-----
ECGE	-----	6,44±2,19	-----	-----
Glicemia	203±70,67	166,5±93,87	-40,5±86,20	0,0747
<b>Hb1Ac</b>	<b>10,0±1,32</b>	<b>8,90±1,89</b>	<b>-1,40±1,56</b>	<b>0,0014</b>
CT	203,5±72,05	163±44,36	-8,50±77,66	0,1172
HDL	33,5±9,90	34,5±9,66	-0,0±7,22	0,7372
LDL	86,50±37,55	85±25,83	-2,0±45,37	0,7855

IMC – Índice de Massa corporal (Kg/m<sup>2</sup>); CC – Circunferência da cintura (cm); GEH – Grau de Esteatose hepática; ECGE – Espessura da camada de gordura epicárdica (mm); Hb1Ac – Hemoglobina Glicada (%); CT – Colesterol total; HDL – HDL colesterol; LDL – LDL colesterol. P – Nível de significância estatística (p<0,005).

O que fica evidente nos resultados demonstrados acima, é que houve uma pequena melhora metabólica relacionada principalmente ao controle glicêmico obtido através do tratamento clínico otimizado durante o *run in*. A hemoglobina glicada foi a única medida que apresentou redução significativa nessa fase do projeto. Esse resultado já era esperado uma vez que um grau mínimo de controle glicêmico era necessário para que o paciente fosse submetido aos exames iniciais e posteriormente randomizado.

**Tabela 3 -** Descrição do grau de esteatose hepática e da gordura epicárdica segundo grupos de pacientes nos exames iniciais

Variável	Cirúrgico (N = 10)	Clínico (N = 10)	P
<b>Esteatose Hepática</b>			0,971
média±dp	1,7 ± 0,82	1,65 ± 0,88	
mediana (mín.; máx.)	2 (0; 3)	2 (0; 3)	
<b>Gordura epicárdica</b>			0,165
média±dp	6,01 ± 2,2	6,94 ± 1,83	
mediana (mín.; máx.)	6,6 (2; 10)	7,3 (3; 9)	

Dados expressos em média ± dp; Teste Mann-Whitney  
Legenda: dp – desvio padrão, P – nível de significância estatística.

Pela Tabela 3, tem-se que o grau de esteatose hepática e a gordura epicárdica foram estatisticamente iguais entre os grupos ( $p > 0,05$ ).



#### 4.4 Exames Secundários – Variáveis clínicas

A segunda etapa de exames aconteceu três meses após a cirurgia, no grupo cirúrgico, ou após a randomização, no grupo clínico. Esta fase era composta apenas por mais uma coleta de sangue seriada e medidas antropométricas. As outras análises como ultrassonografia e ecocardiograma serão repetidas 24 meses após a randomização ou cirurgia em função da necessidade de um intervalo maior para que possam ser observadas eventuais alterações.

Os resultados obtidos nesta segunda rodada de exames mostram que os pacientes do grupo clínico, apesar de mantidos em tratamento clínico otimizado, com acompanhamento trimestral e controle frequente, não apresentaram melhora adicional entre os exames iniciais e os exames secundários. Já os pacientes do grupo cirúrgico demonstraram uma melhora significativa no quadro clínico e nas variáveis relacionados ao risco cardiovascular. Os dados estão expostos na tabela 4 e 7.

#### 4.5 Cirurgias

Apesar do atraso decorrente das inúmeras dificuldades enfrentadas e citadas anteriormente, após a resolução desta questão os procedimentos foram prontamente agendados e realizados no período de um ano, com intervalo médio de um mês e meio entre cada um. Antes de cada procedimento, os indivíduos randomizados para o grupo cirúrgico foram submetidos a avaliação perioperatória pela equipe do projeto. Após esta primeira avaliação, os pacientes tiveram uma consulta individual com o cirurgião responsável pela realização das cirurgias, na qual o procedimento foi explicado e detalhado e um histórico completo da saúde e procedimentos anteriores foi obtido.

Os pacientes foram internados na manhã do dia da cirurgia e os procedimentos ocorreram, em sua maioria, no período da tarde. Nenhum dos pacientes operados apresentou qualquer complicação cirúrgica sendo a média de tempo de internação de dois dias, com alta no segundo dia pós-operatório.

Todos os pacientes operados tiveram alta hospitalar sem uso de medicamentos de controle para diabetes, hipertensão ou dislipidemia. A reintrodução

dos medicamentos se deu de forma gradual, respeitando a necessidade dos pacientes. Dessa forma, três meses após a cirurgia, apenas 2 pacientes tiveram drogas hipoglicemiantes reintroduzidas no tratamento (metformina isolada e associada a sitagliptina). Nenhum dos pacientes precisou reintroduzir medicamentos para controle da pressão arterial ou dislipidemia.

Houve uma melhora significativa no metabolismo dos pacientes submetidos a cirurgia bariátrica, como demonstrado na Tabela 5. A perda de peso também foi considerada significativa na população. Três indivíduos apresentaram uma perda de peso excessiva entre 6 e 12 meses após o procedimento e precisaram da introdução de suplementos alimentares para estabilização do peso. O suplemento introduzido para 50% dos pacientes no período de 6 meses após cirurgia foi o Isofort da Vitafor<sup>®</sup>, um suplemento hiperproteico a base de proteína isolada do soro do leite e rico em aminoácidos essenciais como Glutamina. Os pacientes que apresentaram perda de peso excessiva associada a fraqueza, falta de apetite e consumo insuficiente de proteínas, que foram suplementados com 30g diárias desse suplemento durante três ou 6 meses.

Apenas um paciente apresentou diarreia frequente até 8 meses após a realização da cirurgia. Este quadro favoreceu a perda de peso excessiva mas o paciente não chegou a apresentar um quadro de desnutrição confirmado pelos valores de albumina plasmática e proteínas totais e frações. Para controle deste evento adverso o paciente foi submetido a avaliação clínica, múltiplos exames de sangue, além de uma tomografia abdominal com contraste para que fosse descartada a possibilidade de colecistopatia aguda. Após a descartada esta possibilidade o paciente foi acompanhado através de consultas semanais para controle da condição e recebeu suplementos alimentares proteicos, vitamina B1 e a medicação até o controle completo da condição e cessação do quadro de diarreia.

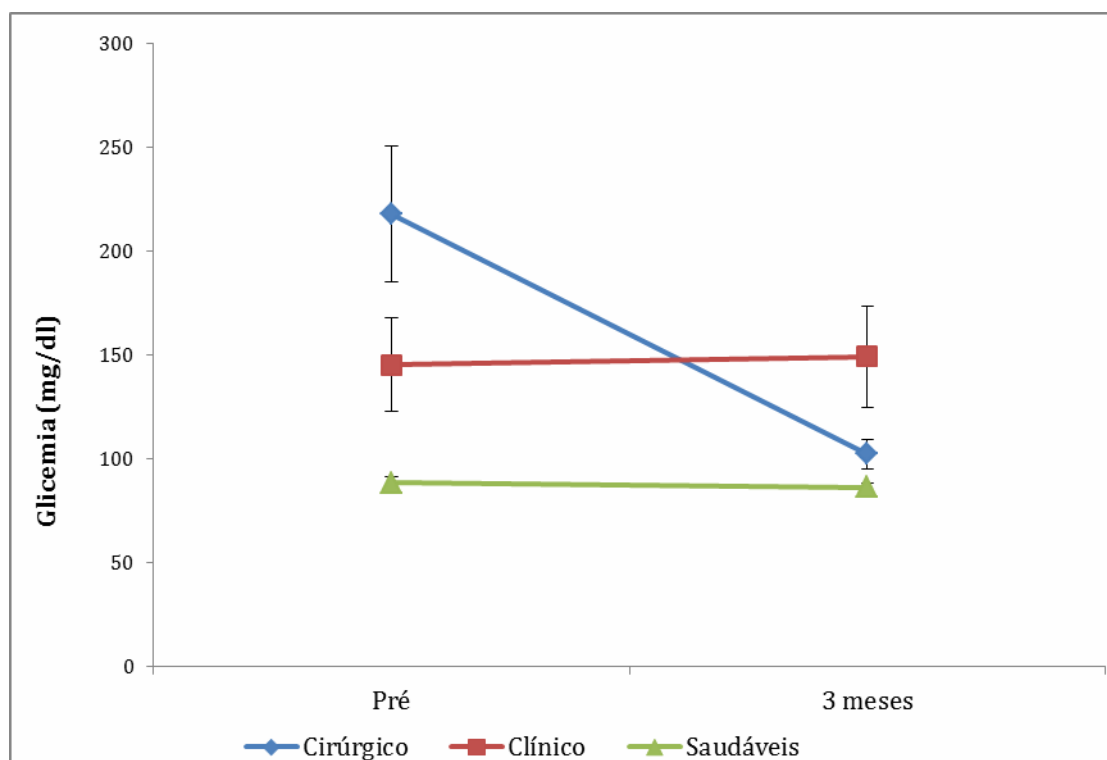
#### **4.6 Grupo saudáveis – variáveis clínicas**

Apesar das dificuldades encontradas na seleção de voluntários para o grupo controle de indivíduos saudáveis, dez deles foram incluídos no estudo. Todos apresentavam valores normais de IMC, glicemia, hemoglobina glicada e pressão arterial. A dosagem destas variáveis foi realizada com dois objetivos: comprovar a normalidade metabólica destes indivíduos nos dois momentos de coleta e verificar qualquer alteração que pudesse influenciar a liberação dos hormônios incretínicos e adipocinas, para os quais esses pacientes serviram de referência.

Como já era esperado, não houve nenhuma mudança significativa entre os valores obtidos nos dois momentos de exame, com diferença de 3 meses, os resultados estão expostos na tabela 4 e 7. Os resultados demonstram que todos os indivíduos apresentavam valores laboratoriais compatíveis com pessoas saudáveis, respeitando os critérios de inclusão necessários para participar desse grupo, metabolismo glicídico normal e IMC dentro da normalidade.

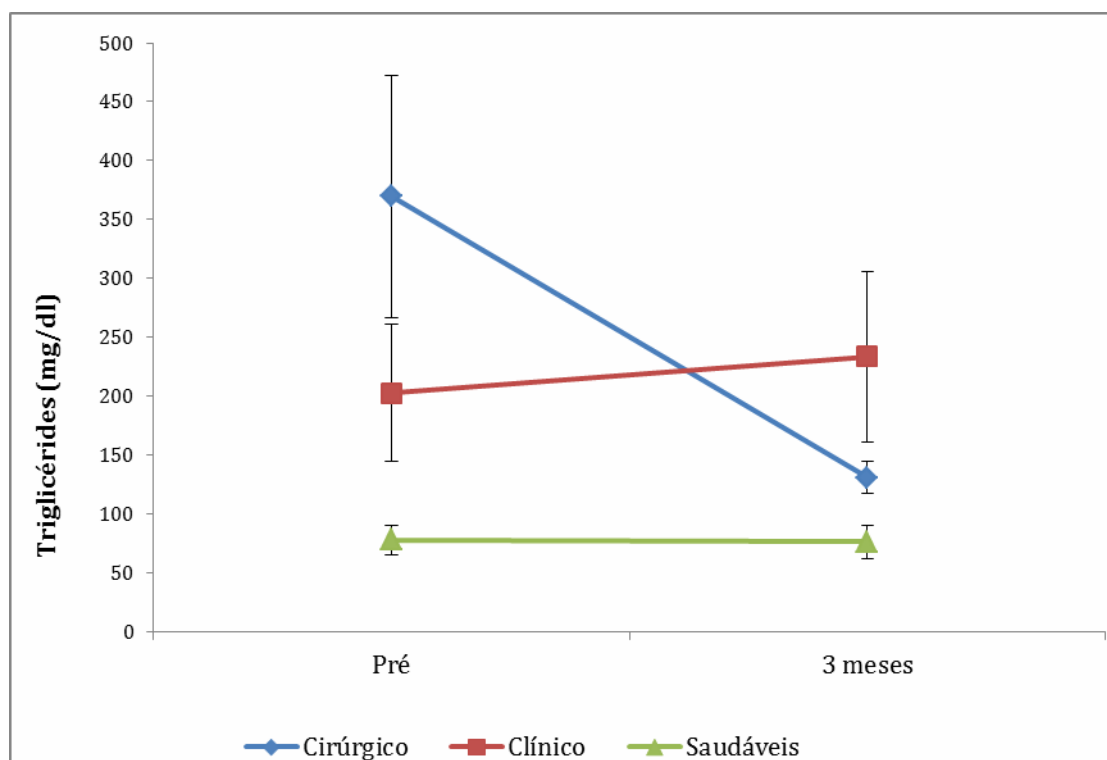
#### **4.7 Comparação entre grupos – variáveis clínicas**

Os dados obtidos nos dois momentos de coleta de exames trouxeram informações relevantes quanto ao diferente comportamento dos grupos após a intervenção, nos grupos clínicos e cirúrgico e naqueles indivíduos saudáveis. As tabelas e gráficos abaixo expõem os dados referentes a esta evolução para as variáveis clínicas analisadas.



**Gráfico 1 -** Valores médios e respectivos erros padrões da Glicemia no jejum nos 3 grupos ao longo dos momentos de avaliação

O gráfico 1 sugere que apenas os pacientes do grupo cirúrgico apresentaram redução da glicemia de jejum 3 meses após a intervenção.



**Gráfico 2 -** Valores médios e respectivos erros padrões dos Triglicérides no jejum nos 3 grupos ao longo dos momentos de avaliação

O gráfico 2 sugere que apenas o grupo cirúrgico apresentou diferença média entre os valores de triglicérides no jejum três meses após intervenção.

**Tabela 4 -** Descrição da glicemia e triglicérides segundo grupos e momentos de avaliação em todos as pessoas do estudo e resultado dos testes comparativos. \*\*

Variável	Momento	Cirúrgico	Clínico	Saudáveis	P Grupo	P Momento	P Grupo*Momento
		(N = 10)	(N = 10)	(N = 10)			
<b>Glicemia</b>					<b>0,004</b>	<b>0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
	Pré	217,5 ± 103,1	145,1 ± 71,2	88,3 ± 9			
	3 meses	102 ± 22	148,9 ± 77,6	86,1 ± 6,6			
<b>Triglicérides</b>					<b>0,032</b>	<b>0,036</b>	<b>0,002</b>
	Pré	369,5 ± 324,6	202,5 ± 184,6	77,7 ± 39,5			
	3 meses	130,8 ± 43,1	233,3 ± 229,7	76 ± 46,2			

Dados expressos em média ± dp; EEG com distribuição marginal normal e função de ligação identidade  
 Legenda: P – nível de significância estatística.

\*\*Nota de rodapé: para interpretação dos resultados obtidos na análise EEG-

P Grupo significativo - os grupos apresentaram valores diferentes em ambos os tempos da análise porém ambos os grupos mantiveram mesmo comportamento até o final da análise (curvas retas) .

P momento significativo - ambos os grupos alteraram seus valores ao longo dos momentos analisados porém com mesmo comportamento (ambos grupos aumentaram seus valores ou ambos os grupos reduziram seus valores ao longo do período analisado).

P Grupo \* Momento - os grupos apresentam comportamentos diferentes ao longo do tempo (um grupo aumentou e o outro reduziu ou ficou estável durante o período analisado).

A Tabela 4. mostra que para os parâmetros de glicemia e triglicérides, o comportamento médio dos grupos ao longo dos momentos de avaliação foi estatisticamente diferentes ( $p_{\text{Grupo*Momento}} < 0,05$ ).

**Tabela 5 -** Resultado das comparações da glicemia de jejum entre os 3 grupos e momentos de avaliação

Grupo/ Momento	Comparação	Diferença média	Erro padrão	gl	P	IC (95%)	
						Inferior	Superior
Cirúrgico	Pré - 3 meses	115,50	19,56	1	<0,001	58,08	172,92
Clínico	Pré - 3 meses	-3,80	19,56	1	>0,999	-61,22	53,62
Saudáveis	Pré - 3 meses	2,20	19,56	1	>0,999	-55,22	59,62
Pré	Cirúrgico - Clínico	72,40	27,27	1	0,119	-7,65	152,45
	Cirúrgico - Saudáveis	129,20	27,27	1	<0,001	49,15	209,25
	Clínico - Saudáveis	56,80	27,27	1	0,559	-23,25	136,85
3 meses	Cirúrgico - Clínico	-46,90	27,27	1	>0,999	-126,95	33,15
	Cirúrgico - Saudáveis	15,90	27,27	1	>0,999	-64,15	95,95
	Clínico - Saudáveis	62,80	27,27	1	0,320	-17,25	142,85

Comparações múltiplas de Bonferroni

Legenda: gl – Grau de Liberdade, P – nível de significância estatística, IC – intervalo de confiança.

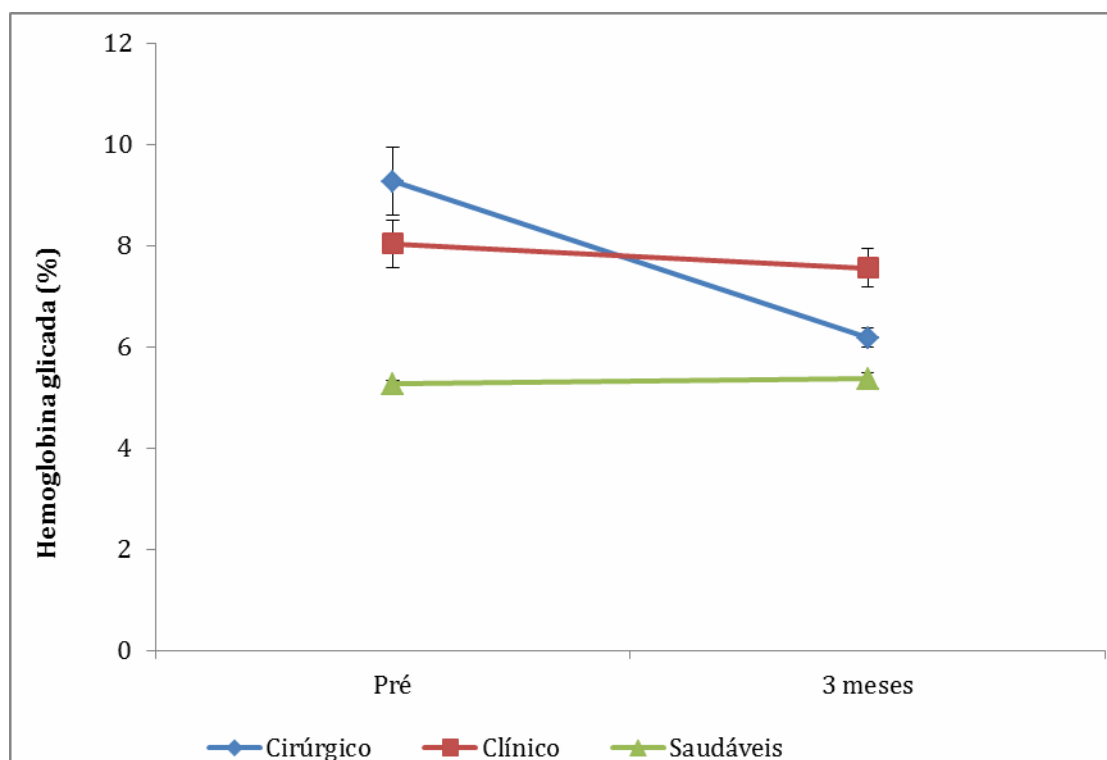
**Tabela 6 -** Resultado das comparações dos triglicérides de jejum entre os 3 grupos e momentos de avaliação

Grupo/ Momento	Comparação	Diferença média	Erro padrão	gl	P	IC (95%)	
						Inferior	Superior
Cirúrgico	Pré - 3 meses	238,70	57,82	1	0,001	69,00	408,40
Clínico	Pré - 3 meses	-30,80	57,82	1	>0,999	-200,50	138,90
Saudáveis	Pré - 3 meses	1,70	57,82	1	>0,999	-168,00	171,40
Pré	Cirúrgico - Clínico	167,00	81,19	1	0,595	-71,29	405,29
	Cirúrgico - Saudáveis	291,80	81,19	1	0,005	53,51	530,09
	Clínico - Saudáveis	124,80	81,19	1	>0,999	-113,49	363,09
3 meses	Cirúrgico - Clínico	-102,50	81,19	1	>0,999	-340,79	135,79
	Cirúrgico - Saudáveis	54,80	81,19	1	>0,999	-183,49	293,09
	Clínico - Saudáveis	157,30	81,19	1	0,790	-80,99	395,59

Comparações múltiplas de Bonferroni

Legenda: gl – Grau de Liberdade, P – nível de significância estatística, IC – intervalo de confiança.

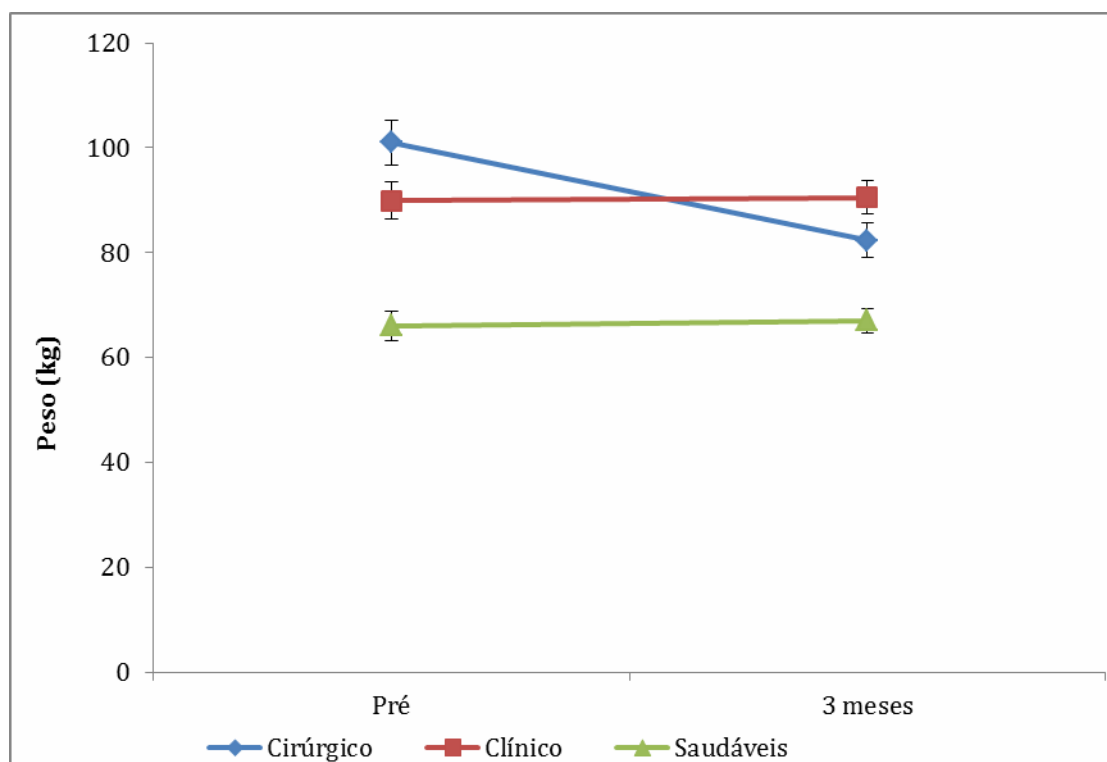
As Tabelas 5 e 6 mostram que somente o grupo cirúrgico apresentou redução média estatisticamente significativa na glicemia e nos triglicérides de jejum após 3 meses ( $p < 0,001$  e  $p = 0,001$ , respectivamente), sendo que no pré-tratamento os valores médios do grupo cirúrgico foram maiores que no grupo saudável ( $p < 0,001$  e  $p = 0,005$  respectivamente).



**Gráfico 3 -** Valores médios e respectivos erros padrões da Hemoglobina Glicada no jejum nos 3 grupos ao longo dos momentos de avaliação

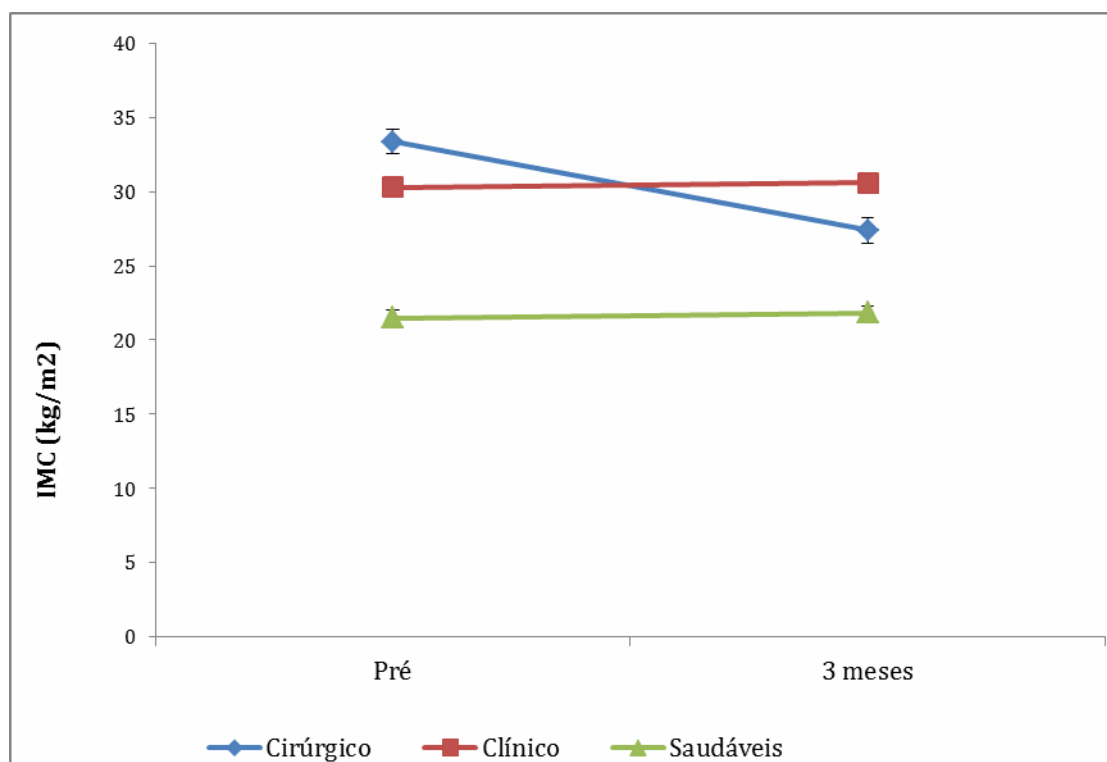
O gráfico 3 sugere que apenas o grupo cirúrgico apresentou redução nos valores médios de hemoglobina glicada três meses após a intervenção.





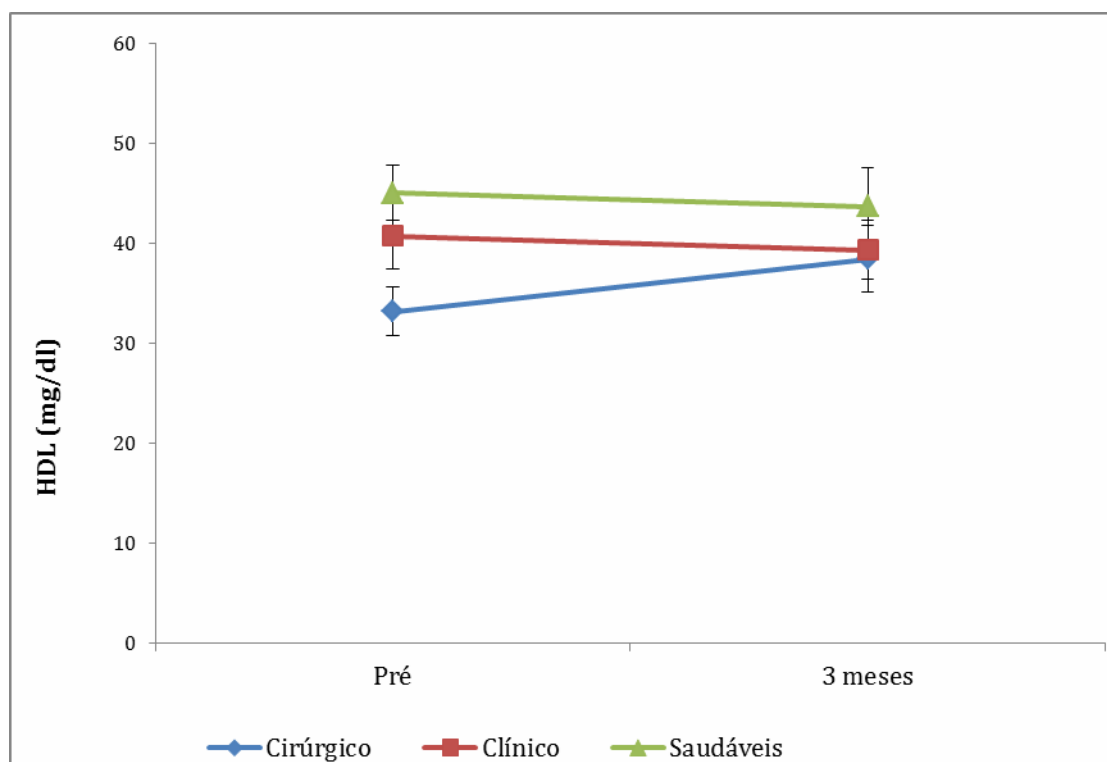
**Gráfico 4 -** Valores médios e respectivos erros padrões do Peso no jejum nos 3 grupos ao longo dos momentos de avaliação

O gráfico 4 sugere que apenas o grupo cirúrgico apresentou redução no valor médio de peso 3 meses após a intervenção.



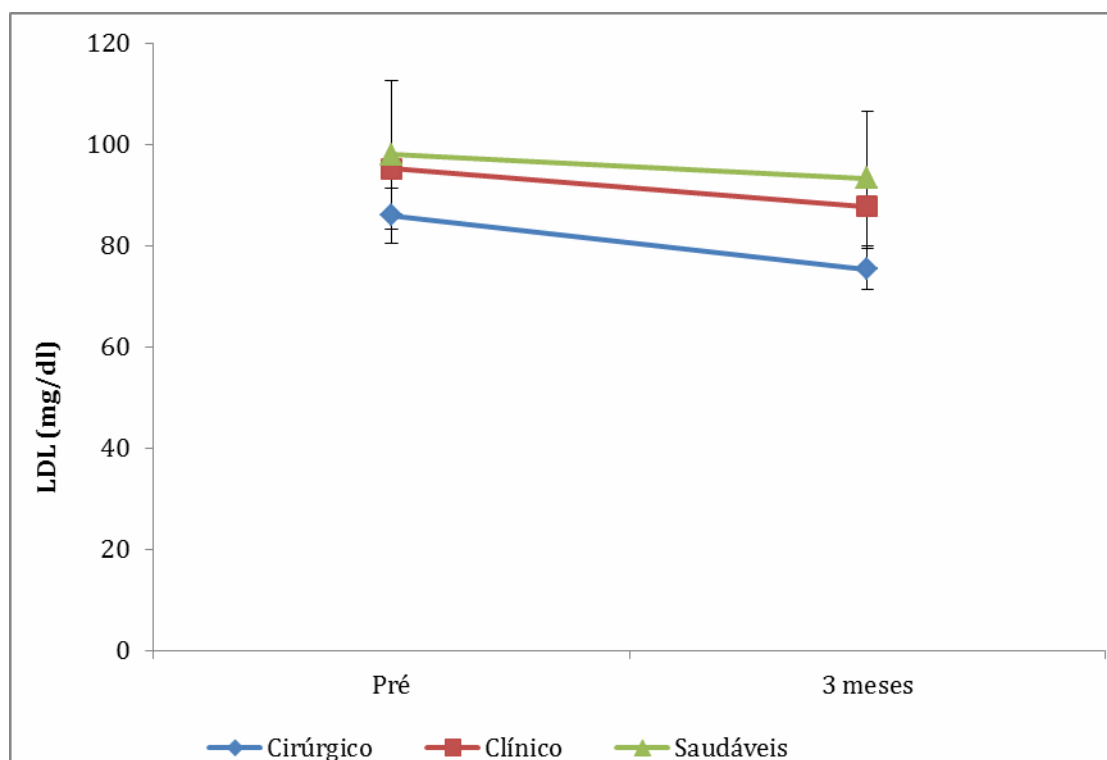
**Gráfico 5 -** Valores médios e respectivos erros padrões do IMC no jejum nos três grupos ao longo dos momentos de avaliação

O gráfico 5 sugere que apenas o grupo cirúrgico apresentou redução nos valores médios de IMC três meses após a intervenção.



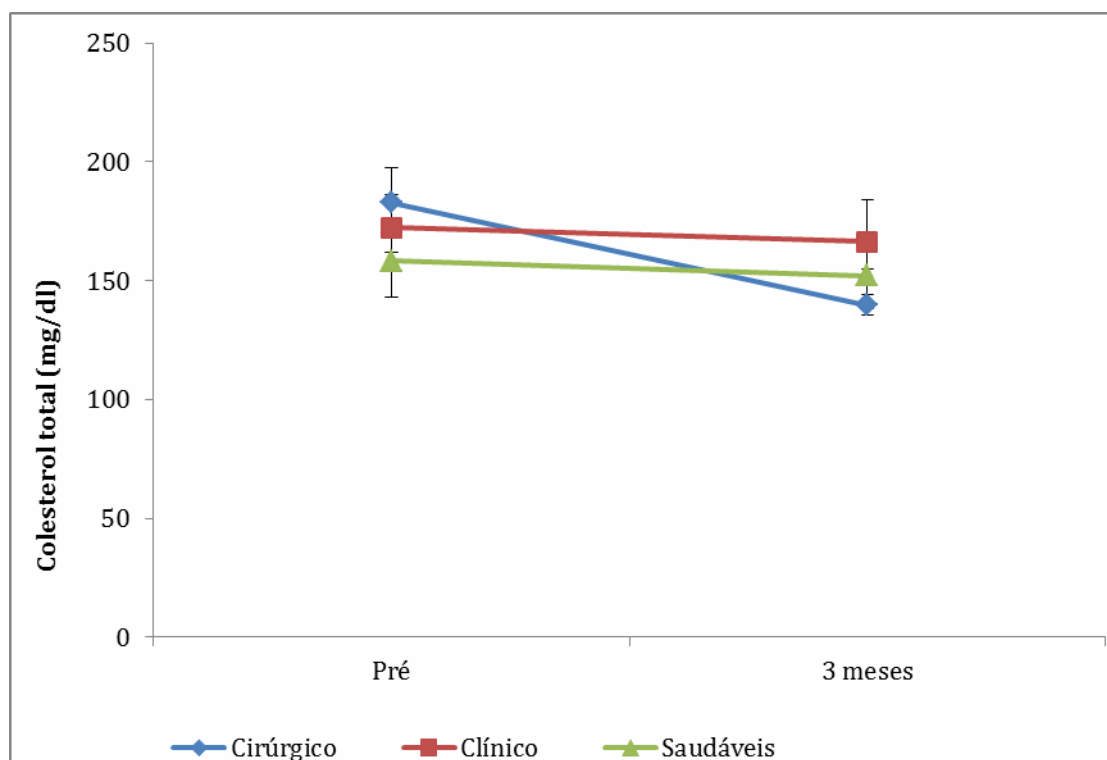
**Gráfico 6 -** Valores médios e respectivos erros padrões do HDL-colesterol no jejum nos três grupos ao longo dos momentos de avaliação

O gráfico 6 sugere que apenas o grupo cirúrgico apresentou aumento nos valores médios de HDL-colesterol três meses após a intervenção.



**Gráfico 7 -** Valores médios e respectivos erros padrões do LDL-colesterol no jejum nos 3 grupos ao longo dos momentos de avaliação

O gráfico 7 sugere que todos os grupos apresentaram leve redução nos valores médios de LDL-colesterol três meses após a intervenção.



**Gráfico 8 -** Valores médios e respectivos erros padrões do Colesterol Total no jejum nos três grupos ao longo dos momentos de avaliação

O gráfico 8 sugere que apenas o grupo cirúrgico apresentou redução nos valores médios de Colesterol total três meses após a intervenção.

**Tabela 7 -** Descrição dos lípides, medidas antropométricas e laboratoriais segundo grupos e momentos de avaliação em todas as pessoas do estudo e resultado dos testes comparativos. \*\*

Variável	Momento	Cirúrgico (N = 10)	Clínico (N = 10)	Saudáveis (N = 10)	P Grupo	P Momento	P Grupo*Momento
<b>Hemoglobina Glicada</b>					<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
	Pré	9,26 ± 2,12	8,03 ± 1,49	5,26 ± 0,27			
	3 meses	6,18 ± 0,63	7,56 ± 1,24	5,37 ± 0,41			
<b>Peso</b>					<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
	Pré	101 ± 13,6	89,9 ± 10,9	66 ± 8,6			
	3 meses	82,4 ± 10,2	90,6 ± 9,8	67,1 ± 7,3			
<b>IMC</b>					<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
	Pré	33,4 ± 2,6	30,3 ± 2,1	21,5 ± 1,8			
	3 meses	27,4 ± 2,8	30,6 ± 2	21,8 ± 1,3			
<b>HDL</b>					0,146	0,195	<b>&lt;0,001</b>
	Pré	33,1 ± 7,7	40,7 ± 10,3	45 ± 8,6			
	3 meses	38,4 ± 10,6	39,3 ± 9,2	43,6 ± 12,4			
<b>LDL</b>					0,560	<b>0,040</b>	0,809
	Pré	85,9 ± 17,1	95,2 ± 32,7	97,9 ± 46,2			
	3 meses	75,3 ± 12,7	87,7 ± 37,1	93,2 ± 41,8			
<b>CT</b>					0,751	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,004</b>
	Pré	182,9 ± 45,5	172,2 ± 45	158,4 ± 48,5			
	3 meses	139,8 ± 13	166,4 ± 54,9	152,1 ± 44,7			

Dados expressos em média ± dp; EEG com distribuição marginal normal e função de ligação identidade  
 Legenda: IMC – índice de massa corporal, HDL – HDL-colesterol, LDL- LDL- colesterol, CT – Colesterol total.

A Tabela 7 mostra que apenas o LDL apresentou um comportamento estatisticamente semelhante entre os grupos, ao longo dos momentos de avaliação, sendo que diminuiu após três meses, independente do grupo ( $p = 0,040$ ). Já os demais parâmetros apresentaram comportamento médio estatisticamente diferente dos grupos ao longo dos momentos de avaliação ( $p < 0,05$ ).

A Tabela 8 mostra que a Hb glicada foi em média menor nos saudáveis que nos demais grupos no pré-tratamento ( $p < 0,05$ ). Após três meses, apenas o grupo cirúrgico apresentou redução nos valores de Hb glicada ( $p < 0,001$ ), enquanto o grupo clínico se manteve significativamente superior ao grupo dos indivíduos saudáveis ( $p = 0,001$ ). O peso médio do grupo saudáveis foi em média estatisticamente menor que nos demais grupos em ambos os momentos ( $p < 0,05$ ) e apenas o grupo cirúrgico reduziu o peso após três meses ( $p < 0,001$ ). O IMC apresentou comportamento semelhante ao peso, porém no pré-tratamento o grupo cirúrgico apresentou em média IMC maior que o grupo clínico ( $p = 0,025$ ) e após três meses essa diferença se inverteu ( $p = 0,014$ ). O HDL-colesterol aumentou apenas no grupo cirúrgico após 3 meses ( $p < 0,001$ ) e o CT diminuiu após três meses ( $p < 0,001$ ), já o LDL diminuiu após três meses independente do grupo ( $p = 0,040$ ).

**Tabela 8 -** Resultado das comparações múltiplas dos hormônios, lípides e medidas antropométricas entre grupos e momentos conforme análise comparativa

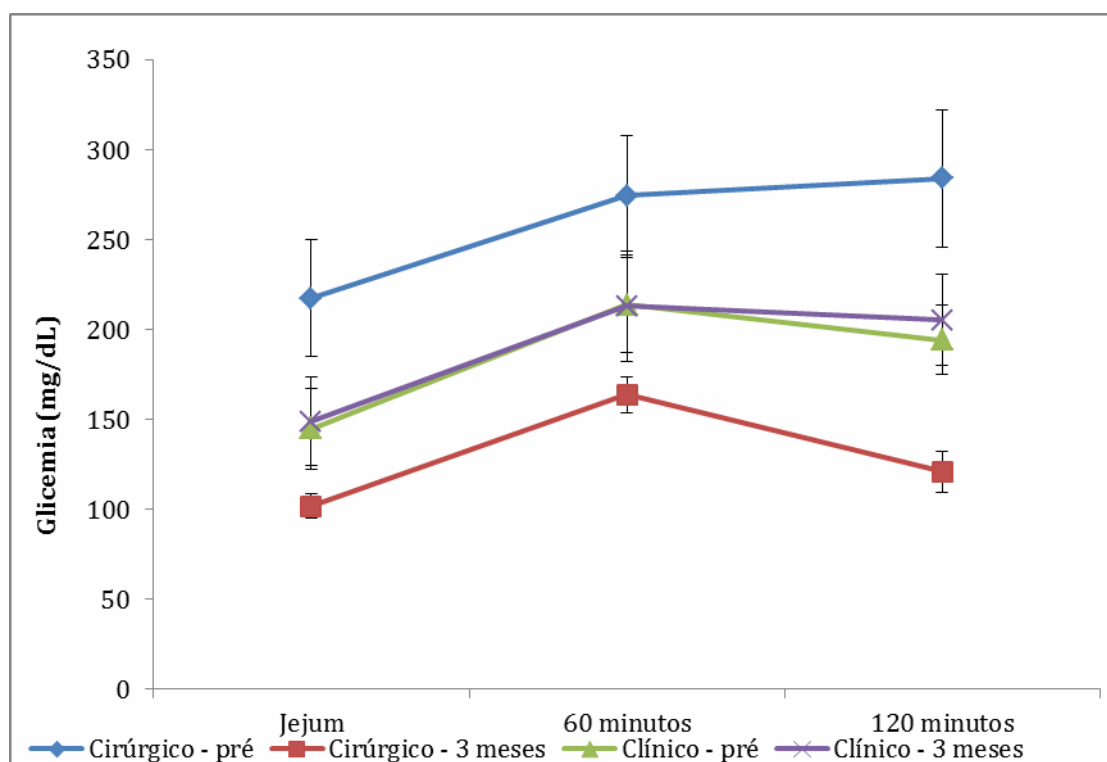
Variável	Grupo/ Momento	Comparação	Diferença média	Erro padrão	gl	p	IC (95%)		
							Inferior	Superior	
Hemoglobina Glicada	Cirúrgico	Pré - 3 meses	3,08	0,42	1	<0,001	1,83	4,33	
	Clínico	Pré - 3 meses	0,47	0,42	1	>0,999	-0,78	1,72	
	Saudáveis	Pré - 3 meses	-0,11	0,42	1	>0,999	-1,36	1,14	
	Pré	Cirúrgico - Clínico		1,23	0,54	1	0,356	-0,37	2,83
		Cirúrgico - Saudáveis		4,00	0,54	1	<0,001	2,40	5,60
		Clínico - Saudáveis		2,77	0,54	1	<0,001	1,17	4,37
	3 meses	Cirúrgico - Clínico		-1,38	0,54	1	0,168	-2,98	0,22
		Cirúrgico - Saudáveis		0,81	0,54	1	>0,999	-0,79	2,41
		Clínico - Saudáveis		2,19	0,54	1	0,001	0,59	3,79
Peso	Cirúrgico	Pré - 3 meses	18,63	1,31	1	<0,001	14,79	22,47	
	Clínico	Pré - 3 meses	-0,61	1,31	1	>0,999	-4,45	3,24	
	Saudáveis	Pré - 3 meses	-1,04	1,31	1	>0,999	-4,88	2,80	
	Pré	Cirúrgico - Clínico		11,05	4,59	1	0,243	-2,44	24,53
		Cirúrgico - Saudáveis		34,97	4,59	1	<0,001	21,49	48,45
		Clínico - Saudáveis		23,93	4,59	1	<0,001	10,44	37,41
	3 meses	Cirúrgico - Clínico		-8,19	4,59	1	>0,999	-21,67	5,29
		Cirúrgico - Saudáveis		15,30	4,59	1	0,013	1,82	28,78
		Clínico - Saudáveis		23,49	4,59	1	<0,001	10,01	36,97
IMC	Cirúrgico	Pré - 3 meses	5,98	0,35	1	<0,001	4,96	7,00	
	Clínico	Pré - 3 meses	-0,29	0,35	1	>0,999	-1,31	0,73	
	Saudáveis	Pré - 3 meses	-0,34	0,35	1	>0,999	-1,36	0,68	
	Pré	Cirúrgico - Clínico		3,05	0,97	1	0,025	0,20	5,90
		Cirúrgico - Saudáveis		11,85	0,97	1	<0,001	9,00	14,70
		Clínico - Saudáveis		8,80	0,97	1	<0,001	5,95	11,65
	3 meses	Cirúrgico - Clínico		-3,22	0,97	1	0,014	-6,07	-0,37
		Cirúrgico - Saudáveis		5,54	0,97	1	<0,001	2,69	8,39
		Clínico - Saudáveis		8,76	0,97	1	<0,001	5,90	11,61
HDL	Cirúrgico	Pré - 3 meses	-5,30	1,11	1	<0,001	-8,57	-2,03	
	Clínico	Pré - 3 meses	1,40	1,11	1	>0,999	-1,87	4,67	
	Saudáveis	Pré - 3 meses	1,40	1,11	1	>0,999	-1,87	4,67	
	Pré	Cirúrgico - Clínico		-7,60	4,43	1	>0,999	-20,61	5,41
		Cirúrgico - Saudáveis		-11,90	4,43	1	0,109	-24,91	1,11
		Clínico - Saudáveis		-4,30	4,43	1	>0,999	-17,31	8,71
	3 meses	Cirúrgico - Clínico		-0,90	4,43	1	>0,999	-13,91	12,11
		Cirúrgico - Saudáveis		-5,20	4,43	1	>0,999	-18,21	7,81
		Clínico - Saudáveis		-4,30	4,43	1	>0,999	-17,31	8,71
LDL	Pré - 3 meses	7,60	3,71	1	0,040	0,34	14,86		
CT	Cirúrgico	Pré - 3 meses	43,10	9,05	1	<0,001	16,54	69,66	
	Clínico	Pré - 3 meses	5,80	9,05	1	>0,999	-20,76	32,36	
	Saudáveis	Pré - 3 meses	6,30	9,05	1	>0,999	-20,26	32,86	
	Pré	Cirúrgico - Clínico		10,70	19,68	1	>0,999	-47,07	68,47
		Cirúrgico - Saudáveis		24,50	19,68	1	>0,999	-33,27	82,27
		Clínico - Saudáveis		13,80	19,68	1	>0,999	-43,97	71,57
	3 meses	Cirúrgico - Clínico		-26,60	19,68	1	>0,999	-84,37	31,17
		Cirúrgico - Saudáveis		-12,30	19,68	1	>0,999	-70,07	45,47
		Clínico - Saudáveis		14,30	19,68	1	>0,999	-43,47	72,07

Comparações múltiplas de Bonferroni

Legenda: IMC – índice de massa corporal, HDL – HDL-colesterol, LDL- LDL- colesterol, CT – Colesterol total, gl – Grau de Liberdade, P – nível de significância estatística, IC – intervalo de confiança.

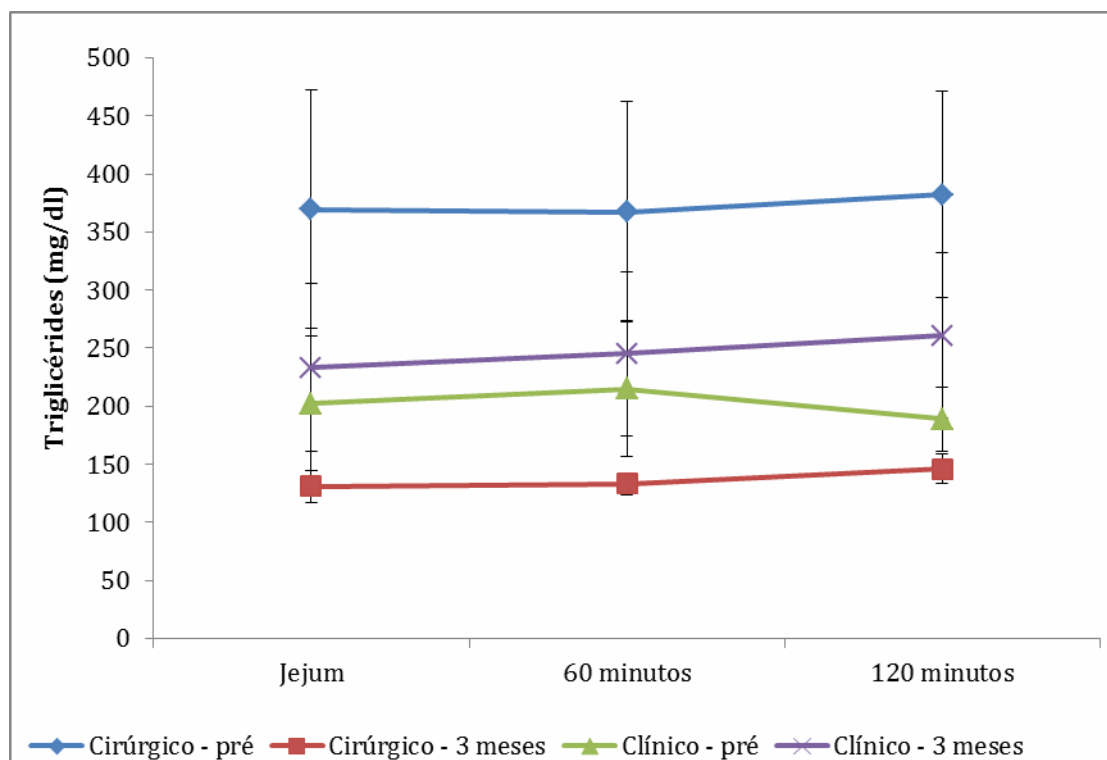


Os dados referentes ao comportamento da glicemia e dos triglicérides durante o teste de tolerância alimentar (mixed-meal test) estão descritos nos gráficos 9 e 10 abaixo.



**Gráfico 9 -** Valores médios e respectivos erros padrões da Glicemia nos grupos tratados segundo grupos e momentos ao longo dos tempos da curva

O Gráfico 9 sugere que, principalmente no grupo cirúrgico aos três meses, parece haver redução após 120 minutos na glicemia, enquanto que nos demais grupos e momentos a glicemia parece se manter de 60 para 120 minutos.



**Gráfico 10 -** Valores médios e respectivos erros padrões dos Triglicérides nos grupos tratados segundo grupos e momentos ao longo dos tempos da curva

O Gráfico 10 não sugere qualquer alteração dos triglicérides ao longo dos tempos da curva, mas o grupo cirúrgico parece reduzir os triglicérides após três meses.

**Tabela 9 -** Resultado da comparação de glicemia e triglicérides segundo grupos, momentos e tempos de avaliação

Variável	Fator	Estatística de teste (Wald)	gl	p
<b>Glicemia</b>	Grupo	0,06	1	0,810
	Momento	35,96	1	< <b>0,001</b>
	Grupo * Momento	36,13	1	< <b>0,001</b>
	Tempo	12,50	2	<b>0,002</b>
	Grupo * Tempo	0,17	2	0,919
	Momento * Tempo	1,10	2	0,576
	Grupo * Momento * Tempo	0,80	2	0,672
<b>Triglicérides</b>	Grupo	0,25	1	0,615
	Momento	12,93	1	< <b>0,001</b>
	Grupo * Momento	23,26	1	< <b>0,001</b>
	Tempo	0,12	2	0,942
	Grupo * Tempo	0,02	2	0,992
	Momento * Tempo	0,01	2	0,996
	Grupo * Momento * Tempo	0,01	2	0,996

EEG com distribuição marginal normal e função de ligação identidade

Legenda: gl - Grau de Liberdade , P – nível de significância estatística.

**Tabela 10 -** Resultado das comparações da glicemia entre grupos, momentos e tempos da curva conforme resultado da análise comparativa

Grupo/ Momento	Comparação	Diferença média	Erro padrão	gl	p	IC (95%)	
						Inferior	Superior
Cirúrgico	Pré - 3 meses	129,80	15,19	1	< <b>0,001</b>	89,74	169,86
Clínico	Pré - 3 meses	-0,15	15,39	1	>0,999	-40,75	40,44
Pré 3 meses	Cirúrgico - Clínico	69,72	22,55	1	<b>0,012</b>	10,22	129,23
	Cirúrgico - Clínico	-60,23	22,42	1	<b>0,043</b>	-119,38	-1,09
	Jejum - 60 minutos	-63,08	18,15	1	<b>0,002</b>	-106,51	-19,64
Ambos os grupos	Jejum - 120 minutos	-51,28	20,58	1	<b>0,038</b>	-100,56	-2,01
	60 minutos - 120 minutos	11,79	18,24	1	>0,999	-31,88	55,46

Comparações múltiplas de Bonferroni

Legenda: gl - Grau de Liberdade , P – nível de significância estatística, IC – intervalo de confiança.

A Tabela 10 mostra que a glicemia diminuiu estatisticamente apenas no grupo cirúrgico após três meses ( $p < 0,001$ ), no momento pré o grupo cirúrgico apresentou maior glicemia ( $p = 0,012$ ) e após três meses apresentou menor glicemia que o grupo clínico ( $p = 0,043$ ) e para ambos os grupos a glicemia aumentou do jejum para 60 e 120 minutos ( $p = 0,002$  e  $p = 0,038$  respectivamente).

**Tabela 11 -** Resultado das comparações dos triglicérides entre grupos e momentos de avaliação conforme resultado da análise comparativa

Grupo/ Momento	Comparação	Diferença média	Erro padrão	gl	P	IC (95%)	
						Inferior	Superior
Cirúrgico	Pré - 3 meses	236,47	39,46	1	<b>&lt;0,001</b>	132,36	340,57
Clínico	Pré - 3 meses	-34,45	39,98	1	>0,999	-139,93	71,02
Pré	Cirúrgico - Clínico	160,99	58,17	1	<b>0,034</b>	7,53	314,44
3 meses	Cirúrgico - Clínico	-109,93	57,81	1	0,343	-262,45	42,59

Comparações múltiplas de Bonferroni

Legenda: gl - Grau de Liberdade, P – nível de significância estatística, IC – intervalo de confiança.

Pela Tabela 11, tem-se que os triglicérides diminuíram estatisticamente do pré para três meses de tratamento apenas no grupo cirúrgico ( $p < 0,001$ ), sendo que no momento pré os triglicérides do grupo cirúrgico foram estatisticamente maiores do que no grupo clínico ( $p = 0,034$ ).

**Tabela 12 -** Descrição das áreas sob a curva das medidas de glicemia e triglicérides que foram acompanhadas nos pacientes que fizeram tratamento e resultado dos testes comparativos

Variável	Momento	Cirúrgico	Clínico	P Grupo	P Momento	P Grupo*Momento
		(N = 10)	(N = 10)			
<b>AUC Glicemia</b>				0,639	<b>0,012</b>	<b>0,002</b>
	Pré	31530 ± 12945,4	21223,3 ± 5959,5*			
	3 meses	16521 ± 3502,8	23427 ± 10329,5			
<b>AUC Triglicérides</b>				0,522	0,149	<b>0,007</b>
	Pré	44598 ± 36210,7	19800 ± 9145,7*			
	3 meses	16284 ± 4151	29547 ± 27070,5			

Dados expressos em média ± dp; \* Nem todos os pacientes completaram a curva; EEG com distribuição marginal normal e função de ligação identidade

A Tabela 12 mostra que as áreas sob a curva da glicemia e dos triglicérides apresentaram comportamento diferente entre os grupos tratados ao longo dos momentos de avaliação ( $p = 0,002$  e  $p = 0,007$  respectivamente).

**Tabela 13 -** Resultado das comparações múltiplas das áreas sob a curva entre grupos e momentos de avaliação conforme resultado da análise comparativa

Variável	Comparação	Diferença média	Erro padrão	gl	P	IC (95%)	
						Inferior	Superior
AUC Glicemia	Cirúrgico (pré) - Cirúrgico (3 meses)	15009	3682	1	< <b>0,001</b>	5295	24723
	Cirúrgico (pré) - Clínico (pré)	9846	4154	1	0,107	-1113	20805
	Cirúrgico (pré) - Clínico (3 meses)	8103	4046	1	0,271	-2572	18778
	Cirúrgico (3 meses) - Clínico (pré)	-5163	4154	1	>0,999	-16122	5796
	Cirúrgico (3 meses) - Clínico (3 meses)	-6906	4046	1	0,527	-17581	3769
	Clínico (pré) - Clínico (3 meses)	-1743	3800	1	>0,999	-11768	8282
AUC Triglicérides	Cirúrgico (pré) - Cirúrgico (3 meses)	28314	9464	1	<b>0,017</b>	3345	53283
	Cirúrgico (pré) - Clínico (pré)	23717	10760	1	0,165	-4672	52106
	Cirúrgico (pré) - Clínico (3 meses)	15051	10483	1	0,906	-12606	42708
	Cirúrgico (3 meses) - Clínico (pré)	-4597	10760	1	>0,999	-32986	23792
	Cirúrgico (3 meses) - Clínico (3 meses)	-13263	10483	1	>0,999	-40920	14394
	Clínico (pré) - Clínico (3 meses)	-8666	9771	1	>0,999	-34444	17111

Comparações múltiplas de Bonferroni

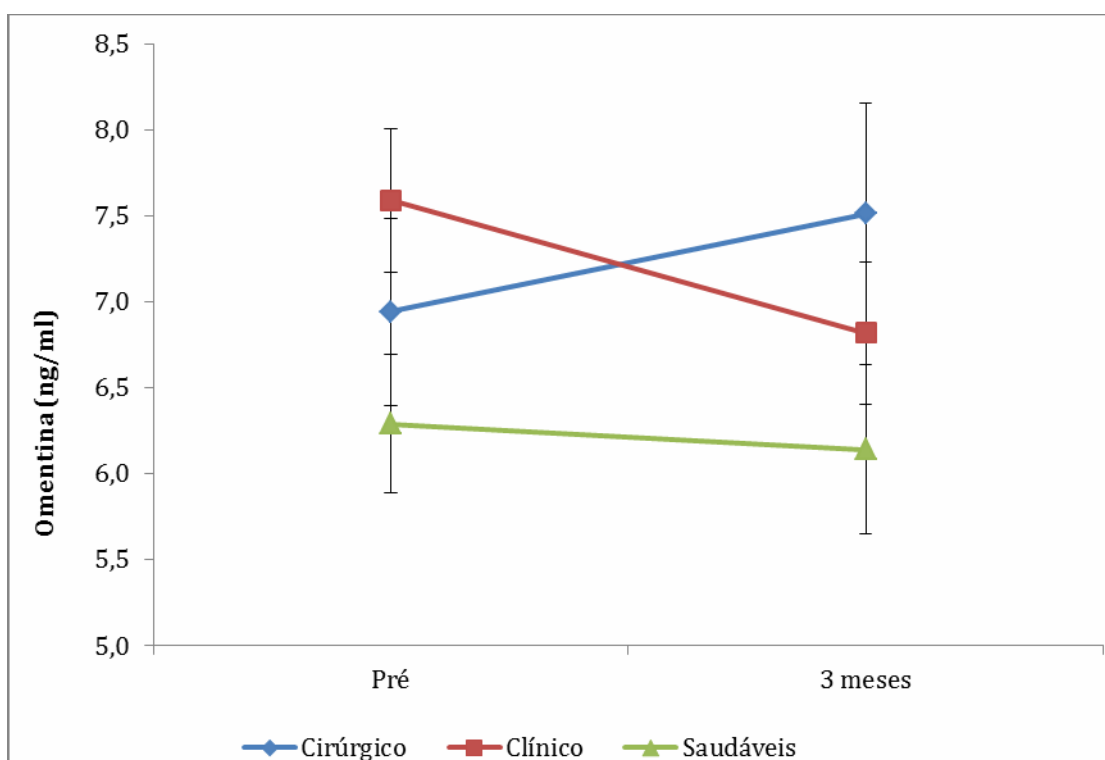
Legenda: gl - Grau de Liberdade, P – nível de significância estatística, IC – intervalo de confiança

Pela Tabela 13, tem-se que as áreas sob as curvas da glicemia e dos triglicérides diminuíram apenas no grupo que fez tratamento cirúrgico ( $p < 0,001$  e  $p = 0,017$  respectivamente).

As variáveis que potencialmente poderão representar o elo entre obesidade-aterosclerose e a resposta à intervenção pela cirurgia bariátrica serão, para efeito didático aqui chamada de ATERO-bariátricas.

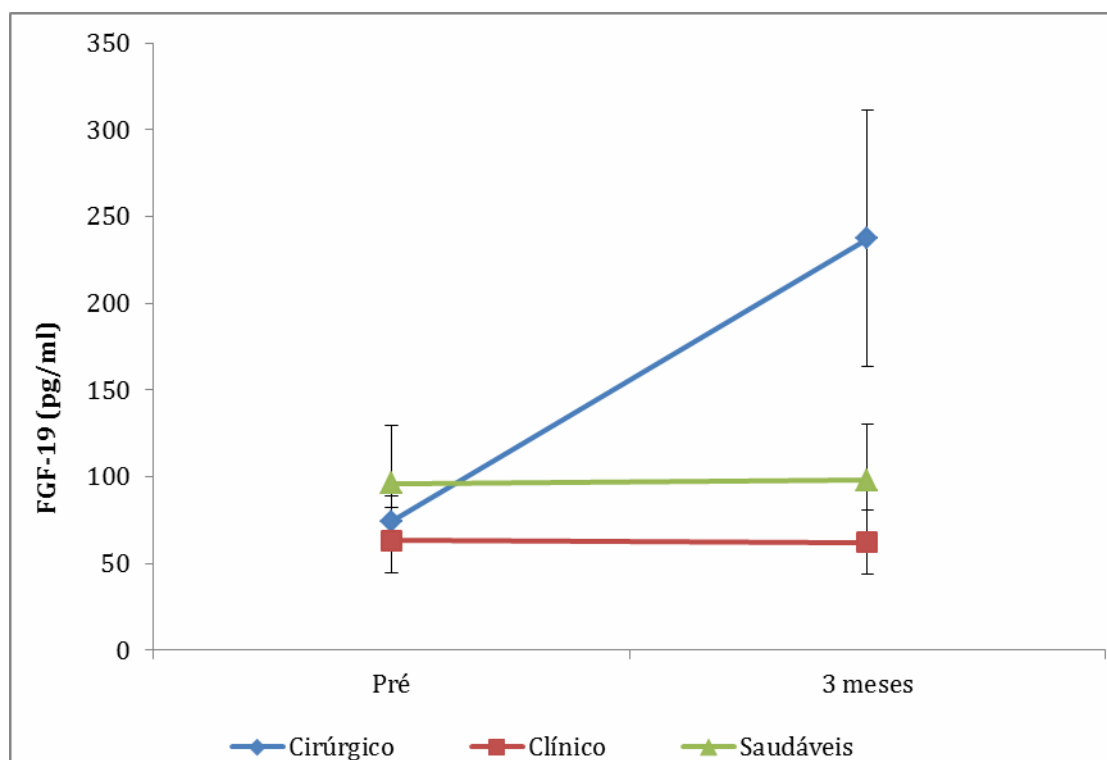
#### 4.8 Resultados - variáveis atero-bariátricas

As variáveis de interesse deste estudo foram aquelas que não diziam respeito à evolução clínica propriamente dita dos pacientes mas sim aos possíveis mecanismos pelo qual a cirurgia tem influência sobre a aterogênese. Estas variáveis eram compostas por hormônios incretínicos, avaliados no jejum e após o teste de tolerância alimentar descrito acima e diferentes adipocinas, avaliadas apenas no jejum nos momentos antes e três meses após a intervenção. Os valores obtidos e sua evolução estão descritos nos gráficos abaixo.



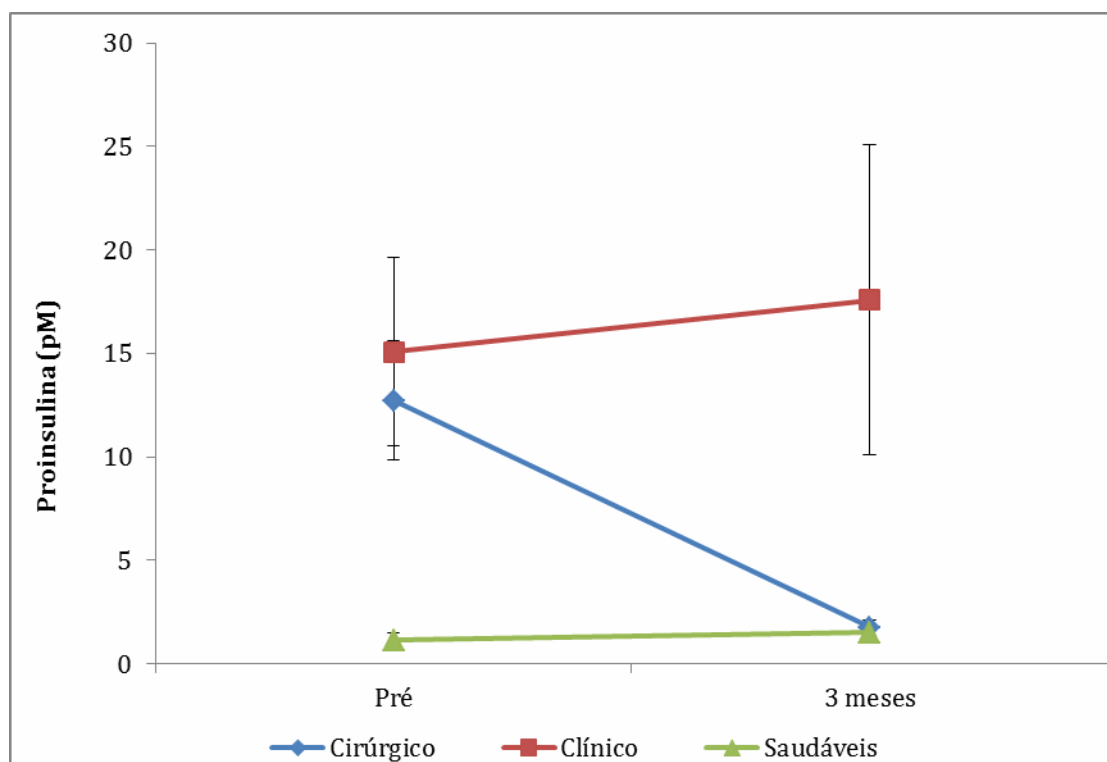
**Gráfico 11** - Valores médios e respectivos erros padrões da Omentina no jejum nos três grupos ao longo dos momentos de avaliação

O gráfico 11 sugere que o grupo cirúrgico apresentou aumento nos valores de omentina três meses após a intervenção, e o grupo clínico apresentou redução nestes valores.



**Gráfico 12** - Valores médios e respectivos erros padrões do FGF-19 no jejum nos 3 grupos ao longo dos momentos de avaliação

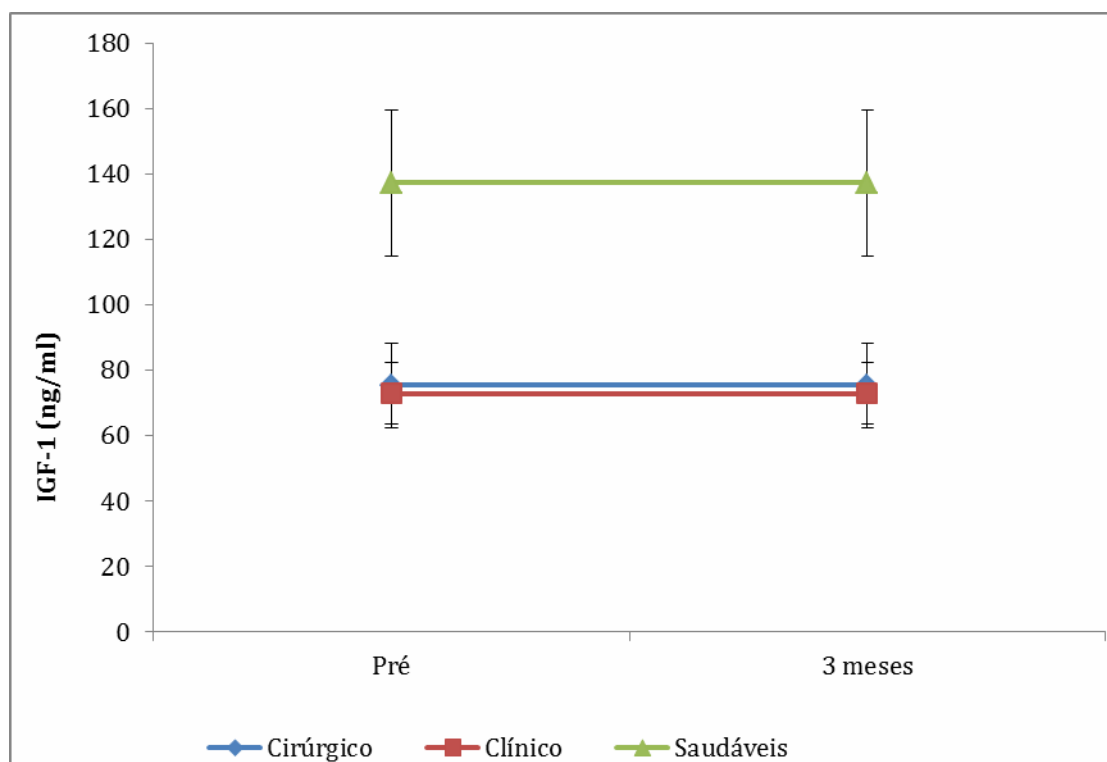
O gráfico 12 sugere que apenas o grupo cirúrgico apresentou aumento nos valores de FGF-19 após a intervenção.



**Gráfico 13** - Valores médios e respectivos erros padrões do Pró-insulina no jejum nos três grupos ao longo dos momentos de avaliação

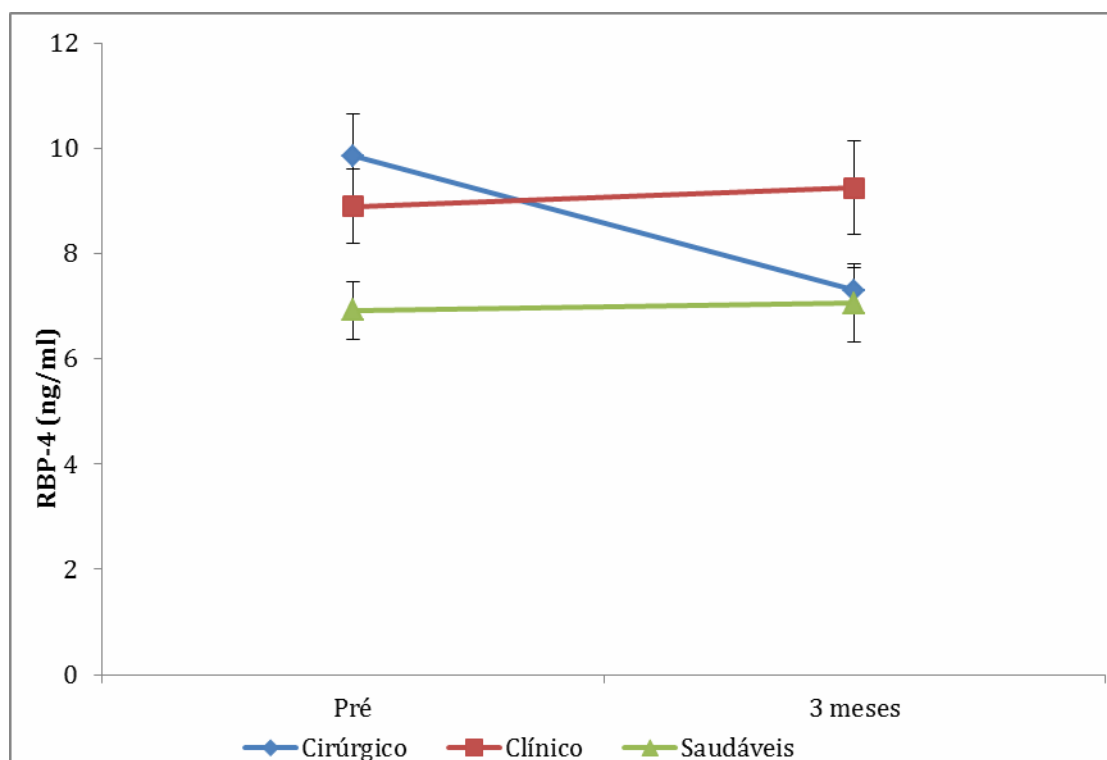
O gráfico 13 sugere que apenas o grupo cirúrgico apresentou redução nos valores médios de pró-insulina três meses após a intervenção.





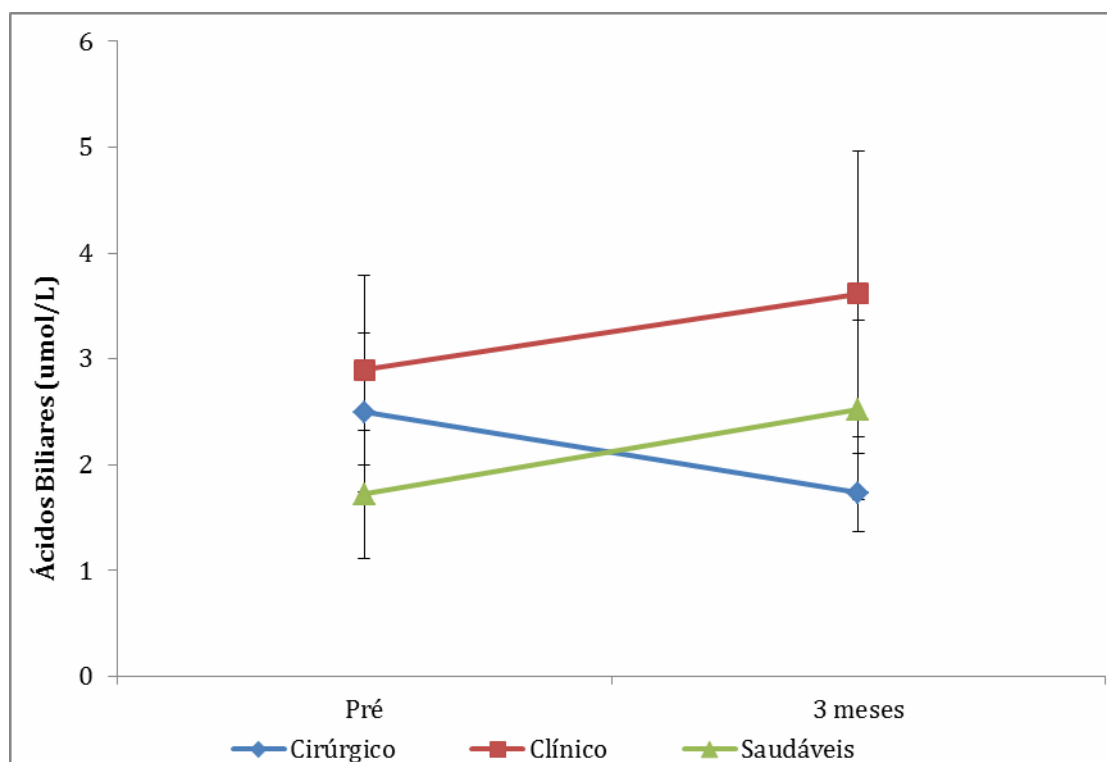
**Gráfico 14 -** Valores médios e respectivos erros padrões do IGF-1 no jejum nos 3 grupos ao longo dos momentos de avaliação

O gráfico 14 sugere que nenhum grupo apresentou alteração nos valores médios de IGF-1 três meses após a intervenção.



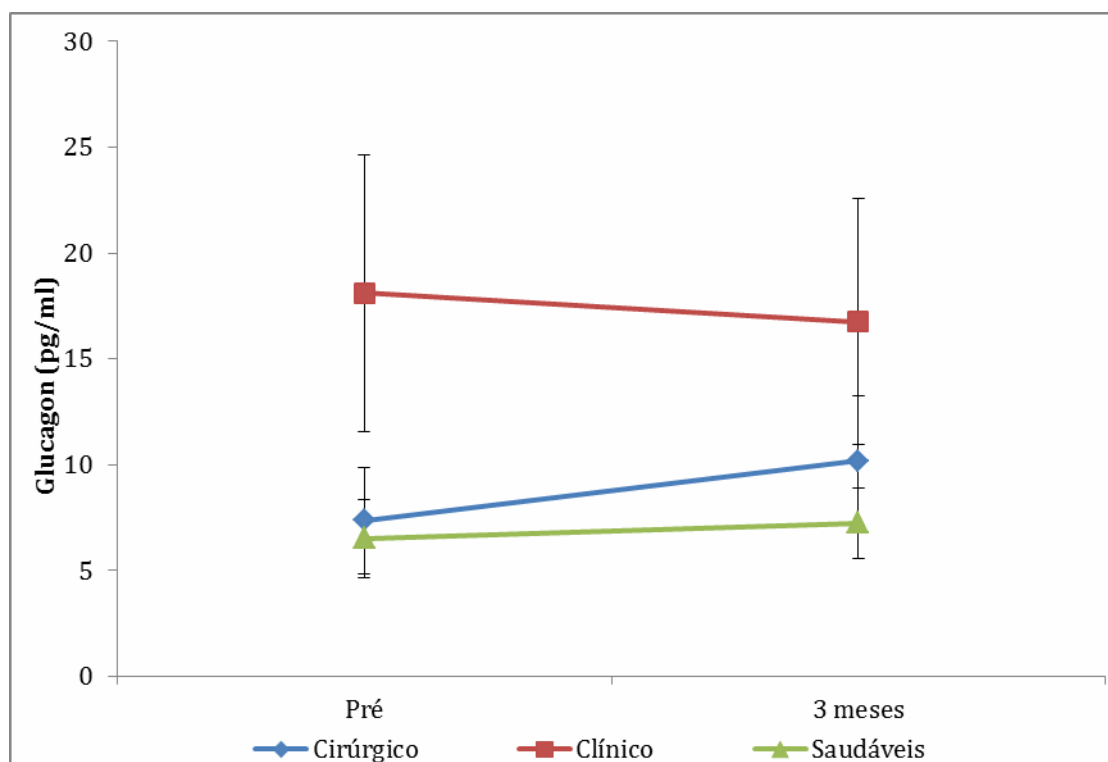
**Gráfico 15** - Valores médios e respectivos erros padrões do RBP-4 no jejum nos três grupos ao longo dos momentos de avaliação

O gráfico 15 sugere que apenas o grupo cirúrgico apresentou redução nos valores médios de RBP-4 três meses após a intervenção.



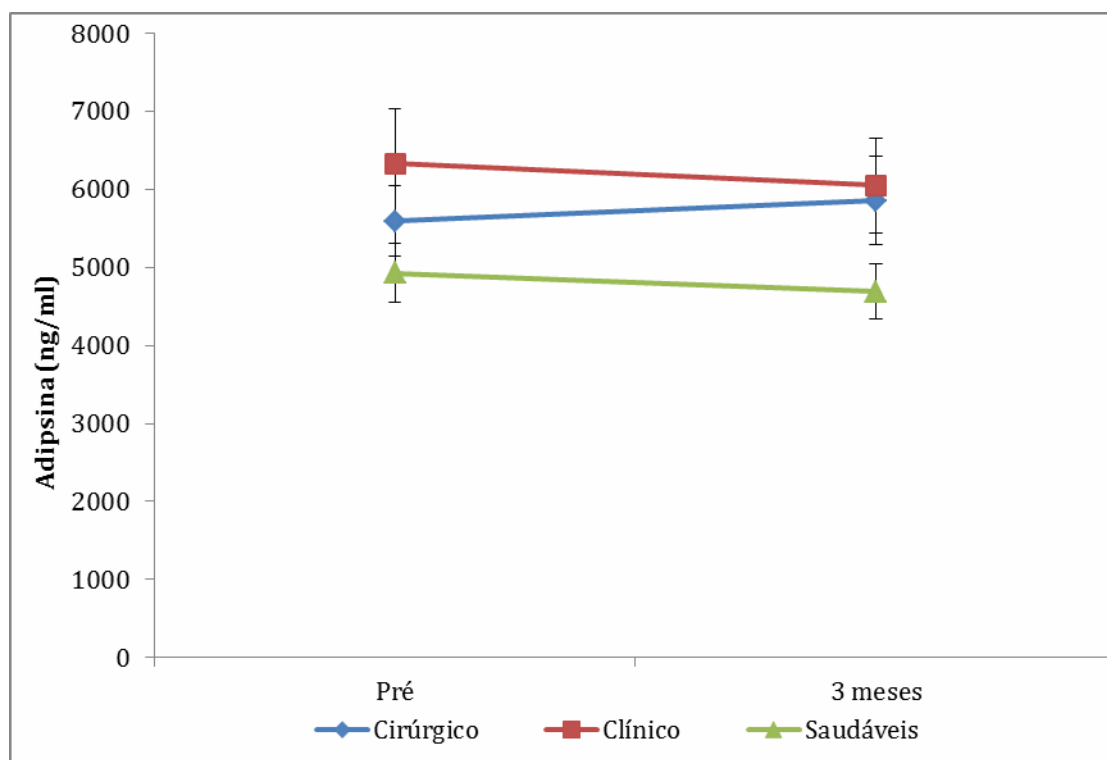
**Gráfico 16** - Valores médios e respectivos erros padrões do Ácidos Biliares no jejum nos três grupos ao longo dos momentos de avaliação

O Gráfico 16 sugere que o grupo cirúrgico apresentou aumento nos valores de ácidos biliares após a intervenção, enquanto os outros grupos apresentaram redução.



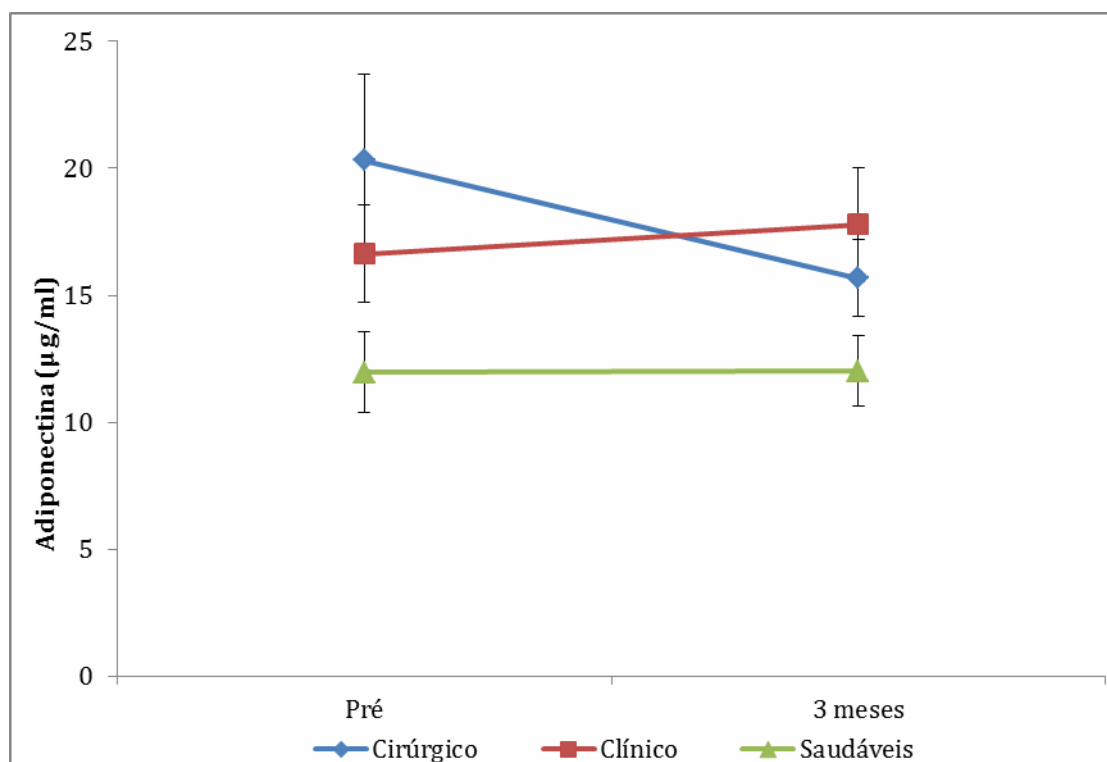
**Gráfico 17** - Valores médios e respectivos erros padrões do Glucagon no jejum nos três grupos ao longo dos momentos de avaliação

O Gráfico 17 sugere que apenas o grupo cirúrgico apresentou aumento nos valores de glucagon após a intervenção.



**Gráfico 18** - Valores médios e respectivos erros padrões do Adipsina nos três grupos ao longo dos momentos de avaliação

O gráfico 18 sugere que os valores de adipsina permaneceram estáveis após a intervenção em todos os grupos.



**Gráfico 19** - Valores médios e respectivos erros padrões do Adiponectina no jejum nos 3 grupos ao longo dos momentos de avaliação

O Gráfico 19 sugere que o grupo cirúrgico apresentou redução nos valores de adiponectina após a intervenção.

As tabelas abaixo apresentam os valores daquelas adipocinas que demonstraram diferenças significativas nas avaliações ajustadas para os valores de IMC, glicemia e triglicérides, que foram significativamente diferentes no início do estudo.

**Tabela 14 -** Descrição dos parâmetros de interesse segundo grupos e momentos de avaliação e resultado dos testes não ajustados e ajustados

Variável	Momento	Cirúrgico (N = 10)	Clínico (N = 10)	Saudáveis (N = 10)	P Grupo	P Momento	P Grupo*Momento
<b>Pró-insulina</b>					<b>0,013</b>	<b>0,023</b>	<b>&lt;0,001</b>
#					<b>0,036</b>	<b>0,004</b>	<b>&lt;0,001</b>
	Pré	12,72 ± 9,11	15,09 ± 14,45	1,16 ± 1,01			
	3 meses	1,76 ± 1,14	17,59 ± 23,62	1,52 ± 0,98			
<b>IGF-1</b>					<b>&lt;0,001</b>	0,453	0,940
#					0,121	0,470	0,944
	Pré	75,4 ± 40,8	72,9 ± 29,7	137,2 ± 70,1			
	3 meses	67,7 ± 24,2	66,3 ± 31,6	135,3 ± 62			
<b>RBP-4</b>					0,060	<b>0,027</b>	<b>&lt;0,001</b>
#					<b>0,045</b>	<b>0,025</b>	<b>&lt;0,001</b>
	Pré	9,85 ± 2,53	8,9 ± 2,2	6,92 ± 1,74			
	3 meses	7,3 ± 1,35	9,25 ± 2,83	7,06 ± 2,38			
<b>Hemoglobina Glicada</b>					<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
#					<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
	Pré	9,26 ± 2,12	8,03 ± 1,49	5,26 ± 0,27			
	3 meses	6,18 ± 0,63	7,56 ± 1,24	5,37 ± 0,41			
<b>Ácidos Biliares</b>					0,362	0,695	0,537
#					0,374	0,702	0,552
	Pré	2,5 ± 2,4	2,9 ± 2,8	1,7 ± 1,9			
	3 meses	1,7 ± 1,2	3,6 ± 4,3	2,5 ± 2,7			
<b>Glucagon</b>					0,145	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
#					0,226	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
	Pré	7,4 ± 7,9	18,1 ± 20,7	6,5 ± 5,8			
	3 meses	10,2 ± 9,7	16,8 ± 18,4	7,2 ± 5,2			
<b>Adiponectina</b>					<b>0,030</b>	0,373	0,198
#					0,446	0,390	0,214
	Pré	20,3 ± 10,7	16,6 ± 6,1	12 ± 5			
	3 meses	15,7 ± 4,8	17,8 ± 7,1	12 ± 4,2			
<b>Omentina</b>					0,233	0,532	<b>0,011</b>
#					0,556	0,477	<b>0,003</b>
	Pré	6,9 ± 1,7	7,6 ± 1,3	6,3 ± 1,2			
	3 meses	7,5 ± 2	6,8 ± 1,3	6,1 ± 1,5			
<b>FGF-19</b>					0,140	<b>0,006</b>	<b>0,001</b>
#					0,276	<b>0,007</b>	<b>0,001</b>
	Pré	74,1 ± 45,8	63,3 ± 59,6	96,1 ± 106,9			
	3 meses	237,3 ± 234	62,1 ± 58,5	98 ± 102,1			

Dados expressos em média ± dp; EEG com distribuição marginal normal e função de ligação identidade; # Resultados do testes ajustados para IMC, Triglicérides e Glicemia no pré-tratamento  
 Legenda: IGF-1 – Insulin Growth Factor 1, RBP-4 – Retinol Binding Protein 4, FGF-19- Fibroblast Growth Factor 19, P – nível de significância estatística.

A Tabela 14 mostra que, após ajuste das variáveis basais, poucos testes sofreram alterações, sendo que desapareceram as diferenças entre os grupos para IGF-1 e adiponectina ( $p > 0,05$ ), para os demais parâmetros continuou significativa a diferença de comportamento dos grupos ao longo dos momentos avaliados ( $p_{\text{Grupo*Momento}} < 0,05$ ).

**Tabela 15 - Resultado das comparações múltiplas dos parâmetros entre grupos e momentos ajustados**

Variável	Grupo/ Momento	Comparação	Diferença média	Erro padrão	gl	P	IC (95%)	
							Inferior	Superior
Pró-insulina	Cirúrgico Clínico Saudáveis	Pré - 3 meses	10,96	1,61	1	<0,001	6,24	15,68
		Pré - 3 meses	-2,51	1,61	1	>0,999	-7,23	2,21
		Pré - 3 meses	-0,36	1,61	1	>0,999	-5,08	4,36
	Pré	Cirúrgico - Clínico	-0,14	6,72	1	>0,999	-19,87	19,58
		Cirúrgico - Saudáveis	20,20	14,19	1	>0,999	-21,45	61,85
		Clínico - Saudáveis	20,35	10,86	1	0,915	-11,53	52,22
	3 meses	Cirúrgico - Clínico	-13,61	6,72	1	0,642	-33,34	6,12
		Cirúrgico - Saudáveis	8,88	14,19	1	>0,999	-32,77	50,53
		Clínico - Saudáveis	22,50	10,86	1	0,575	-9,38	54,37
RBP-4	Cirúrgico Clínico Saudáveis	Pré - 3 meses	2,55	0,53	1	<0,001	0,99	4,12
		Pré - 3 meses	-0,35	0,53	1	>0,999	-1,91	1,21
		Pré - 3 meses	-0,14	0,53	1	>0,999	-1,70	1,42
	Pré	Cirúrgico - Clínico	1,22	1,14	1	>0,999	-2,14	4,57
		Cirúrgico - Saudáveis	5,20	2,33	1	0,390	-1,66	12,05
		Clínico - Saudáveis	3,98	1,80	1	0,405	-1,30	9,26
	3 meses	Cirúrgico - Clínico	-1,69	1,14	1	>0,999	-5,04	1,66
		Cirúrgico - Saudáveis	2,50	2,33	1	>0,999	-4,35	9,35
		Clínico - Saudáveis	4,19	1,80	1	0,298	-1,09	9,47
Hemoglobina Glicada	Cirúrgico Clínico Saudáveis	Pré - 3 meses	3,08	0,46	1	<0,001	1,73	4,43
		Pré - 3 meses	0,47	0,46	1	>0,999	-0,88	1,82
		Pré - 3 meses	-0,11	0,46	1	>0,999	-1,46	1,24
	Pré	Cirúrgico - Clínico	0,21	0,46	1	>0,999	-1,14	1,57
		Cirúrgico - Saudáveis	1,70	0,77	1	0,423	-0,57	3,97
		Clínico - Saudáveis	1,48	0,63	1	0,267	-0,35	3,32
	3 meses	Cirúrgico - Clínico	-2,40	0,46	1	<0,001	-3,75	-1,04
		Cirúrgico - Saudáveis	-1,49	0,77	1	0,799	-3,76	0,78
		Clínico - Saudáveis	0,90	0,63	1	>0,999	-0,93	2,74
Glucagon	Cirúrgico Clínico Saudáveis	Pré - 3 meses	-2,82	0,06	1	<0,001	-2,99	-2,66
		Pré - 3 meses	1,35	0,06	1	<0,001	1,19	1,52
		Pré - 3 meses	-0,72	0,06	1	<0,001	-0,89	-0,56
	Pré	Cirúrgico - Clínico	-8,95	7,10	1	>0,999	-29,80	11,90
		Cirúrgico - Saudáveis	4,92	15,17	1	>0,999	-39,60	49,44
		Clínico - Saudáveis	13,87	11,58	1	>0,999	-20,12	47,86
	3 meses	Cirúrgico - Clínico	-4,77	7,10	1	>0,999	-25,62	16,08
		Cirúrgico - Saudáveis	7,02	15,17	1	>0,999	-37,49	51,54
		Clínico - Saudáveis	11,79	11,58	1	>0,999	-22,20	45,78
Omentina	Cirúrgico Clínico Saudáveis	Pré - 3 meses	-0,57	0,28	1	0,604	-1,39	0,25
		Pré - 3 meses	0,77	0,28	1	0,084	-0,05	1,59
		Pré - 3 meses	0,97	1,40	1	>0,999	-3,13	5,07
	Pré	Cirúrgico - Clínico	-0,68	0,86	1	>0,999	-3,20	1,84
		Cirúrgico - Saudáveis	1,07	1,81	1	>0,999	-4,26	6,39
		Clínico - Saudáveis	1,75	1,40	1	>0,999	-2,35	5,84
	3 meses	Cirúrgico - Clínico	0,67	0,86	1	>0,999	-1,85	3,18
		Cirúrgico - Saudáveis	1,79	1,81	1	>0,999	-3,54	7,11
		Clínico - Saudáveis	1,12	1,40	1	>0,999	-2,98	5,22
FGF-19	Cirúrgico Clínico Saudáveis	Pré - 3 meses	-163,17	35,06	1	<0,001	-266,06	-60,28
		Pré - 3 meses	1,18	35,06	1	>0,999	-101,72	104,07
		Pré - 3 meses	-1,97	35,06	1	>0,999	-104,86	100,93
	Pré	Cirúrgico - Clínico	7,07	60,91	1	>0,999	-171,72	185,86
		Cirúrgico - Saudáveis	42,71	121,36	1	>0,999	-313,51	398,93
		Clínico - Saudáveis	35,64	94,04	1	>0,999	-240,38	311,65
	3 meses	Cirúrgico - Clínico	171,42	60,91	1	0,073	-7,37	350,21
		Cirúrgico - Saudáveis	203,91	121,36	1	>0,999	-152,31	560,13
		Clínico - Saudáveis	32,50	94,04	1	>0,999	-243,52	308,51

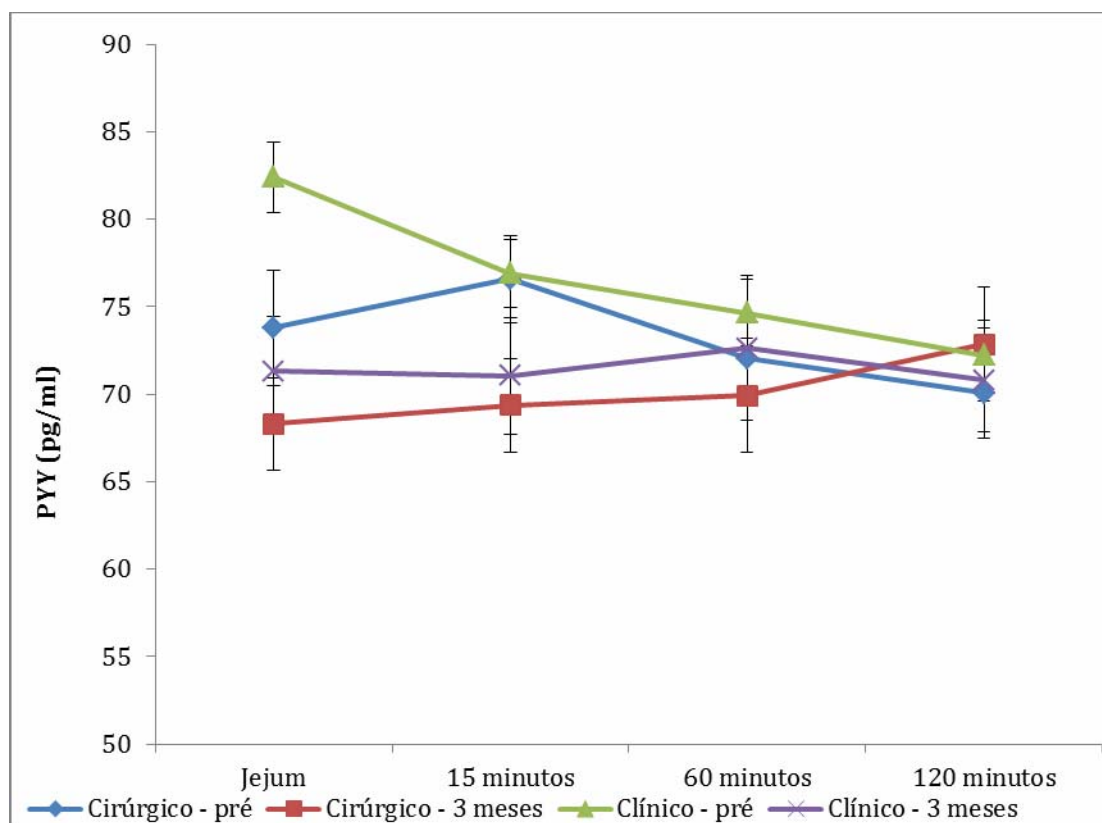
Comparações múltiplas de Bonferroni ajustadas para IMC, Triglicérides e Glicemia no pré-tratamento

Legenda: IGF-1 – Insulin Growth Factor 1, RBP-4 – Retinol Binding Protein 4, FGF-19- Fibroblast Growth Factor 19, gl - Grau de Liberdade, P – nível de significância estatística, IC – intervalo de confiança.



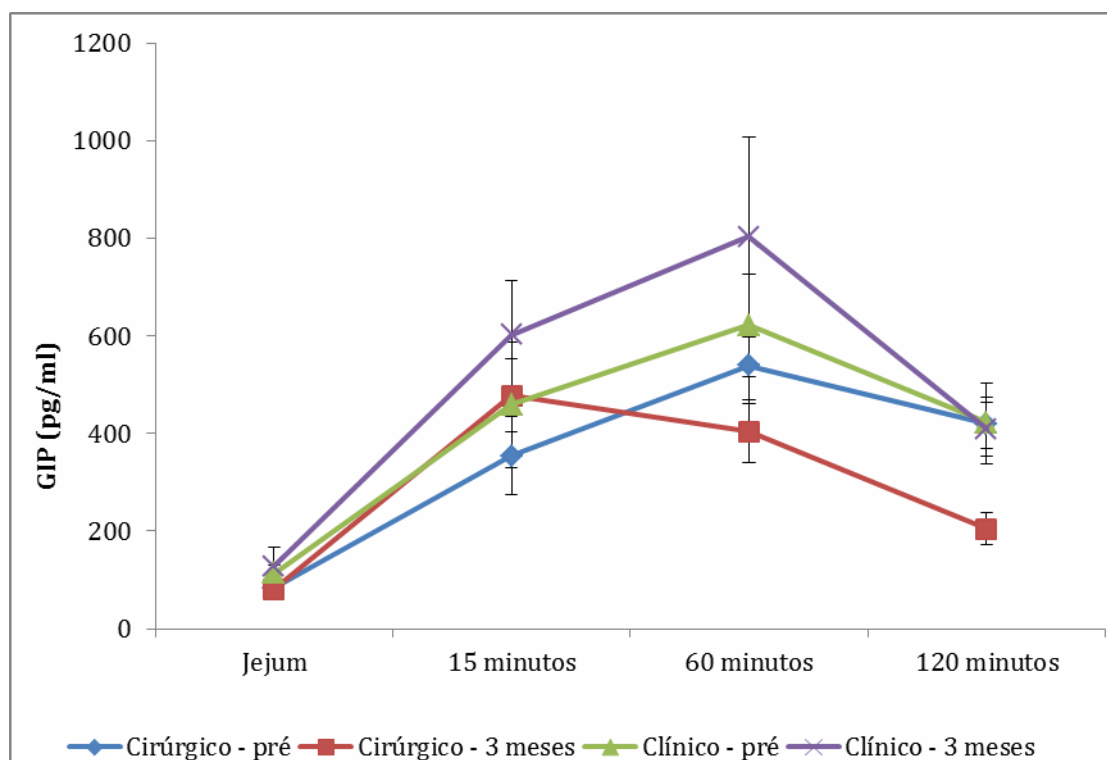
Pela Tabela 15, observa-se que após ajuste dos valores basais de IMC, glicemia e triglicérides, a pró-insulina e o RBP-4 diminuíram apenas no grupo cirúrgico ( $p < 0,001$ ). A HbA1c diminuiu do pré para três meses no grupo cirúrgico ( $p < 0,001$ ) e em três meses o grupo clínico apresentou maior valor que no grupo cirúrgico ( $p < 0,001$ ). O Glucagon apresentou aumento nos grupos cirúrgico e saudáveis, já no grupo clínico houve redução de pré para 3 meses ( $p < 0,001$ ). Para a Omentina não foi possível identificar entre qual grupo ou em que momento ocorre diferença ( $p > 0,05$ ), já o FGF-19 apresentou aumento médio do pré para três meses apenas no grupo cirúrgico ( $p < 0,001$ ).

Os hormônios incretínicos foram avaliados, além do jejum, durante o teste de tolerância alimentar descrito na metodologia. O comportamento destes hormônios nos grupos clínico e cirúrgico nos diferentes momentos após o consumo do suplemento está descrito abaixo nos gráficos 20, 21 e 22.



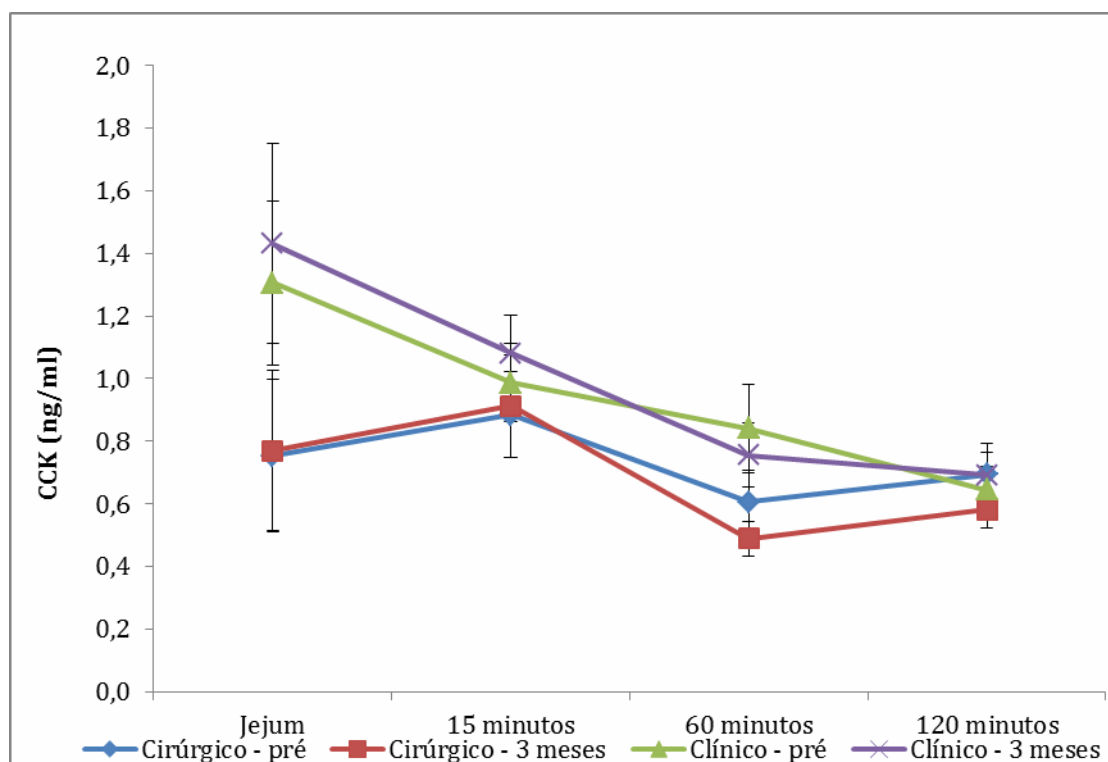
**Gráfico 20** - Valores médios e respectivos erros padrões do PYY nos grupos tratados segundo grupos e momentos ao longo dos tempos da curva

O Gráfico 20 parece mostrar que no pré-tratamento, ambos os grupos apresentavam uma curva mais instável ao longo dos tempos sendo que após o tratamento parece que os valores de PYY ficaram mais estáveis.



**Gráfico 21** - Valores médios e respectivos erros padrões do GIP nos grupos tratados segundo grupos e momentos ao longo dos tempos da curva

Pelo Gráfico 21, parece que apenas o grupo cirúrgico aos três meses apresentou alteração no comportamento do GIP ao longo dos tempos da curva.



**Gráfico 22** - Valores médios e respectivos erros padrões do CCK nos grupos tratados segundo grupos e momentos ao longo dos tempos da curva

O Gráfico 22 sugere diferenças entre os grupos apenas em jejum para ambos os momentos de avaliação.

**Tabela 16 -** Resultado da comparação dos parâmetros de interesse segundo grupos, momentos e tempos de avaliação não ajustados e ajustados

Variável	Fator	Resultado não ajustado			Resultado ajustado		
		Estatística de teste (Wald)	gl	p	Estatística de teste (Wald)	gl	p
PYY	Grupo	0,97	1	0,326	1,40	1	0,236
	Momento	25,76	1	<b>&lt;0,001</b>	6,87	1	<b>0,009</b>
	Grupo * Momento	1,71	1	0,191	0,46	1	0,499
	Tempo	1,08	3	0,782	4,82	3	0,185
	Grupo * Tempo	2,64	3	0,451	13,80	3	<b>0,003</b>
	Momento * Tempo	15,67	3	<b>0,001</b>	12,00	3	<b>0,007</b>
	Grupo * Momento * Tempo	2,30	3	0,513	6,31	3	0,097
GIP	Grupo	5,53	1	<b>0,019</b>	7,65	1	<b>0,006</b>
	Momento	0,00	1	0,962	0,09	1	0,766
	Grupo * Momento	2,84	1	0,092	2,01	1	0,156
	Tempo	61,87	3	<b>&lt;0,001</b>	87,48	3	<b>&lt;0,001</b>
	Grupo * Tempo	4,17	3	0,243	3,17	3	0,366
	Momento * Tempo	6,65	3	0,084	5,12	3	0,163
	Grupo * Momento * Tempo	1,62	3	0,654	2,51	3	0,473
CCK	Grupo	4,08	1	<b>0,044</b>	1,65	1	0,199
	Momento	0,00	1	0,978	0,00	1	0,980
	Grupo * Momento	0,22	1	0,641	0,23	1	0,634
	Tempo	23,55	3	<b>&lt;0,001</b>	23,67	3	<b>&lt;0,001</b>
	Grupo * Tempo	13,34	3	<b>0,004</b>	13,05	3	<b>0,005</b>
	Momento * Tempo	1,02	3	0,797	1,00	3	0,800
	Grupo * Momento * Tempo	0,17	3	0,982	0,17	3	0,983

EEG com distribuição marginal normal e função de ligação identidade; # Resultados do testes ajustados para IMC, Triglicérides e Glicemia no pré-tratamento

Legenda: PYY – peptídeo YY, GIP – Peptídeo Inibidor Gástrico , CCK- Colecistocinina , gl – Grau de Liberdade, P – nível de significância estatística, IC – intervalo de confiança.

A Tabela 16 mostra que apenas o PYY apresentou alteração nos resultados após ajuste dos parâmetros basais, sendo que apareceu uma diferença de comportamento dos grupos ao longo dos tempos da curva ( $p = 0,003$ ).

**Tabela 17 -** Resultados das comparações múltiplas do PYY segundo grupos, momentos e tempos de avaliação após ajuste

Grupo/Momento/ Tempo	Comparação	Diferença média	Erro padrão	gl	P	IC (95%)	
						Inferior	Superior
Pré	Jejum - 15 minutos	1,36	1,13	1	>0,999	-2,17	4,89
	Jejum - 60 minutos	4,75	1,53	1	0,055	-0,04	9,54
	Jejum - 120 minutos	6,95	1,80	1	<b>0,003</b>	1,31	12,58
	15 minutos - 60 minutos	3,39	1,13	1	0,075	-0,14	6,92
	15 minutos - 120 minutos	5,59	1,53	1	<b>0,007</b>	0,80	10,38
	60 minutos - 120 minutos	2,20	1,13	1	>0,999	-1,33	5,73
3 meses	Jejum - 15 minutos	-0,39	1,13	1	>0,999	-3,92	3,13
	Jejum - 60 minutos	-1,47	1,53	1	>0,999	-6,26	3,32
	Jejum - 120 minutos	-2,03	1,80	1	>0,999	-7,66	3,61
	15 minutos - 60 minutos	-1,08	1,13	1	>0,999	-4,61	2,45
	15 minutos - 120 minutos	-1,63	1,53	1	>0,999	-6,42	3,15
	60 minutos - 120 minutos	-0,56	1,13	1	>0,999	-4,08	2,97
Jejum	Pré - 3 meses	8,29	2,00	1	<b>0,001</b>	2,03	14,55
15 minutos	Pré - 3 meses	6,54	2,00	1	<b>0,031</b>	0,28	12,80
60 minutos	Pré - 3 meses	2,07	2,00	1	>0,999	-4,19	8,33
120 minutos	Pré - 3 meses	-0,68	2,00	1	>0,999	-6,94	5,57
Cirúrgico	Jejum - 15 minutos	-1,91	1,10	1	>0,999	-5,36	1,53
	Jejum - 60 minutos	0,06	1,45	1	>0,999	-4,47	4,60
	Jejum - 120 minutos	-0,41	1,64	1	>0,999	-5,55	4,72
	15 minutos - 60 minutos	1,98	1,10	1	>0,999	-1,47	5,42
	15 minutos - 120 minutos	1,50	1,45	1	>0,999	-3,03	6,03
	60 minutos - 120 minutos	-0,48	1,10	1	>0,999	-3,92	2,97
Clínico	Jejum - 15 minutos	2,88	1,10	1	0,253	-0,57	6,32
	Jejum - 60 minutos	3,21	1,45	1	0,753	-1,32	7,75
	Jejum - 120 minutos	5,33	1,64	1	<b>0,033</b>	0,20	10,47
	15 minutos - 60 minutos	0,33	1,10	1	>0,999	-3,11	3,78
	15 minutos - 120 minutos	2,46	1,45	1	>0,999	-2,08	6,99
	60 minutos - 120 minutos	2,12	1,10	1	>0,999	-1,32	5,57
Jejum	Cirúrgico - Clínico	-8,40	4,36	1	>0,999	-22,02	5,21
15 minutos	Cirúrgico - Clínico	-3,61	4,36	1	>0,999	-17,23	10,01
60 minutos	Cirúrgico - Clínico	-5,26	4,36	1	>0,999	-18,87	8,36
120 minutos	Cirúrgico - Clínico	-2,66	4,36	1	>0,999	-16,27	10,96

Comparações múltiplas de Bonferroni ajustadas para IMC, Triglicérides e Glicemia no pré-tratamento  
 Legenda: PYY – peptídeo YY, GIP – Peptídeo Inibidor Gástrico, CCK- Colecistocinina, gl – Grau de Liberdade, P – nível de significância estatística, IC – intervalo de confiança.

A Tabela 17 mostra que o PYY no pré diminuiu em média após 120 minutos relativamente ao valor de jejum e de 15 minutos ( $p = 0,003$  e  $p = 0,007$  respectivamente), sendo que em jejum e em 15 minutos o valor médio pré foi estatisticamente maior que o valor em 3 meses ( $p < 0,05$ ). Apenas o grupo clínico apresentou diminuição do jejum para 120 minutos no valor de PYY ( $p = 0,033$ ) após ajuste dos valores basais de IMC, glicemia e triglicérides.

**Tabela 18 -** Resultados das comparações múltiplas do GIP segundo grupos e tempos de avaliação após ajuste

Comparação	Diferença média	Erro padrão	gl	p	IC (95%)	
					Inferior	Superior
Cirúrgico - Clínico	-195,01	70,50	1	<b>0,006</b>	-333,2	-56,8
Jejum - 15 minutos	-371,59	48,44	1	<b>&lt;0,001</b>	-499,4	-243,8
Jejum - 60 minutos	-486,92	56,52	1	<b>&lt;0,001</b>	-636,0	-337,8
Jejum - 120 minutos	-260,79	53,46	1	<b>&lt;0,001</b>	-401,8	-119,8
15 minutos - 60 minutos	-115,33	50,82	1	0,139	-249,4	18,7
15 minutos - 120 minutos	110,80	54,75	1	0,258	-33,7	255,3
60 minutos - 120 minutos	226,13	51,20	1	<b>&lt;0,001</b>	91,0	361,2

Comparações múltiplas de Bonferroni ajustadas para IMC, Triglicérides e Glicemia no pré-tratamento  
 Legenda: gl – Grau de Liberdade, P – nível de significância estatística, IC – intervalo de confiança.

Pela Tabela 18, tem-se que o grupo clínico apresentou maior valor de GIP que o grupo cirúrgico ( $p = 0,006$ ) independente do momento ou tempo avaliados e houve aumento médio do jejum para os demais tempos da curva ( $p < 0,001$ ) independente do grupo ou momento e de 60 minutos para 120 minutos houve redução do GIP ( $p < 0,001$ ).

**Tabela 19 -** Resultados das comparações múltiplas do CCK segundo grupos e tempos de avaliação após ajuste

Grupo/ Tempo	Comparação	Diferença média	Erro padrão	gl	P	IC (95%)	
						Inferior	Superior
Cirúrgico	Jejum - 15 minutos	-0,14	0,12	1	>0,999	-0,51	0,23
	Jejum - 60 minutos	0,21	0,14	1	>0,999	-0,22	0,64
	Jejum - 120 minutos	0,12	0,14	1	>0,999	-0,31	0,55
	15 minutos - 60 minutos	0,35	0,12	1	0,073	-0,01	0,72
	15 minutos - 120 minutos	0,26	0,14	1	>0,999	-0,17	0,69
	60 minutos - 120 minutos	-0,09	0,12	1	>0,999	-0,45	0,27
Clínico	Jejum - 15 minutos	0,33	0,12	1	0,117	-0,03	0,70
	Jejum - 60 minutos	0,57	0,14	1	<b>0,001</b>	0,14	1,00
	Jejum - 120 minutos	0,70	0,14	1	<b>&lt;0,001</b>	0,28	1,12
	15 minutos - 60 minutos	0,24	0,12	1	>0,999	-0,13	0,60
	15 minutos - 120 minutos	0,37	0,14	1	0,209	-0,06	0,79
	60 minutos - 120 minutos	0,13	0,12	1	>0,999	-0,23	0,49
Jejum	Cirúrgico - Clínico	-0,56	0,19	1	0,109	-1,16	0,05
15 minutos	Cirúrgico - Clínico	-0,08	0,19	1	>0,999	-0,68	0,52
60 minutos	Cirúrgico - Clínico	-0,19	0,19	1	>0,999	-0,79	0,40
120 minutos	Cirúrgico - Clínico	0,03	0,19	1	>0,999	-0,57	0,62

Comparações múltiplas de Bonferroni ajustadas para IMC, Triglicérides e Glicemia no pré-tratamento  
 Legenda: gl – Grau de Liberdade, P – nível de significância estatística, IC – intervalo de confiança.

A Tabela 19 mostra que apenas o grupo clínico apresentou diminuição do CCK do jejum para 60 e 120 minutos ( $p = 0,001$  e  $p < 0,001$  respectivamente).



**Tabela 20 -** Descrição das áreas sob a curva das medidas de hormônios incretínicos que foram acompanhadas nos pacientes que fizeram tratamento e resultado dos testes comparativos

Variável	Momento	Cirúrgico	Clínico	P Grupo	P Momento	P Grupo*Momento
		(N = 10)	(N = 10)			
AUC PYY				0,616	<b>0,047</b>	0,725
	Pré	8733,8 ± 922,3	9011,1 ± 668,8			
	3 meses	8449 ± 1115,7	8603,3 ± 1331,3			
AUC GIP				<b>0,044</b>	0,839	0,316
	Pré	51867,5 ± 20923,6	61559,2 ± 26750,3*			
	3 meses	42336,1 ± 18052,6	73462,2 ± 41215,4			
AUC CCK				0,181	<b>0,002</b>	<b>&lt;0,001</b>
	Pré	84,8 ± 33,2	102,8 ± 43,4*			
	3 meses	79,9 ± 31,1	103,6 ± 42,8			

Dados expressos em média ± dp; \* Nem todos os pacientes completaram a curva; EEG com distribuição marginal normal e função de ligação identidade

Legenda: PYY – peptídeo YY, GIP – Peptídeo Inibidor Gástrico, CCK- Colecistocinina, gl – Grau de Liberdade, P – nível de significância estatística, IC – intervalo de confiança.

A Tabela 20 mostra que a área sob a curva do CCK apresentou comportamento diferente entre os grupos tratados ao longo dos momentos de avaliação ( $p < 0,001$ ), já a área do PYY diminuiu do pré para três meses, independente do grupo ( $p = 0,047$ ) e no caso do GIP o comportamento foi em média maior no grupo clínico, independente do momento de avaliação ( $p = 0,044$ ).

**Tabela 21 -** Resultado das comparações múltiplas das áreas sob a curva entre grupos e momentos de avaliação conforme resultado da análise comparativa

Variável	Comparação	Diferença média	Erro padrão	gl	P	IC (95%)	
						Inferior	Superior
AUC PYY	Pré - 3 meses	346	175	1	<b>0,047</b>	4	689
AUC GIP	Cirúrgico Clínico	-23204	11528	1	<b>0,044</b>	-45799	-609
AUC CCK	Cirúrgico (pré) - Cirúrgico (3 meses)	8,84	1,86	1	<b>&lt;0,001</b>	3,94	13,74
	Cirúrgico (pré) - Clínico (pré)	-18,02	17,10	1	>0,999	-63,14	27,11
	Cirúrgico (pré) - Clínico (3 meses)	-18,74	17,10	1	>0,999	-63,87	26,38
	Cirúrgico (3 meses) - Clínico (pré)	-26,86	17,11	1	0,700	-72,01	18,30
	Cirúrgico (3 meses) - Clínico (3 meses)	-27,58	17,11	1	0,642	-72,74	17,57
	Clínico (pré) - Clínico (3 meses)	-0,73	1,76	1	>0,999	-5,38	3,92

Comparações múltiplas de Bonferroni

Legenda: PYY – peptídeo YY, GIP – Peptídeo Inibidor Gástrico , CCK- Colecistocinina , gl – Grau de Liberdade , P – nível de significância estatística, IC – intervalo de confiança.

Pela Tabela 21, tem-se que a área sob a curva do CCK diminuiu em média estatisticamente apenas no grupo que fez tratamento cirúrgico ( $p < 0,001$ ).

A decorative L-shaped line consisting of a vertical line on the left and a horizontal line on the bottom, both starting from the same point and extending to the right and down respectively.

## **5 Discussão**

## 5 DISCUSSÃO

### 5.1 Variáveis clínicas

Apesar do desfecho principal deste estudo não estar relacionado, como desfecho principal, à evolução clínica dos pacientes após a cirurgia bariátrica, a análise destes parâmetros é importante e vai servir como referência para análise e correlação entre e com as variáveis relacionadas à aterogênese. Dessa forma, três meses após a intervenção, ficou claro que o grupo que foi randomizado para a cirurgia bariátrica apresentou uma evolução clínica bastante superior ao grupo que foi mantido em acompanhamento clínico otimizado. Este resultado está em acordo com diversos estudos na literatura comparando desfechos clínicos em indivíduos submetidos ou não a cirurgia bariátrica <sup>96, 97</sup>.

O peso foi um dos parâmetros cujo resultado diferiu bastante entre grupos clínico e cirúrgico. Ao contrário do observado no grupo clínico, onde não houve alteração significativa com o tratamento clínico otimizado, todos os pacientes que foram submetidos à cirurgia bariátrica apresentaram uma perda de peso importante no seguimento de três meses. A média de perda de peso neste grupo foi de 18,63±7,70 kg, valor inferior ao encontrado por Abusnana em população obesa com mesmo tempo de seguimento <sup>98</sup>. Esta disparidade está justificada já que a população deste estudo apresentava um IMC inferior a 35kg/m<sup>2</sup>, ou seja, com menor volume de excesso de peso.

Estudos com metodologias similares porém com maiores tempos de seguimento, doze meses <sup>99, 100</sup>, demonstram uma porcentagem de perda de peso superior à encontrada no presente estudo (19% vs 26% vs 27% vs 33%) o que pode sugerir que o pico de perda de peso ocorra após os primeiros 3 meses.

Por fim numa análise com tempo de seguimento muito longo, cinco anos em uma população não obesa <sup>101</sup>, e portanto similar a do presente estudo, observou-se uma perda de peso similar a encontrada neste estudo (21,2% vs 18,4%). Com bases nestes dados é possível sugerir que após o pico de perda de peso aos doze meses, o indivíduo recupera parte do peso que deve então estabilizar.

O mesmo pode ser observado em relação a redução de IMC no presente estudo. A redução encontrada  $-5,96 \pm 2,10 \text{ kg/m}^2$  foi menor do que aquela vista em pacientes com mesmo tempo de seguimento, porém com IMC pré-cirúrgico acima de  $35 \text{ kg/m}^2$  <sup>98, 102</sup>. O estudo de Parikh que avaliou indivíduos com IMC entre  $30-35 \text{ kg/m}^2$  após seis meses de seguimento demonstrou uma redução similar a do presente estudo ( $-5,96 \pm 2,10$  vs  $-7,0 \pm 2,6 \text{ kg/m}^2$ ), indicando mais uma vez que o pico de perda de peso deve acontecer após os primeiros 3 meses <sup>103</sup>. Em relação ao controle glicêmico, assim como em outros estudos avaliando indivíduos diabéticos <sup>99, 104</sup> os pacientes do presente estudo apresentavam um alto grau de descontrole glicêmico no início ( $10,0 \pm 1,32\%$  vs  $9,6 \pm 1,1\%$  vs  $10,5 \pm 1,2\%$ ) caracterizando uma amostra mais doente do que é visto em outros estudos avaliando este tipo de intervenção em indivíduos diabéticos <sup>96, 103, 105, 106</sup>.

Aqui cabe um comentário quanto a diferença entre os valores de IMC no período pré-intervenção entre os dois grupos ( $p=0,025$ ). Apesar de todos dos indivíduos incluídos no estudo estarem dentro dos critérios de inclusão em relação ao IMC ( $28-35 \text{ kg/m}^2$ ), o grupo cirúrgico apresentava um IMC significativamente superior ao do grupo clínico. Este fato pode estar relacionado a uma menor aderência deste grupo a dieta proposta após a randomização, tendo em vista a realização em futuro breve da cirurgia bariátrica.

Em relação à glicemia de jejum, os valores do grupo cirúrgico reduziram significativamente três meses após a intervenção enquanto os do grupo clínico permaneceram elevados e não tiveram seu comportamento alterado. Ao analisar a evolução da glicemia após o consumo do suplemento Nutren, refletindo o comportamento desta variável no período pós-prandial, o que se percebe é que os valores do grupo cirúrgico são significativamente superiores ao do grupo clínico tanto no período pré-intervenção quanto no pós-intervenção. O mesmo se dá com os valores de triglicérides nesta mesma análise pós-prandial.

Assim como o IMC, apesar de estarem sob o mesmo tratamento no período pré-intervenção, o que se percebe é que o grupo que foi randomizado para a cirurgia apresentava neste momento um controle metabólico bastante inferior ao do grupo destinado ao tratamento clínico. Isto pode ser reflexo de uma baixa aderência deste

grupo ao tratamento após a notícia da realização da cirurgia. Dados na literatura já verificaram a falta de aderência ao tratamento no pré-operatório da cirurgia bariátrica muitas vezes relacionado a alta expectativa dos pacientes na realização da cirurgia<sup>107, 108</sup>. Em seu estudo Bauchowitz verificou que mais de um terço da amostra tinha expectativas exageradas em relação a cirurgia e não viam como uma ferramenta na mudança de estilo de vida mas sim como uma intervenção promotora da perda de peso, sem necessidade da manutenção da dieta e prática de exercício físico<sup>109</sup>.

Apesar desta diferença significativa entre os grupos no período pré-intervenção, o que se nota no período pós-intervenção foi uma redução importante na glicemia em todos os tempos pós-prandiais estudados no grupo cirúrgico. Este dado reforça a importante melhora na resistência a insulina verificada neste grupo de pacientes e esta dê acordo com outros estudos com mesmo tempo de seguimento<sup>110</sup>.

Todos dados obtidos foram ajustados para IMC, Glicemia, e triglicérides para que esta diferença encontrada entre o grupos no período pré-intervenção não interferisse nos reais resultados da intervenção.

A redução nos valores de Hemoglobina Glicada observada neste estudo foi de  $-3,08 \pm 2,22\%$ , similar àquele encontrado em outros estudos com tempo de seguimento superior. Schauer e colaboradores verificaram uma redução de  $(-2,9 \pm 1,6\%)$  em doze meses de seguimento<sup>97</sup>, 24 meses após a intervenção dois outros<sup>96, 100</sup> estudos com populações semelhantes também verificaram valores similares, por fim o estudo de HSU com seguimento ainda mais longo, cinco anos, teve resultado similar ao presente estudo<sup>101</sup>. A partir destes dados é possível sugerir que o controle glicêmico é uma alteração que se dá rapidamente após a intervenção e se mantém a longo prazo.

O conceito de remissão da Diabetes ainda é um pouco controverso, mas em 2009 a American Diabetes Association formulou uma definição para o emprego do termo remissão<sup>111</sup>. Os dados apresentados nesta análise ainda não permitem o uso do conceito de remissão uma vez que este só pode ser empregado quando o paciente apresenta controle glicêmico com valores normais sem uso de farmacoterapia por pelo menos um ano. O que podemos afirmar é que, ao contrário do grupo mantido em tratamento clínico, que não apresentou alteração significativa controle glicêmico

nos três meses de tratamento clínico otimizado, aqueles pacientes submetidos a cirurgia bariátrica apresentaram uma melhora significativa nos valores de hemoglobina glicada até 3 meses após a intervenção. Foi possível observar que 20% destes pacientes apresentava valores compatíveis com remissão parcial da diabetes (entre 6 e 6,5%) e outros 20%, valores compatíveis com a remissão total (<6%) sem uso de medicamentos. Estudos com maiores tempos de seguimento apresentam porcentagens superiores de pacientes com valores normais de glicemia. Com 6 meses de seguimento, Parikh verificou 65% de pacientes com HBA1C <6% <sup>103</sup>, com 12 meses Shauer observou que 42% de seus pacientes tinham estes resultados <sup>97</sup>, com 18 meses Leonetti e cols. <sup>105</sup> verificaram uma taxa de remissão de diabetes de 80% e por fim Hsu e cols. <sup>101</sup> obteve uma taxa de 53% de indivíduos com controle glicêmico normal após 5 anos, sendo este último considerado como remissão prolongada.

A quantidade de medicações necessárias para controle glicêmico foi drasticamente reduzida nos pacientes submetidos à cirurgia bariátrica. Três meses após a cirurgia apenas 50% dos pacientes operados mantiveram o uso de um medicamento hipoglicemiante e nenhum paciente manteve o uso de insulina. Em uma análise com o dobro do tempo de seguimento, Abusnana verificou uma redução de 89% no uso de metformina <sup>98</sup>. Dados de um seguimento ainda maior, doze meses após a realização da cirurgia 78% dos pacientes submetidos ao Bypass Gástrico, não faziam uso de nenhum medicamento hipogliceminante, enquanto 16% da amostra estava em uso de um medicamento para garantir o controle glicêmico <sup>97</sup>. Esse dados podem sugerir que, com o passar do tempo, a necessidade de medicações que auxiliem no controle glicêmico possa diminuir ainda mais. Não houve alteração no número de medicamentos utilizados em indivíduos do grupo mantido em tratamento clínico.

O impacto da cirurgia pode ser visto também em outros parâmetros do metabolismo como o perfil lipídico. No presente estudo houve uma importante melhora no metabolismo de lipídeos dos pacientes operados, com redução significativa nos valores de triglicérides (-239,7±311,0 mg/dL, p=0,04) e colesterol total (-43,10±48,45 mg/dL, p=0,02) e aumento significativo de HDL-colesterol (5,30±5,618 mg/dL, p=0,02). Resultados semelhantes foram encontrados com mesmo seguimento por Abusnana em uma população obesa <sup>98</sup>. Leichman e

colaboradores<sup>102</sup> também demonstraram uma redução significativa de colesterol total três meses após a realização da cirurgia bariátrica em indivíduos obesos. Os valores de triglicérides não apresentaram redução significativa nesta população. Esta divergência pode ser justificada pela alta prevalência de hipertrigliceridemia encontrada nos período pré-cirúrgico nos pacientes do presente estudo.

Em análise de 18 meses pós-gastrectomia vertical, Leonnetti e cols verificaram redução significativa nos valores de jejum triglicérides e com aumento no HDL-colesterol<sup>105</sup>. O aumento de HDL-colesterol também foi significativo no estudo de Mingrone e cols 24 meses após realização de Bypass gástrico em Roux-en-Y<sup>96</sup> (MINGRONE). Na análise de pós-operatório a longo prazo, cinco anos, foi vista redução significativa nos valores de triglicérides e LDL-colesterol<sup>101</sup>.

Na análise referente ao período pós-prandial, os triglicérides reduziram bastante após a cirurgia mas pareceram não ter seu *clearance* alterado apresentando comportamento similar ao anterior e ao grupo mantido em tratamento clínico.

O que pode ser concluído a partir destas informações é que as alterações no perfil lipídico parecem divergir dependendo do tipo de procedimento e tempo de seguimento. As mais comuns no entanto se referem a redução dos triglicérides e aumento do HDL-colesterol, sugerindo uma progressão para menor risco cardiovascular na população.

Todos os pacientes do grupo clínico mantiveram o mesmo número de remédios para dislipidemia até o terceiro mês pós-randomização. Já no grupo submetido à cirurgia bariátrica, nenhum paciente fez uso de medicações hipolipemiantes no período pós-cirúrgico até a análise de três meses. No estudo de Schauer 27% dos pacientes submetidos ao Bypass Gástrico faziam uso de medicação um ano após a cirurgia<sup>97</sup>. Isto indica a possibilidade de alguns indivíduos voltarem a precisar de medicações para o controle da dislipidemia nos meses subsequentes a essa primeira análise, reforçando a necessidade de monitoramento constante destes pacientes e uma possível ação aguda no período pós-cirúrgico recente.

O controle da hipertensão é um desfecho bastante avaliado nos estudos no pós-operatório de cirurgia bariátrica. Apesar de observarmos resultados positivos na maioria dos estudos, uma meta-análise demonstrou que a longo prazo o efeito



protetor da cirurgia sobre condições como Diabetes e dislipidemia é superior em tempo aquela relacionada a hipertensão arterial, 32 meses e 20 meses respectivamente. Os autores afirmam ainda que o benefício pressórico só é observado com reduções até 10 unidades de IMC, reduções superiores podem causar alterações na liberação de adipocinas desfavorecendo o controle da pressão. Estes dados reforçam a importância do monitoramento regular da pressão arterial a longo prazo nestes pacientes <sup>112</sup>.

Em um estudo não randomizado avaliando o efeito da cirurgia bariátrica na pressão arterial, os autores concluíram que no primeiro ano pós-operatório, dois de cada três pacientes hipertensos alcançaram remissão da hipertensão arterial, no entanto após três anos, um em cada cinco apresentaram recaída e voltaram a apresentar a condição. Os principais prognósticos associados à não remissão no primeiro ano ou recaída após três anos foram o número de medicamentos anti-hipertensivos pré-cirúrgicos e perdas de peso reduzidas no primeiro ano pós-cirúrgico. Estes dois pontos podem ajudar a estratificar aqueles pacientes com maior risco no período pós-operatório e por isso com maior necessidade de atenção <sup>113</sup>.

Na presente análise, daqueles pacientes que apresentavam hipertensão arterial no período pré-cirúrgico (80%), apenas 10% continuaram a tomar medicações no período de 3 meses pós-cirúrgico demonstrando um alto grau de controle pressórico neste período pós-cirúrgico recente. Este controle pode estar associado a importante redução de peso apresentada pelos indivíduos do grupo cirúrgico. No estudo de Schauer, doze meses após a cirurgia não havia diferenças significativa quanto a valores pressóricos pré-cirúrgicos, no entanto houve uma importante redução no número de medicações antihipertensivas usadas anteriormente <sup>97</sup>.

Liang e colaboradores também demonstraram uma significativa redução no número de medicamentos utilizados para controle pressórico até 12 meses após a cirurgia bariátrica. Os autores também observaram uma redução significativa no índice de massa ventricular esquerda nos pacientes operados através de análises em ultrassom com Doppler, sugerindo que a hipertrofia ventricular esquerda nos obesos com diabetes tipo 2 e hipertensão pode ser amenizada pela cirurgia de derivação gástrica em Roux-en-Y <sup>104</sup>.

O grupo mantido em tratamento clínico, apesar de constante monitoramento e orientação nutricional específica, não reduziu significativamente o número de medicamentos anti-hipertensivos prescritos no período.

A partir destes dados apresentados é possível concluir que os pacientes que compunham o grupo cirúrgico deste trabalho apresentaram uma melhora clínica significativa associada a redução drástica no número de medicamentos utilizado, perda de peso e controle glicêmico. Dados de estudos com maior tempo de seguimento indicam que estas melhorias devem ser mantidas a longo prazo no entanto é essencial que a monitorização sejam frequente já que pode haver redução da proteção oferecida pela cirurgia com o passar dos anos.

Outro dado interessante é que as alterações no controle glicêmico e lipídicos acontecem mais rapidamente do que as alterações no peso, o que poderia indicar uma relação de independência entre estes fenômenos. Ou seja, a melhora metabólica independe da perda de peso e deve ser decorrente de outras alterações geradas pela cirurgia.

Em relação ao grupo mantido em tratamento clínico otimizado não foram obtidos resultados significativos indicando melhorias metabólicas. Isto pode estar associado à alta complexidade do tratamento clínico (grande número de medicações e monitorização frequente), baixa aderência ao tratamento nutricional e clínico advinda da progressão da doença observado em parte dos pacientes que compunha este grupo. Reforçando a necessidade de novas estratégias de tratamento clínico que respeitem as particularidades apresentadas pela população com Diabetes tipo 2 e sejam capazes de motivar estes indivíduos e sejam capazes de barrar a progressão desta doença nestes indivíduos não operados.

## 5.2 Variáveis Atero-metabólicas

### 5.2.1 Adipocinas

#### 5.2.1.1 Omentina

Dentre as adipocinas estudadas, a omentina é aquela cuja relação com o risco cardiovascular está melhor descrita e explorada na literatura científica. Os valores de omentina são inversamente relacionados ao IMC <sup>114</sup> e ao risco de doença coronariana <sup>115</sup>. Os mecanismos responsáveis por estas associações são diversos mas estão relacionados principalmente a redução do estado inflamatório vascular <sup>65</sup> e ações no metabolismo dos adipócitos, com aumento da fosforilação nos adipócitos estimulando a liberação de insulina e a síntese de óxido nítrico pela células endoteliais <sup>116</sup>.

Em nosso estudo, apesar da importante redução de peso observada já 3 meses após a cirurgia bariátrica, não foi observado aumento significativo desta adipocina. Este resultado está de acordo com aquele visto por Siejka e colaboradores no mesmo período pós-operatório porém com outro procedimento, Gastroplastia vertical com banda. O autor só encontrou diferença significativa com 36 meses de seguimento <sup>117</sup>. Outros estudos avaliando os valores desta adipocina após a cirurgia bariátrica apresentaram resultados diferentes. Hoeller e colaboradores verificaram aumento importante um ano após derivação gástrica <sup>118</sup>. Lapointe e colaboradores verificaram aumento tanto no pós-operatório imediato (1 e 5 dias) quanto no longo prazo (6 e 12 meses) em grande parte dos indivíduos estudados, após a derivação biliopancreática com switch duodenal. Uma porcentagem menor de pacientes, no entanto, apresentou queda nos valores desta adipocina além de maior risco cardiovascular, demonstrado por outros marcadores <sup>119</sup>. Dessa forma os autores sugeriram que indivíduos com valores reduzidos de omentina podem apresentar um risco cardiovascular superior do que aqueles que apresentam aumento desta variável após a intervenção. Nossos pacientes já eram considerados um grupo de alto risco cardiovascular antes da intervenção os valores não aumentados podem sinalizar a manutenção do risco cardiovascular elevado por pelo menos três meses após a intervenção. Futuras análises irão demonstrar se há mudança deste comportamento a longo prazo.

### 5.2.1.2 Adipsina

Adipsina foi a primeira adipocina a ser descrita. Seu papel na homeostase glicêmica já foi bem detalhado na literatura a partir de estudos com animais transgênicos, que não expressavam seu gene e por consequência apresentavam uma piora importante no metabolismo glicídico. Descobriu-se assim que a adipsina é essencial para produção insulínica pelas células beta pancreáticas, sendo que sem ela a produção fica bastante atenuada <sup>120</sup>. Este fato explica o porque indivíduos diabéticos e com síndrome metabólica apresentam seus valores reduzidos <sup>121</sup>. Há inclusive dados ligando baixos níveis de adipsina a um maior risco de falência das células beta pancreáticas, podendo caracterizar um marcador de severidade da doença <sup>122</sup>.

Existe uma correlação positiva estabelecida entre os níveis adipsina e índice de massa corporal. Esta correlação pode ser explicada pelo fato de que a adipsina estimula a síntese de proteínas acyl-estimulantes que reforçam a diferenciação de pré-adipócito em adipócitos e aumentam a síntese de triglicerídeos, dessa forma a adipsina leva a um aumento da massa de gordura e do peso corporal <sup>123</sup>. Dessa forma, é possível imaginar que após a cirurgia bariátrica os valores de adipsina sofreriam redução. Em nosso estudo, no entanto, não verificamos alteração nestes valores três meses após o procedimento, não foram encontrados estudos na literatura avaliando os valores pós-cirúrgicos de adipsina após a cirurgia bariátrica para que sirvam de referência para interpretação dos nossos resultados. É possível que o seguimento seja curto demais para que sejam observadas qualquer alteração no valor desta adipocina.

Em relação ao impacto deste metabólito no risco cardiovascular os resultados ainda são conflitantes. Se por um lado há um aumento do risco relacionado ao aumento da síntese de proteínas acyl estimulantes <sup>123</sup>, outros dados correlacionam altos valores de adipsina e baixos valores de proteína C reativa a um menor risco cardiovascular. Ainda não há um consenso em relação ao papel desta adipocina na saúde cardiovascular <sup>124</sup>.

### 5.2.1.3 Adiponectina

Adiponectina é uma adipocina com conhecido papel antiinflamatório, ateroprotetor e de aumento da sensibilidade à insulina em roedores. Sua concentração é inversamente associada ao IMC, e diversos estudos demonstram valores reduzidos em obesos. A redução de peso, tende a ter um efeito de aumento nos níveis plasmáticos de adiponectina no organismo <sup>125</sup>, mas os resultados ainda são conflitantes no que diz respeito ao impacto da cirurgia bariátrica.

Estudos com três meses de seguimento após RYGB já demonstraram aumento significativo tanto em indivíduos obesos <sup>126</sup> tanto em obesos e diabéticos <sup>127</sup>. No entanto, existem dados contrários como no estudo de Trakhtenbroit, onde não houve diferenças significativas nos valores de adiponectina após a RYGB com 3, 6 e 9 meses em mulheres obesas. Neste estudo, os valores de adiponectina só se mostraram aumentados 24 meses após a cirurgia <sup>128</sup>. No presente estudo não foram encontradas alterações significativas nos valores desta adipocina três meses após a intervenção. Uma justificativa para este resultado conflitante pode ser decorrente de nossa amostra ser composta por indivíduos não obesos. Sendo assim, o impacto da cirurgia no IMC destes indivíduos é proporcionalmente menor resultando em menores impactos no valor desta adipocina.

O estudo de Herder e colaboradores, é uma subanálise do estudo SOS e teve como objetivo avaliar a relação entre os valores pré-cirúrgicos de adiponectina, sua alteração após a 2 anos da cirurgia bariátrica e o impacto desta alteração em desfechos como prevalência de DM, infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular encefálico. Os resultados apontaram aumento significativo nos valores de adiponectina dois anos após a cirurgia bariátrica e relação entre este aumento e uma menor incidência de DM, mas não de eventos cardiovasculares. Além disso o estudo, que teve amostra bem abrangente, mais de três mil indivíduos, constatou que o tipo de cirurgia não era importante para os benefícios relacionados ao aumento da adiponectina e que o aumento nos valores da mesma por quilo de peso perdido é maior na cirurgia ao se comparado a perda de peso através de intervenção de estilo de vida <sup>129</sup>. Acredita-se que o impacto da adiponectina na redução do risco cardiovascular é dependente da população sendo que quanto maior o risco

cardiovascular do indivíduo, maior a ação antiaterogênica desta metabólito. Alguns autores sugerem uma ação de epidemiologia reversa, onde a regulação dos valores de adiponectina podem representar um mecanismo compensatório para neutralizar o estresse metabólico, vascular e pró-inflamatório do organismo <sup>130</sup>.

#### **5.2.1.4 IGF-1**

A relação entre IGF-1 e aterosclerose é bastante complexa, tanto valores baixos como altos já demonstraram influenciar o risco cardiovascular <sup>131</sup>. Suas ações vasculares como redução do estresse oxidativo, da apoptose e da sinalização inflamatória <sup>132</sup> no entanto, enfatizam o seu poder protetor da aterogênese e reforçam alguns achados indicando redução no risco cardiovascular com o aumento de seus níveis séricos <sup>133, 134</sup>.

Indivíduos obesos apresentam valores reduzidos deste hormônio e este quadro pode ou não ser revertido através da perda de peso <sup>135</sup>. Em nosso estudo os valores de IGF-1 não apresentaram alteração em nenhum dos grupos estudados antes e depois da intervenção. Este resultado está em acordo com alguns estudos avaliando indivíduos após a cirurgia bariátrica <sup>135</sup> e deve estar relacionado ao baixo tempo de seguimento e IMC pré-cirúrgico relativamente menor do que aquele visto em estudos demonstrando aumento nos valores IGF-1 no pós-cirúrgico <sup>136</sup>.

#### **5.2.1.5 RBP-4**

A adipocina RBP-4 está associada à presença de resistência à insulina assim como outros componentes da síndrome metabólica. Dessa forma, seus valores se encontram elevados em indivíduos com obesidade, diabetes e alterações metabólicas <sup>137</sup>.

Os valores de RBP-4 reduziram significativamente nos pacientes três meses após a cirurgia bariátrica. Este resultado está de acordo com outros estudos na literatura de mesmo seguimento porém com gastroplastia vertical com banda <sup>117</sup> e também após dois anos da realização da cirurgia, banda gástrica ou RYGB <sup>67</sup>,

podendo demonstrar e explicar uma melhora na ação da insulina após a cirurgia. A RBP-4 atua reduzindo a expressão do receptor GLUT-4, transportador de glicose, nos adipócitos <sup>138</sup>. Seus níveis estão também associados à quantidade de gordura visceral <sup>139</sup>, sugerindo que a redução de gordura visceral observada nos pacientes deste estudo pode explicar a redução nos valores de RBP-4.

Em relação à aterosclerose, a associação entre os valores de RBP-4 e seu desenvolvimento foi inicialmente verificada através uma análise da coorte Nurses' Health Study durante 8 anos <sup>140</sup>. Nesta ocasião já havia evidência da relação entre os níveis de RBP-4 e a espessura média intimal <sup>141</sup>. Outros estudos verificaram uma associação importante entre altos níveis desta adipocina e a prevalência de doenças cardiovasculares <sup>142, 143</sup>. Um último dado vindo de um estudo avaliando a espessura média intimal da carótida e a presença de placas em mais de mil indivíduos diabéticos, demonstrou-se que os valores de RBP\_4 estão associados à aterogênese e podem ser usados como um preditor precoce de risco cardiovascular nesta população <sup>144</sup>.

Os mecanismos que explicam esta associação são sua direta contribuição ao estado inflamatório nas células endoteliais <sup>145</sup>, bem como disfunção endotelial <sup>146</sup> e sua associação com elevações nos níveis de calcificação da artéria coronária. Sendo assim é possível inferir, que a redução nos valores de RBP-4 no pós-cirúrgico pode estar associada à redução do risco cardiovascular dos indivíduos estudados.

#### **5.2.1.6 Pró-Insulina**

Aumento nos valores séricos de pró-insulina é uma característica comum do quadro de resistência à insulina e portanto já esperada em indivíduos diabéticos. A relação deste metabólito com o risco cardiovascular, mais especificamente sua capacidade de predição e eventos cardiovascular também já foi bem descrita na literatura <sup>147, 148</sup> embora ainda não esteja claro qual mecanismo responsável para este evento na população não diabética <sup>149</sup>. Uma das principais teorias que explicam essa relação é baseada em achados *in vitro* demonstrando que a pró-insulina aumenta a ativação e a concentração de PAI-1, um inibidor da fibrinólise que atua diretamente no patogênese da aterotrombose <sup>150</sup>.

Em nosso estudo houve redução significativa nos valores de pró-insulina apenas no grupo submetido à cirurgia bariátrica, estes indivíduos passaram a apresentar valores bem parecidos àqueles encontrados no grupo de indivíduos saudáveis, podendo indicar mais uma vez a redução no risco cardiovascular deste grupo de indivíduos. Outros estudos avaliando pacientes com menor tempo de seguimento (1 mês) também demonstraram reduções nos valores de pró-insulina, a pós-RYGB <sup>151</sup>.

### 5.2.1.7 Glucagon

O Glucagon é o hormônio produzido nas células alfa do pâncreas e é liberado nos momentos de jejum com objetivo de aumentar a glicemia através da gliconeogênese e da glicogenólise. Seus valores tendem a subir com a perda de peso <sup>152</sup>. Poucos estudos avaliaram o impacto do glucagon no pós-operatório de cirurgia bariátrica e os resultados encontrados são em sua maioria conflitantes. O estudo de Korner, avaliou 36 mulheres submetidas ou não a cirurgia bariátrica e não demonstrou nenhuma alteração nos valores de glucagon no jejum 24 meses após o procedimento <sup>153</sup>. O mesmo resultado foi replicado com 12 semanas <sup>154</sup>, 6 meses e 12 meses <sup>155</sup> em população semelhante. Já Swarbrick observou redução gradual nos valores de jejum de glucagon a partir do terceiro mês pós-cirúrgico em uma população de mulheres superobesas submetidas a RYGB. Os valores pré-cirúrgicos neste estudo eram acima na normalidade e foram atribuídos ao grau severo de obesidade da população estudada. A redução nos valores de glucagon foi relacionada a melhora no controle glicêmico e aos valores reduzidos de insulina observados após 12 meses de seguimento desta população <sup>156</sup>. Por fim, Umeda e colaboradores observaram resultados similares ao do presente estudo com aumento nos valores de jejum 3 meses após a intervenção RYBG <sup>157</sup>.

O glucagon atua regulando a oferta de glicose na corrente sanguínea, em situações de stress e demanda extrema como trauma, sepsis, queimaduras etc, os valores de glucagon são aumentados para superar esta demanda. Aparentemente o IL-6 liberado nestes estados inflamatórios do organismo atua nas células alfa pancreáticas aumentando a expressão e liberação do Glucagon <sup>152</sup>. Dessa forma, é



possível especular que valores aumentados de adipocinas inflamatórias, além do IL-6 possam estimular a liberação de glucagon em excesso e a redução nos valores de glucagon possa representar uma redução do estado inflamatório do organismo. Em nosso estudo, os valores aumentados de glucagon podem representar uma resposta ao trauma cirúrgico recente. Valores futuros serão capazes de nos trazer mais informações sobre o estado inflamatório do organismo.

#### **5.2.1.8 Ácidos Biliares**

Os ácidos biliares são produtos finais do metabolismo do colesterol além de moléculas de sinalização que estimulam a produção de FGF 19 no íleo terminal.

Ainda não há consenso na literatura quanto à alteração nos valores de ácidos biliares após a cirurgia bariátrica, porém a maioria dos estudos aponta para um aumento no valor de jejum dos ácidos biliares. Em nosso estudo, apesar do importante aumento verificado nos valores de FGF 19, não foi observado aumento significativo nos valores dos ácidos biliares três meses após a cirurgia (ver relação entre FGF-19 e ácidos biliares no item FGF-19 mais abaixo). Este resultado foi semelhante ao estudo de Haluzikova com seguimento de 6 meses após Gastrectomia vertical (GV) <sup>158</sup> mas difere de estudos com tempos de mesmo tempo de seguimento e RYGB <sup>159, 160</sup>. Steiner e colaboradores verificaram aumento significativo apenas após 12 meses de seguimento, com os dois tipos de procedimento RYGB e GV <sup>161</sup>.

O aumento nos valores de ácidos biliares pode ser explicado por alterações anatômicas provocadas pela cirurgia levando a um aumento da circulação entero-hepáticas <sup>162</sup>. Ainda assim, no pós-cirúrgico precoce, estes valores podem estar alterados em função de valores reduzidos de ácidos biliares sistêmicos e perturbações na microbiota <sup>163</sup>.

O impacto do aumento nos valores de ácidos biliares após a cirurgia já foi associado a redução no estado inflamatório relacionado a obesidade, através da redução nos valores de leptina e outras citocinas inflamatórias <sup>164</sup>.

A relação dos ácidos biliares com a progressão da aterosclerose é bastante complexa e ainda não foi totalmente determinada. As evidências indicam no entanto

que ela se dá através do fator de transcrição FXR, membro da superfamília de receptores hormonais nucleares, que é ativado pela bile e sinaliza ações em diferentes órgãos no organismo <sup>165</sup>.

Estudos verificaram que a redução na expressão deste gene atenua o desenvolvimento da aterosclerose através da redução no acúmulo de colesterol nos macrófagos, reduzindo a formação de células espumosas <sup>166</sup>. Outros estudos no entanto indicam que o aumento de sua expressão também está relacionado a um efeito protetor da aterosclerose <sup>167</sup>.

#### **5.2.1.9 FGF-19**

O FGF-19 é uma proteína pertencente a família dos fatores de crescimento dos fibroblastos. Este grupo é composto por elementos que atuam em processos de proliferação e diferenciação de diversos tecidos e células no organismo. O FGF19 no entanto constitui um membro atípico deste grupo uma vez que não possui o sítio de ligação heparínico presente na maioria dos FGFs. Esta característica possibilita que o FGF-19 circule pelo sangue como um hormônio e se ligue a receptores presentes na superfície celular (FGFRs) que associados a proteína B-Klotho, atravessa a membrana e exerça sua função <sup>168</sup>.

O estímulo para liberação de FGF-19 se dá a partir da alimentação, que leva a secreção de bile e está ao chegar a região distal do intestino delgado se liga aos receptores farsenoides X (FXR) presente no enterócito, promovendo sua liberação. Após a sua secreção, o FGF19 vai, através da circulação portal, até o fígado e outros órgãos aonde vai exercer suas funções no organismo <sup>169, 170</sup>.

O FGF-19 ganhou repercussão a partir de estudos realizados em animais onde, após sua administração por 7 dias, os pesquisadores verificaram aumento na taxa metabólica basal bem como resistência ao ganho de peso estimulado por dieta obesogênica, perda de gordura e melhora da homeostase glicêmica <sup>171, 172</sup>. Ao analisar seus valores em seres humanos, pesquisadores tiveram mais uma surpresa ao verificar que em indivíduos com metabolismo comprometido, diabéticos, resistentes a insulina e com síndrome metabólica <sup>173</sup>, apresentavam valores inferiores deste

metabólito. Além disso, os valores séricos de FGF19 foram associados com o progresso de uma glicemia normal para glicemia de jejum alterada e diabetes<sup>174</sup>.

Suas principais funções descritas no organismo são a homeostase dos ácidos biliares, através da inibição de sua produção hepática, e também preenchimento e relaxamento da vesícula biliar, e posteriormente revelou-se seu importante papel na homeostase glicêmica. Esta segunda função se dá no fígado através da redução da gliconeogênese e aumento da síntese hepática de glicogênio e proteínas. Ao descrever estas ações é fácil perceber a semelhança entre os papéis do FGF-19 e da insulina. Dê fato, as duas substâncias desempenham as mesmas funções mas através de vias diferentes e em períodos diferentes. Enquanto a insulina tem pico plasmático precoce, em torno de uma hora após a refeição, o FGF19 atinge sua concentração máxima em média três horas após a refeição. Dessa forma alguns autores sugerem que este metabólito faz parte do mecanismo de regulação hepática do metabolismo após as concentrações circulantes de insulina terem se dissipado, facilitando assim a transição do período pós-prandial para o estado de jejum<sup>168</sup>.

A atuação do FGF-19 no metabolismo lipídico também é relevante. Após notar sua associação com aumento do HDL-colesterol, e baixos valores de triglicérides e altos valores de Protéina C reativa, este metabólito passou a ser considerado um marcador de risco cardiovascular<sup>174, 175</sup>. Analisando mais a fundo percebeu-se que esta substância atua inibindo a expressão de 7alpha-hydroxylase 1 (CYP7A1) enzima reguladora da taxa de conversão de colesterol em Ácidos Biliares e do Acetyl CoA Carboxylase 2 (ACC2) e Stearoyl-Coenzyme A Desaturase-1 (SCD1), dois genes que limitam a entrada de ácidos graxos na mitocôndria para produção de energia. Dessa forma, fica claro que o FGF-19 atua regulando o metabolismo lipídico através do aumento da oxidação dos ácidos graxos.

Um ponto interessante de atuação do FGF-19 no metabolismo lipídico foi descoberto a partir da observação de que pacientes com obstrução biliar e, conseqüentemente, de valores excessivos desta substância, apresentavam níveis indetectáveis de Lp(a), um lipoproteína ligada a progressão aterosclerótica. Após investigação, percebeu-se que os ácidos biliares ao se ligarem aos receptores farnenoides X no enterócitos causam a supressão da expressão do gene APOA e

consequentemente da produção de Lp(a). Ao investigar o impacto do FGF-19 nesta produção, notou-se que ao se ligar ao receptor hepático FGFR4, ocorre a ativação da cascata MAPK/ERK1/2 levando também a supressão da transcrição dos valores plasmáticos de apo(a) <sup>176</sup>. Esta descoberta levantou questionamentos quanto ao papel do FGF-19 na redução do risco cardiovascular. Para estabelecer esta associação Hao e colaboradores investigaram 315 pacientes com suspeita de doença coronariana utilizando angiografia coronária. Ao final das análises foi possível associar a presença, bem como a severidade das lesões coronárias à presença de baixos níveis de FGF-19. O mecanismo ligando estas duas condições ainda não foi determinado <sup>177</sup>.

O impacto da cirurgia bariátrica nos valores de FGF-19 ainda apresenta resultados conflitantes. Gerhard e colaboradores verificaram aumentos importantes 12 meses após RYGB, sendo que este aumento foi mais expressivo naqueles diabéticos que apresentaram remissão pós-cirúrgica, podendo representar um mecanismo envolvido neste desfecho <sup>178</sup>. Jorgensen não observou aumento nos valores de jejum em indivíduos diabéticos, nem no curto prazo (1 semana, 3 meses) nem no longo prazo (1 ano), a única alteração observada por ele foi o aumento da liberação no período pós-prandial <sup>179</sup>. Por fim, Sachdev verificou aumento tanto no jejum quanto no período pós-prandial (análise de área sob a curva), 12 meses após a cirurgia RYGB em indivíduos diabéticos e descompensados, similares aos avaliados neste estudo, em intervalo menor, após três meses <sup>180</sup>.

O mecanismo responsável por este aumento pode estar ligado à liberação dos ácidos biliares diretamente no íleo após a cirurgia, área onde ocorre o estímulo para liberação do FGF-19. Por não estarem misturados aos sucos gástricos nem ao alimento, acredita-se que a biodisponibilidade dos ácidos biliares fica acentuada provocando maior estímulo para produção de FGF-19. Este estímulo resulta numa maior ação desta substância no fígado e maior estimulação da homeostase da glucose. Há dados que sugerem que haja uma hiperplasia da mucosa ileal após a cirurgia, estimulada pelo aumento na liberação e biodisponibilidade dos ácidos biliares na região que potencializa ainda mais o estímulo e a liberação de FGF19 a longo prazo <sup>181</sup>.

Indivíduos diabéticos apresentam um erro no sistema de regulação da bile com a super expressão de CYP7A1, que leva a uma maior produção de ácidos biliares sem mecanismo de *feed back*. Desta maneira, o fígado destes indivíduos parece ser resistente aos ácidos biliares o que acaba por inibir ainda mais a produção de FGF-19. A cirurgia por sua vez é capaz de reajustar este sistema nestes indivíduos colaborando para o equilíbrio do organismo<sup>178, 180</sup>.

Em nosso estudo, verificamos um aumento bastante significativo nos valores de FGF -19 no grupo cirúrgico, três meses após a intervenção. Este resultado está de acordo com o a literatura e pode estar envolvido na melhora tão expressiva do controle glicêmico apresentada por estes indivíduos no período pós-cirúrgico. Outro dado interessante foi que, no pré-cirúrgico os valores encontrados nos grupos de indivíduos diabéticos eram menores do que no grupo de indivíduos saudáveis, sendo que no pós-cirúrgico o valor de FGF-19 aumentou e dobrou aquele visto no grupo de indivíduos saudáveis. Apesar de não termos observado aumento nos valores de ácidos biliares neste período de seguimento, este fato pode estar ligado a um tempo menor de seguimento, como visto por Steinert e colaboradores, que só verificaram aumento nos ácidos biliares um ano após o procedimento<sup>161</sup>, e às intensas alterações enterohepáticas ocorridas no período pós-cirúrgico. Este dado reforça ainda mais o papel regulador/ compensatório do FGF-19 após cirurgia bariátrica.

### 5.2.2 Hormônios incretínicos

Muitos dos efeitos benéficos vistos no metabolismo após a cirurgia foram atribuídos a alteração no perfil de liberação de hormônios e peptídeos, especialmente aqueles advindos do pâncreas e intestino. O impacto da cirurgia bariátrica nestes hormônios, os hormônios incretínicos, tem sido extensamente estudado e descrito na literatura científica. Acredita-se que a redução na liberação de hormônios que estimulem o apetite, associado ao aumento daqueles sacietógenos e insulíntrópicos possa ser a chave para os benefícios a longo prazo que a cirurgia pode proporcionar. Os resultados na literatura no entanto ainda são controversos o que pode ser decorrente de diferentes períodos de seguimento, diferentes intervenções e métodos de análise<sup>31</sup>.

No presente estudo, os hormônios incretínicos e peptídeos pancreáticos foram avaliados além do jejum após um teste de tolerância alimentar (*mixed meal test*) como forma de avaliar se a cirurgia teve poder para impactar também seu padrão secretório em resposta à ingestão alimentar.

### 5.2.2.1 PYY

O PYY é um hormônio produzido na células L da mucosa distal do intestino delgado, e tem como principal função a regulação central do apetite. Muitos estudos demonstram que indivíduos obesos apresentam valores reduzidos deste hormônios no jejum bem como uma resposta atenuada ao estímulo alimentar<sup>182</sup>. Além disso, estes valores baixos de PYY no jejum ou pós-prandiais já foram relacionados a quadros de hiperinsulinemia e resistência a insulina podendo contribuir para o desenvolvimento da Diabetes e da obesidade<sup>183</sup>. O impacto da cirurgia bariátrica nos valores de PYY costuma ser de aumento importante observado em estudos com seguimentos bem curtos, como 2 semanas<sup>184</sup> até um ano no pós-operatório<sup>185</sup>.

Em nosso estudo não verificamos aumento significativo tanto nos momento de jejum quanto após o teste de tolerância alimentar três meses após a intervenção. Nossos dados demonstraram um comportamento da curva diferente entre os grupos, tanto no período pré-intervenção quanto no período pós, em todos os momentos. Ainda assim, os valores de PYY não foram significativamente diferentes em nenhum dos momentos, apenas o comportamento da curva. Ambos os grupos demonstraram redução dos valores de PYY entre o jejum e 15 min até 120min, sendo que os valores no pré-intervenção eram superiores aos do pós-intervenção. A área sobre a curva (AUC) encontrada foi menor nos dois grupos após a intervenção, simbolizando uma redução na liberação total de PYY após a intervenção.

Este dado discorda do que consta na literatura provavelmente por não se tratar de um grupo de indivíduos com graus importantes de obesidade, como nos estudos mencionados acima, condição na qual os níveis de PYY ficam reduzidos<sup>186</sup>. Além disso, indivíduos diabéticos não obesos apresentam uma resposta bastante diferente de PYY no período pós-prandial, aparentemente estes indivíduos não apresentam elevação nos valores de PYY após a ingestão de alimentos<sup>187, 188</sup>. Uma

vez que o aumento inicial da concentração pós-prandial de PYY é mediada pelo sistema nervoso local, a possível presença de neuropatia intestinal subclínica em pacientes diabéticos proporciona um potencial explicação para a ausência de um aumento da concentração de PYY imediatamente após a ingestão de alimentos<sup>187</sup>. Este dado pode explicar o porque o grupo cirúrgico apresentou uma curva praticamente estável no período pós-prandial, sem alterações significativas em nenhum dos momentos avaliados. Apesar da importante melhora clínica do quadro de DM destes pacientes após a intervenção cirúrgica, três meses pode ser tempo insuficiente para que se veja alterações tão importantes no organismo como um todo destes pacientes inicialmente tão graves.

O papel do PYY na aterogênese vem sendo investigado mais recentemente. Estudos já confirmaram sua presença nas placas de aterosclerose e sua ação vasoconstritora das artérias. Esta ação vasoconstritora parece ser atenuada pela estimulação da enzima Oxido nítrico sintase, demonstrando uma possível ação contra-reguladora entre estas substâncias. Condições onde há piora na biodisponibilidade de óxido nítrico (diabetes, doença cardiovascular, obesidade e hipertensão) a presença de PYY pode agravar a progresso da doença<sup>189</sup>. A administração endovenosa de PYY em indivíduos saudáveis já demonstrou aumento importante na pressão arterial<sup>190</sup>.

#### **5.2.2.2 GIP**

Apesar de apresentar valores normais de secreção, a forte ação insulínica do GIP fica bastante reduzida no organismo do diabético devido à baixa regulação de seus receptores pancreáticos em estado de hiperglicemia persistente<sup>191</sup>. Seus valores no jejum também parecem estar elevados em relação a indivíduos não diabéticos<sup>192, 193</sup>.

Em relação à aterogênese, esta incretina parece apresentar ação protetora através da supressão a formação de células espumosas de macrófagos<sup>194</sup> e redução importante no tamanho das placas de aterosclerose bem como da infiltração de macrófago nas mesmas<sup>195</sup>. Esta ação parece estar atenuada em indivíduos diabéticos devido à baixa expressão de seus receptores em consequência à exposição constante

a estados hiperglicêmicos. Administração crônica de GIP parece reduzir migração de macrófagos e células espumosas para lesões ateroscleróticas em camundongos diabéticos<sup>195</sup>.

Em nosso estudo, os valores de GIP de jejum não parecem ter sido alterados no grupo cirúrgico após a cirurgia bariátrica. Seu comportamento durante o teste de tolerância alimentar parece estar alterado em relação ao momento pré-intervenção e ao grupo clínico. O GIP no pós-operatório apresenta um pico de secreção precoce no grupo operado com queda precoce também. A área sob a curva (AUC), que representa a quantidade total secretada no período do teste, demonstra uma redução na liberação no grupo cirúrgico em relação ao clínico em todos os tempos e momentos avaliados.

No estudo de Mingrone e colaboradores, indivíduos diabéticos e não diabéticos tiveram seus valores de GIP avaliados duas semanas após a realização da cirurgia bariátrica (DBP). Os resultados mostraram uma redução significativa na secreção de GIP após a cirurgia bariátrica apenas nos indivíduos diabético<sup>196</sup>.

Griffo e colaboradores também observaram redução de GIP em indivíduos diabéticos até 2 anos após a cirurgia bariátrica. O autor associou esta redução nos valores de GIP à redução de triglicérides também encontrada nestes pacientes<sup>197</sup>, sugerindo que a supressão nos valores de GIP possa ter papel benéfico no metabolismo dos triglicérides<sup>198</sup>. Esta hipótese já foi verificada em um estudo com camundongos no qual o GIP mostrou promover aumento do *clearance* de triglicérides no período pós-prandial e aumentar o estoque de gordura nos adipócitos. Com a redução de sua sinalização no período pós-cirúrgico, há uma diminuição no acúmulo de gordura<sup>199</sup>.

Em nosso estudo, os valores de triglicérides sofreram importante redução no grupo cirúrgico após a intervenção, tanto no jejum quanto nos momentos pós-prandiais. Esta redução pode estar associada à redução vista nos valores de GIP pós-prandiais.



### 5.2.2.3 CCK

O CCK se diferencia das outras incretinas aqui mencionadas uma vez que sua liberação se dá pela presença de aminoácidos e ácidos graxos no duodeno, parte proximal do intestino. Esta característica nos leva a crer que, uma vez que maioria das cirurgias bariátricas omitem ou reduzem o volume de alimentos que transitam pelo duodeno, os valores de CCK ficariam muito reduzidos após tal procedimento. Em nosso estudo, de fato, três meses após a intervenção os indivíduos do grupo cirúrgico apresentaram redução significativa nos valores de área sob a curva (AUC).

É importante ressaltar que o comportamento das curvas diferiu bastante entre os grupos clínico e cirúrgico, tanto no momento pré quanto no pós-intervenção. Enquanto o grupo clínico apresentava importante redução dos valores de CCK no 60 e 120 min após a refeição, em relação ao jejum, o grupo cirúrgico apresentou uma curva quase estável, sem diferença significativa em nenhum dos momentos avaliados após o teste alimentar.

O resultado visto na literatura no entanto é diferente do encontrado no presente estudo. Jacobsen e colaboradores avaliaram o impacto de um teste de tolerância alimentar, similar ao nosso, em indivíduos não diabéticos duas semanas após RYGB. Seus resultados demonstraram uma resposta prandial aumentada na liberação de CCK em relação ao período pré-cirúrgico<sup>184</sup>. Com um tempo de seguimento de 12 meses, Dirksen e colaboradores, também observaram um aumento na liberação de CCK após o teste alimentar<sup>185</sup>. Este autor ainda observou que, apesar de em teoria o aumento de CCK devesse estar ligado a uma melhor resposta no pós-cirúrgico, já que este hormônio estimula saciedade e melhora resposta insulínica, em seu estudo os pacientes que apresentaram pior resposta a cirurgia eram aqueles com maior aumento em sua liberação<sup>200</sup>. Estudos avaliando o impacto de outras técnicas cirúrgicas na liberação de CCK são menos frequentes, porém os dados existentes associam a gastrectomia vertical à maior liberação desta incretina em comparação a RYGB<sup>201</sup>.

Com tantas respostas aumentadas de CCK no pós-cirúrgico, constatou-se que outros estímulos podem também promover a liberação deste hormônio. Dentre estes destacam-se impulsos parassimpáticos, fatores de liberação intra-luminais<sup>202</sup> e

também uma resposta pós-cirúrgica onde há um aumento no estímulo às poucas células de CCK presentes no intestino distal e alteração do número de células produtoras de CCK na mucosa do duodeno levando a sua maior produção<sup>203, 204</sup>. Os estudos avaliando estas alterações anatômicas em seres humanos, apresentavam seguimentos de no mínimo um ano após cirurgia. Nosso tempo de seguimento pode ser insuficiente para promover estas alterações de mecanismo de liberação. O estudo de Rubino e colaboradores, com 3 semanas de seguimento também apresentou redução nos valores de CCK pós-cirúrgico<sup>205</sup>.

A decorative L-shaped line consisting of a vertical line on the left and a horizontal line on the bottom, both starting from the same point on the left and extending to the right. The vertical line is slightly longer than the horizontal line.

## **6 Conclusão**

## 6 CONCLUSÃO

- A intervenção cirúrgica bariátrica num grupo de pacientes com Diabetes bastante grave foi associada a profundas alterações clínicas, metabólicas e hormonais.
- Os indivíduos submetidos a cirurgia bariátrica apresentaram redução nas variáveis de peso, IMC, colesterol total, triglicérides, glicemia, hemoglobina glicada, Pró-Insulina e RBP-4 e aumento nas variáveis de HDL-colesterol, Glucagon e FGF-19 três meses após a intervenção.
- De uma maneira geral a cirurgia bariátrica associou-se a modificações em direção ao perfil de menor risco cardiovascular e de redução da progressão da doença aterosclerótica.
- Individualmente, a notável modificação com aumento dos valores de FGF-19 associadas à intervenção cirúrgica devem ser estudadas com maior profundidade para compreensão de seu significado e sua potencial utilidade como marcador ou como um dos protagonistas no mecanismo de prevenção cardiovascular.
- As alterações encontradas podem simbolizar um novo caminho de evolução natural de condições como aterosclerose, reduzindo sua progressão ao longo dos anos. Entender os mecanismos pelos quais estas modificações no perfil

clínico dos pacientes acontecem de maneira tão rápida e eficaz é parte essencial da busca por novas estratégias de tratamento mais eficiente e conclusivas.



## **7 Referências**

## 7 REFERÊNCIAS

- 1) Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-52.
- 2) Uusitupa M, Peltonen M, Lindström J, Aunola S, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, et al. Ten-year mortality and cardiovascular morbidity in the Finnish Diabetes Prevention Study--secondary analysis of the randomized trial. *PLoS One*. 2009;4(5):e5656.
- 3) Salehi-Abargouei A, Maghsoudi Z, Shirani F, Azadbakht L. Effects of Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)-style diet on fatal or nonfatal cardiovascular diseases - incidence: a systematic review and meta-analysis on observational prospective studies. *Nutrition*. 2013;29(4):611-8.
- 4) Schwab U, Lauritzen L, Tholstrup T, Haldorssoni T, Riserus U, Uusitupa M, Becker W. Effect of the amount and type of dietary fat on cardiometabolic risk factors and risk of developing type 2 diabetes, cardiovascular diseases, and cancer: a systematic review. *Food Nutr Res*. 2014;58. doi: 10.3402/fnr.v58.25145. eCollection 2014.
- 5) Tal J, Luscombe-Marsh ND, Thompson CH, Noakes M, Buckley JD, Wittert GA et al. A very low carbohydrate, low saturated fat diet for type 2 diabetes management: a randomized trial. *Diabetes Care*. 2014;37(11):2909-18.
- 6) Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature*. 2000;407(6801): 233-41.
- 7) Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420(6917):868-74.

- 8) Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999; 340(2):115-26.
- 9) Plump AS, Smith JD, Hayek T, Aalto-Setälä K, Walsh A, Verstuyft JG, et al. Severe hypercholesterolemia and atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice created by homologous recombination in ES cells. *Cell.* 1992;71(2):343-53.
- 10) Feinman RD, Volek JS. Low carbohydrate diets improve atherogenic dyslipidemia even in the absence of weight loss. *Nutr Metab (Lond).* 2006;3:24.
- 11) Schaefer EJ. Lipoproteins, nutrition, and heart disease. *Am J Clin Nutr.* 2002; 75(2):191-212.
- 12) Jakobsen MU, O'Reilly EJ, Heitmann BL, Pereira MA, Bälter K, Fraser GE et al. Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of 11 cohort studies. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(5):1425-32.
- 13) Hu HB, Willett WC. Optimal diets for prevention of coronary heart disease. *JAMA.* 2002;288(20):2569-78.
- 14) Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013; 368(14):1279-90.
- 15) Krauss RM, Winston M, Fletcher BJ, Grundy SM. Obesity: Impact of Cardiovascular Disease. *Circulation.* 1998;98(14):1472-6.
- 16) Look AHEAD Research Group. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369(2):145-54.
- 17) Yanovski SZ, Yanovski JA. Obesity. *N Engl J Med.* 2002;346(8):591-602.



- 
- 18) Wadden TA. Treatment of obesity by moderate and severe caloric restriction. Results of clinical research trials. *Ann Intern Med.* 1993;119(7 Pt 2):688-93.
- 19) Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, Ahlin S, Andersson-Assarsson J, Anveden A, et al. Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. *JAMA.* 2014;311(22):2297-304.
- 20) Courcoulas AP, Goodpaster BH, Eagleton JK, Belle SH, Kalarchian MA, Lang W, et al. Surgical vs medical treatments for type 2 diabetes mellitus: a randomized clinical trial. *JAMA Surg.* 2014;149(7):707-15.
- 21) Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med.* 2007;357(8):741-52.
- 22) Santoro S. Adaptive and neuroendocrine procedures: a new pathway in bariatric and metabolic surgery. *Obes Surg.* 2008;18(10):1343-5.
- 23) Shah M, Law JH, Micheletto F, Sathananthan M, Dalla Man C, Cobelli C, et al. Contribution of endogenous glucagon-like peptide 1 to glucose metabolism after Roux-en-Y gastric bypass. *Diabetes.* 2014;63(2):483-93.
- 24) Tadross JA, le Roux CW. The mechanisms of weight loss after bariatric surgery. *Int J Obes (Lond).* 2009;33 Suppl 1:S28-S32.
- 25) La Barre J. Sur les possibilités d'un traitement du diabetes par l'incetine. *Bull Acad R Med Belg* 1932;12:620-634
- 26) Ballantyne GH. Peptide YY(1-36) and peptide YY(3-36): Part I. Distribution, release and actions. *Obes Surg.* 2006;16(5):651-8.

- 
- 27) Bojanowska E. Physiology and pathophysiology of glucagon-like peptide-1 (GLP-1): the role of GLP-1 in the pathogenesis of diabetes mellitus, obesity, and stress. *Med Sci Monit*, 2005;11(8):RA271-8.
- 28) Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, Batterham RL, Park A, Patterson M, et al. Oxyntomodulin suppresses appetite and reduces food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(10):4696-701.
- 29) Santoro S. Is a sleeve gastrectomy a restrictive or an adaptive procedure? Reflections on the concepts of restriction and adaptation. *Ann Surg*. 2010; 252(5):892-3.
- 30) Chaudhri OB, Salem V, Murphy KG, Bloom SR. Gastrointestinal satiety signals. *Annu Rev Physiol*. 2008;70:239-55.
- 31) Meek CL, Lewis HB, Reimann F, Gribble FM, Park AJ. The effect of bariatric surgery on gastrointestinal and pancreatic peptide hormones. *Peptides*. 2015 Sep 5. pii. <http://dx.doi.org/10.1016/j.peptides.2015.08.013>
- 32) Cooke D, Bloom S. The obesity pipeline: current strategies in the development of anti-obesity drugs. *Nat Rev Drug Discov*. 2006;5(11):919-31.
- 33) Ulshen MH, Hoyt EC, Fuller CR, Ghatei MA, Bloom SR, Lund PK. Increased ileal proglucagon expression after jejunectomy is not suppressed by inhibition of bowel growth. *Dig Dis Sci*. 1996;41(4):677-83.
- 34) Drucker DJ. The role of gut hormones in glucose homeostasis. *J Clin Invest*. 2007;117(1):24-32.
- 35) Taylor RG, Verity K, Fuller PJ. Ileal glucagon gene expression: ontogeny and response to massive small bowel resection. *Gastroenterology*. 1990;99(3):724-9.

- 
- 36) Song J, Wolf SE, Wu XW, Finnerty CC, Gauglitz GG, Herndon DN, Jeschke MG. Starvation-induced proximal gut mucosal atrophy diminished with aging. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2009;33(4):411-6.
- 37) Milton K. The critical role played by animal source foods in human (Homo) evolution. *J Nutr.* 2003;133(11 Suppl 2)::3886S-3892S.
- 38) Aiello LC, Wheeler P. The expensive-tissue hypothesis: the brain and the digestive system in human and primate evolution. *Curr Anthropol* 1995;36(2):199-221.
- 39) Irwin N, Flatt PR. Evidence for beneficial effects of compromised gastric inhibitory polypeptide action in obesity-related diabetes and possible therapeutic implications. *Diabetologia.* 2009;52(9):1724-31.
- 40) Ranganath LR, Beety JM, Morgan LM, Wright JW, Howland R, Marks V. Attenuated GLP-1 secretion in obesity: cause or consequence? *Gut.* 1996;38(6):916-9.
- 41) Das UN. Obesity: Genes, brain, gut, and environment. *Nutrition.* 2010;26(5):459-73.
- 42) Lastya A, Saraswati MR, Suastika K. The low level of glucagon-like peptide-1 (glp-1) is a risk factor of type 2 diabetes mellitus. *BMC Res Notes.* 2014;7:849.
- 43) Piteau S, Olver A, Kim SJ, Winter K, Pospisilik JA, Lynn F, et al. Reversal of islet GIP receptor down-regulation and resistance to GIP by reducing hyperglycemia in the Zucker rat. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;362(4):1007-12.
- 44) Barazzoni R, Zanetti M, Nagliati C, Cattin MR, Ferreira C, Giuricin M, et al. Gastric bypass does not normalize obesity-related changes in ghrelin profile and leads to higher acylated ghrelin fraction. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21(4):718-22.

- 45) Anderwald C, Brabant G, Bernroider E, Horn R, Brehm A, Waldäusl W, Roden M. Insulin-dependent modulation of plasma ghrelin and leptin concentrations is less pronounced in type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2003;52(7):1792-8.
- 46) Barazzoni R, Zanetti M, Stebel M, Biolo G, Cattin L, Guarneri G. Hyperleptinemia prevents increased plasma ghrelin concentration during short-term moderate caloric restriction in rats. *Gastroenterology*. 2003;124(5):1188-92.
- 47) Barazzoni R, Zanetti M, Ferreira C, Vinci P, Pirulli A, Mucci M, et al. Relationships between desacylated and acylated ghrelin and insulin sensitivity in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(10):3935-40.
- 48) Jenssen T. The many faces of proinsulin. *Scand J Clin Lab Invest*. 2006;66(1):5-6.
- 49) Jia EZ, Yang ZJ, Zhu TB, Wang LS, Chen B, Cao KJ, et al. Proinsulin is an independent predictor of the angiographical characteristics of coronary atherosclerosis. *Cardiology*. 2008;110(2):106-11.
- 50) Romeo S, Maglio C, Burza MA, Pirazzi C, Sjöholm K, Jacobson P, et al. Cardiovascular events after bariatric surgery in obese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35(12):2613-7.
- 51) Adams TD, Gress RE, Smith SC, Halverson RC, Simper SC, Rosamong WD, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med*. 2007;357(8):753-61.
- 52) Sjöström CD, Lystig T, Lindroos AK. Impact of weight change, secular trends and ageing on cardiovascular risk factors: 10-year experiences from the SOS study. *Int J Obes*. 2011;35:1413-20.

- 
- 53) Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, Sjöström CD, Karason K, Wedel H, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA*. 2012;307(1):56-65.
- 54) Ikeoka D, Mader JK, Pierber TR. Adipose tissue, inflammation and cardiovascular disease. *Rev Assoc Med Bras* 2010;56(1):116-21.
- 55) Batista CMS, Yang RZ, Lee MJ, Glynn NM, Yu DZ, Pray J, et al. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes*. 2007;56(6):1655-61.
- 56) Ingelsson E, Sundström J, Melhus H, Michälsson K, Berne C, Vasan RS, et al. Circulating retinol-binding protein 4, cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease in elderly. *Atherosclerosis*. 2009;206(1):239-44.
- 57) Empen K, Lorbeer R, Völzke H, Robinson DM, Friedrich N, Krebs A, et al. Association of serum insulin-like growth factor I with endothelial function: results from the population-based study of health in Pomerania (SHIP). *Eur J Endocrinol*. 2010;163(4):617-23.
- 58) Hylemon PB, Zhou H, Pandak WM, Ren S, Gil G, Dent P. Bile acids as regulatory molecules. *J Lipid Res*. 2009;50(8):1509-20.
- 59) Katsuma S, Hirasawa A, Tsujimoto. Bile acids promote glucagon-like peptide-1 secretion through TGR5 in a murine enteroendocrine cell line STC-1. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;329(1):386-90.
- 60) Lo C, Ljubacic S, Leibiger B, Kern M, Leibiger IB, Moede T, et al. Adipsin is an adipokine that improves  $\beta$  cell function in diabetes. *Cell*. 2014;158(1):41-53.
- 61) Han SH, Sakuma I, Shin EK, Koh KK. Antiatherosclerotic and anti-insulin resistance effects of adiponectin: basic and clinical studies. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009;52(2):126-40.

- 62) Zhu W, Cheng KKY, Vanhoutte PM, Lam KSL, Xu A. Vascular effects of adiponectin: molecular mechanisms and potential therapeutic intervention. *Clin Sci (Lond)*, 2008;114(5):361-74.
- 63) Persson J, Strawbridge RJ, McLeod O, Gertow K, Silveira A, Baldassarre D, et al. Sex-specific effects of adiponectin on carotid intima-media thickness and incident cardiovascular disease. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(8):e001853.
- 64) Saneipour M, Ghatreh-Samani K, Heydarian E, Farrokhi E, Abdian N. Adiponectin inhibits oxidized low density lipoprotein-induced increase in matrix metalloproteinase 9 expression in vascular smooth muscle cells. *ARYA Atheroscler*. 2015;11(3):191-5.
- 65) Yamawaki H, Tsubaki N, Mukohda M, Okada M, Hara Y. Omentin, a novel adipokine, induces vasodilation in rat isolated blood vessels. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010;393(4):668-72.
- 66) Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Castro A, Sabater M, Ricart W, Fernández-Real JM. Circulating omentin as a novel biomarker of endothelial dysfunction. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(8):1552-9.
- 67) Tschoner A, Sturm W, Engl J, Kaser S, Laimer M, Laimer E, et al. Retinol-binding protein 4, visceral fat, and the metabolic syndrome: effects of weight loss. *Obesity (Silver Spring)*. 2008 Nov;16(11):2439-44.
- 68) Von der Thüsen JA, Borensztajn KS, Moimas S, van Heiningen S, Teeling P, van Berkel TJ, Biessen EA. IGF-1 has plaque-stabilizing effects in atherosclerosis by altering vascular smooth muscle cell phenotype. *Am J Pathol*. 2011;178(2):924-34.
- 69) Mráz M, Lacinová Z, Kaválková P, Haluzíková D, Trachta P, Drápalová J, et al. Serum concentrations of fibroblast growth factor 19 in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus: the influence of acute hyperinsulinemia, very-low calorie diet and PPAR- $\alpha$  agonist treatment. *Physiol Res*. 2011;60(4):627-36.

- 70) Hao Y, Zhou J, Zhou M, Ma X, Lu Z, Gao M, et al. Serum levels of fibroblast growth factor 19 are inversely associated with coronary artery disease in Chinese individuals. *PLoS One*. 2013;8(8):e72345.
- 71) Quercia I, Dutia R, Kotler DP, Belsey S, Laferrère B. Gastrointestinal changes after bariatric surgery. *Diabetes Metab*. 2014;40(2):87-94.
- 72) Watanabe M, Houten SM, Matakai C, Christoffolete MA, Kim BW, Sato H, et al. Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation. *Nature*. 2006;439(7075):484-9.
- 73) Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2005;2(10):536-43.
- 74) Iacobellis G, Barbaro G. The double role of epicardial adipose tissue as pro- and anti-inflammatory organ. *Horm Metab Res*. 2008;40(7):442-5.
- 75) Rabkin SW. Epicardial fat: properties, function and relationship to obesity. *Obes Rev*. 2007;8(3): 253–261.
- 76) Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(12):1311-9.
- 77) Baker AR, Silva NF, Quinn DW, Harte AL, Pagano D, Bonser RS, et al. Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2006;5:1.
- 78) Santoro S, Milleo FQ, Malzoni CE, Klajner S, Borges PC, Santo MA, Campos FG, Artoni RF. Enterohormonal changes after digestive adaptation: five-year results of a surgical proposal to treat obesity and associated diseases. *Obes Surg*. 2008;18(1):17-26.

- 79) Santoro S, Malzoni CE, Velhote MCP, Milleo FQ, Santo MA, Klajner S, Daminani D, Maksoud JG. Digestive adaptation with intestinal reserve: a neuroendocrine-based procedure for morbid obesity. *Obes Surg.* 2006;16(10):1371-9.
- 80) Santoro S. Técnica evolutiva: ponto. *Einstein.* 2006;Supl 1:S138-S147.
- 81) Santoro S, Velhote MCP, Malzoni CE, Mechenas ASG, Scheinberg VSM. Digestive adaptation: a new surgical proposal to treat obesity based in physiology and evolution. *Einstein.* 2003;1(2):99-104.
- 82) Santoro S, Velhote MC, Mechenas ASG, Malzoni CE, Strassman V. Laparoscopic adaptive gastro-omentectomy as an early procedure to treat and prevent the progress of obesity - evolutionary and physiological support. *Rev Bras Videocir.* 2003;1(3):96-102.
- 83) Santoro S, Velhote MCP, Malzoni CE, Mechenas ASG, Damiani D, Maksoud JG. Digestive adaptation with intestinal reserve: a new surgical proposal for morbid obesity. *Rev Bras Videocir.* 2004;2(3):130-8.
- 84) Rocha PECP. Avaliação antropométrica. In: Carnaval PE. *Medidas e avaliação em ciências do esporte.* 4 ed. Rio de Janeiro: Sprint; 2000. p.17-72.
- 85) Lean MEJ, Han TS, Morrison CE. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *BMJ.* 1995;311(6998): 158-61.
- 86) Iacobellis G. Relation of epicardial fat thickness to right ventricular cavity size in obese subjects. *Am J Cardiol* 2009;104(11):1601-2.
- 87) Iacobellis G, Assael F, Ribaldo MC, Zappaterreno A, Alessi G, Di Mario U, Leonetti F. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obes Res.* 2003;11(2):304-10.



- 
- 88) Iacobellis G, Willens HJ, Barbaro G, Sharma AM. Threshold values of high-risk echocardiographic epicardial fat thickness. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16(4):887-92.
- 89) Iacobellis G, Ribaldo MC, Assael F, Vecci E, Tiberti C, Zappaterreno A, Di Mario U, Leonetti F. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(11):5163-8.
- 90) Rego JO, Iacobellis G, Sarmientos JC, Mustelier JV, Aquiles EW, Rodriguez VM, Rojas NA. Epicardial fat thickness correlates with ApoB/ApoA1 ratio, coronary calcium and carotid intima media thickness in asymptomatic subjects. *Int J Cardiol*. 2011;151(2):234-6.
- 91) Saverymuttu SH, Joseph AE, Maxwell JD. Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;292(6512):13-5.
- 92) Liang KY, Zeger SL. Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika*. 1986;73(1):13-22.
- 93) McCullagh P, Nelder JA. *Generalized linear models*. 2nd ed. London: Chapman and Hall; 1989.
- 94) Neter J, Kutner M, Nachtsheim C, Wasserman W. *Applied linear statistical models*. New York: McGraw-Hill; 1996.
- 95) Kirkwood BR, Sterne JAC. *Essential medical statistics*. 2nd ed. Massachusetts: Blackwell Science; 2006. p.502.
- 96) Mingrone G, Panunzi S, De Caetano A, Guidone C, Iaconelli A, Leccesi L, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012;366(17):1577-85.

- 97) Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Brethauer SA, Navaneethan SD, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes--3-year outcomes. *N Engl J Med*. 2014;370(21):2002-13.
- 98) Abusnana S, Abdi S, Tagure B, Elbagir M, Maleckas A. Bariatric surgery outcomes: a single-center study in the United Arab Emirates. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2015;8 461-71.
- 99) 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.
- 100) Kashyap SR, Bhatt DL, Wolski K, Watanabe RM, Abdul-Ghani M, Abood B, et al. Metabolic effects of bariatric surgery in patients with moderate obesity and type 2 diabetes: analysis of a randomized control trial comparing surgery with intensive medical treatment. *Diabetes Care* 2013;36(8):2175-82.
- 101) Hsu CC, Almulaifi A, Chen JC, Ser KH, Chen SC, Hsu KC, et al. Effect of bariatric surgery vs medical treatment on type 2 diabetes in patients with body mass index lower than 35 five-year outcome. *JAMA Surg*. 2015;150(12):1117-24.
- 102) Leichman JG, Aguilar D, King TM, Mehta S, Majka C, Scarborough T, et al. Improvements in systemic metabolism, anthropometrics, and left ventricular geometry 3 months after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2006;2(6):592-9.
- 103) Parikh M, Chung M, Sheth S, McMacken M, Zahra T, Saunders JK, et al. Randomized pilot trial of bariatric surgery versus intensive medical weight management on diabetes remission in type 2 diabetic patients who do NOT meet NIH criteria for surgery and the role of soluble RAGE as a novel biomarker of success. *Ann Surg*. 2014;260(4):617-22.

- 104) Liang Z, Wu Q, Chen B, Yu P, Zhao H, Ouyang X. Effect of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery on type 2 diabetes mellitus with hypertension: a randomized controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;101(1):50-6.
- 105) Leonetti F, Capoccia D, Coccia F, Casella G, Baglio G, Paradiso F, et al. Obesity, type 2 diabetes mellitus, and other comorbidities: a prospective cohort study of laparoscopic sleeve gastrectomy vs medical treatment. *Arch Surg.* 2012; 147(8):694-700.
- 106) Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, Chapman L, Schachter LM, Skinner S, et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;299(3):316-23.
- 107) Leahey TM, Bond DS, Irwin SR, Crowther JH, Wing RR. When is the best time to deliver behavioral intervention to bariatric surgery patients: before or after surgery? *Surg Obes Relat Dis.* 2009;5(1): 99-102.
- 108) Kaly P, Orellana S, Torrella T, Takagishi C, Saff-Koche L, Murr MM. Unrealistic weight loss expectations in candidates for bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2008;4(1):6-10.
- 109) Bauchowitz A, Azarbad L, Day K, Gonder-Frederick L. Evaluation of expectations and knowledge in bariatric surgery patients. *Surg Obes Relat Dis.* 2007;3(5):554-8.
- 110) Chronaiou A, Tsoli M, Kehagias I, Leotsinidis M, Kalfarentzos F, Alexandrides TK. Lower ghrelin levels and exaggerated postprandial peptide-YY, glucagon-like peptide-1, and insulin responses, after gastric fundus resection, in patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass: a randomized clinical trial. *Obes Surg.* 2012;22(11):1761-70.
- 111) 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.

- 112) Ricci C, Gaeta M, Rausa E, Asti E, Banderra F, Bonavina L. Long-term effects of bariatric surgery on type II diabetes, hypertension and hyperlipidemia: a meta-analysis and meta-regression study with 5-year follow-up. *Obes Surg*. 2015; 25(3):397-405.
- 113) Benaiges D, Sagué M, Flores-Le Roux JA, Pedro-Botet J, Ramón JM, Villatoro M, et al. Predictors of hypertension remission and recurrence after bariatric surgery. *Am J Hypertens*. 2015 Sep 7. pii: hpv153.
- 114) Batista CMS, Yang RZ, Lee MJ, Glynn NM, Yu DZ, Pray J, et al. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes*. 2007;56(6):1655-61.
- 115) Shibata R, Ouchi N, Kikuchi R, Takahashi R, Takeshita K, Kataoka Y, et al. Circulating omentin is associated with coronary artery disease in men. *Atherosclerosis*. 2011; 219(2):811-4.
- 116) Yang RZ, Lee MJ, Hu H, Pray J, Wu HB, Hansen BC, et al. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;290(6):E1253-61.
- 117) Siejka A, Jankiewicz-Wika J, Kolomecki J, Piestrzeniewicz K, Świętosławski J, Stępień H, Komorowski J. Long-term impact of vertical banded gastroplasty (VBG) on plasma concentration of leptin, soluble leptin receptor, ghrelin, omentin-1, obestatin, and retinol binding protein 4 (RBP4) in patients with severe obesity. *Cytokine*. 2013; 64(2):490-3.
- 118) Hoeller F, Brix JM, Scherthaner GH, Kopp HP, Gulz E, Scherthaner G. Omentin levels are significantly decreased in patients with morbid obesity and increase after bariatric surgery. Abstract Number: 1865-P American Diabetes Association, 71st Scientific Sessions, 2011 June 24-28, San Diego, CA, USA.

- 119) Lapointe M, Poirier P, Martin J, Bastien M, Auclair A, Cianflone K. Omentin changes following bariatric surgery and predictive links with biomarkers for risk of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:124.
- 120) Xu Y, Ma M, Ippolito GC, Schroeder Jr HW, Carroll MC, Volanakis JE. Complement activation in factor D-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98(25):14577-82.
- 121) Flier JS, Cook KS, Usher P, Spiegelman BM. Severely impaired adiponin expression in genetic and acquired obesity. *Science*. 1987;237(4813):405-8.
- 122) Lo JC, Ljubicic S, Leibiger B, Kern M, Leibiger IB, Moede T, et al. Adiponin is an adipokine that improves  $\beta$  cell function in diabetes. *Cell*. 2014;158(1):41-53.
- 123) Cianflone K, Zhang XJ, Genest Jr J, Sniderman A. Plasma acylation-stimulating protein in coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17(7):1239-44.
- 124) Luc G, Empana JP, Morange P, Juhan-Vague I, Arveiler D, Ferrieres J, et al. Adipocytokines and the risk of coronary heart disease in healthy middle aged men: the PRIME Study. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34(1):118-126.
- 125) Savvidou S, Karatzidou K, Tsakiri K, Gagalis A, Hytioglou P, Goulis J. Circulating adiponectin levels in type 2 diabetes mellitus patients with or without non-alcoholic fatty liver disease: Results of a small, open-label, randomized controlled intervention trial in a subgroup receiving short-term exenatide. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016 Jan 9. pii:S0168-8227(16)00006-1, doi: 10.1016/j.diabres.2015.12.003
- 126) Brethauer SA, Aminian A, Romero-Talamás H, Batayyah E, Mackey J, Kennedy L, Kashyap SR, Kirwan JP, Rogula T, Kroh M, Chand B, Schauer PR: Can diabetes be surgically cured? Long-term metabolic effects of bariatric surgery in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg* 2013, 258:628–636.

- 127) Umeda LM, Pereira AZ, Carneiro G, Arasaki CH, Zanella MT. Postprandial adiponectin levels are associated with improvements in postprandial triglycerides after Roux-en-Y gastric bypass in type 2 diabetic patients. *Metab Syndr Relat Disord.* 2013;11(5):343-8.
- 128) Trakhtenbroit MA, Leichman JG, Algahim MF, Miller CC 3rd, Moody FG, Lux TR, Taegtmeier H. Body weight, insulin resistance, and serum adipokine levels 2 years after 2 types of bariatric surgery. *Am J Med.* 2009;122(5):435-42.
- 129) Herder C, Peltonen M, Svensson PA, Carstensen M, Jacobson P, Roden M, et al. Adiponectin and bariatric surgery: associations with diabetes and cardiovascular disease in the Swedish Obese Subjects Study. *Diabetes Care.* 2014;37(5):1401-9.
- 130) Rathmann W, Herder C. Adiponectin and cardiovascular mortality: evidence for “reverse epidemiology”. *Horm Metab Res.* 2007;39(1):1-2.
- 131) Burgers AM, Biermasz NR, Schoones JW, Pereira AM, Renehan AG, Zwahlen M, et al. Meta-analysis and dose-response metaregression: circulating insulin-like growth factor I (IGF-I) and mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(9):2912-20.
- 132) Higashi Y, Quevedo HC, Tiwari S, Sukhanov S, Shai SY, Anwar A, Delafontaine P. Interaction between insulin-like growth factor-1 IGF-1, atherosclerosis and vascular aging. *Front Horm Res.* 2014;43:107-24.
- 133) De Lorenzo A, Moreira AS, Souza EG, Oliveira GM. Insulin-like growth factor-1 in early-onset coronary artery disease: Insights into the pathophysiology of atherosclerosis. *Int J Cardiol.* 2016;202:1-2.

- 134) Janssen JA, Stolk RP, Pols HA, Grobbee DE, Lamberts SW. Serum total IGF-I, free IGF-I, and IGFB-1 levels in an elderly population: relation to cardiovascular risk factors and disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998; 18(2):277-82.
- 135) Pellitero S, Granada ML, Martinez E, Balibrea JM, Guanyabens E, Serra A, et al. IGF1 modifications after bariatric surgery in morbidly obese patients: potential implications of nutritional status according to specific surgical technique. *Eur J Endocrinol.* 2013;169(5):695-703.
- 136) Engstrom BE, Burman P, Holdstock C, Ohrvall M, Sundbom M, Karlsson FA. Effects of gastric bypass on the GH/IGF-I axis in severe obesity – and a comparison with GH deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2006;154(1):53-9.
- 137) Graham TE, Yang Q, Blüher M, Hammarstedt A, Ciaraldi TP, Henry RR, et al. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. *N Engl J Med.* 2006;354(24):2552-63.
- 138) Yang Q, Graham TE, Mody N, Preitner F, Peroni OD, Zabolotny JM, et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature* 2005;436(7049):356-62.
- 139) Lee JW, Im JA, Lee HR, Shim JY, Youn BS, Lee DC. Visceral adiposity is associated with serum retinol binding protein-4 levels in healthy women. *Obesity (Silver Spring).* 2007;15(9):2225-32.
- 140) Sun Q, Kiernan UA, Shi L, Phillips DA, Kahn BB, Hu FB, et al. Plasma retinol-binding protein 4 (RBP4) levels and risk of coronary heart disease: a prospective analysis among women in nurses' health study. *Circulation.* 2013;127(19):1938-47.

- 141) Bobbert T, Raila J, Schwarz F, Mai K, Henze A, Pfeiffer AF, et al. Relation between retinol, retinol-binding protein 4, transthyretin and carotid intima media thickness. *Atherosclerosis*. 2010;213(2):549-51.
- 142) Ingelsson E, Sundström J, Melhus H, Michaëlsson K, Berne C, Vasan RS, et al. Circulating retinol-binding protein 4, cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease in elderly. *Atherosclerosis*. 2009;206(1):239-44.
- 143) Cabré A, Lázaro I, Girona J, Manzanares AF, Plana N, Heras M, Masana L. Retinol-binding protein 4 as a plasma biomarker of renal dysfunction and cardiovascular disease. *J Intern Med* 2007;262(4):496-503.
- 144) Feng S, Zhu Y, Yan C, Wang Y, Zhang Z. Retinol binding protein 4 correlates with and is an early predictor of carotid atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus patients. *J Biomed Res*. 2015 Jul 3;29. doi: 10.7555/JBR.29.20140087.
- 145) Balagopal P, Graham TE, Kahn BB, Altomare A, Funanage V, George D. Reduction of elevated serum retinol binding protein in obese children by lifestyle intervention: association with subclinical inflammation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(5):1971-4.
- 146) Park SE, Kim DH, Lee JH, Park JS, Kang ES, Ahn CW, Lee HC, Cha BS. Retinol-binding protein-4 is associated with endothelial dysfunction in adults with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. 2009;204(1):23-5.
- 147) Zethelius B, Byberg L, Hales CN, Lithell H, Berne C. Proinsulin is an independent predictor of coronary heart disease: Report from a 27-year follow-up study. *Circulation* 2002;105(18):2153-8.
- 148) Yudkin JS, May M, Elwood P, Yarnell JW, Greenwood R, Davey Smith G; aarphilly Study: Concentrations of proinsulin like molecules predict coronary heart disease risk independently of insulin: prospective data from the Caerphilly Study. *Diabetologia* 2002;45(3):327-36.



- 149) Lindahl B, Dinesen B, Eliasson M, Røder M, Jansson JH, Huhtasaari F, Hallmans G. High proinsulin concentration precedes acute myocardial infarction in a nondiabetic population. *Metabolism*. 1999;48(9):1197-202.
- 150) Festa A, D'Agostino R, Mykkänen L, Tracy RP, Zaccaro DJ, Hales CN, Haffner SM. Relative contribution of insulin and its precursors to fibrinogen and PAI-1 in a large population with different states of glucose tolerance. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(3):562-8.
- 151) Laferrère B, Reilly D, Arias S, Swerdlow N, Gorroochurn P, Bawa B, et al. Differential metabolic impact of gastric bypass surgery versus dietary intervention in obese diabetic subjects despite identical weight loss. *Sci Transl Med*. 2011; 3(80):80re2.
- 152) Ortega FJ, Moreno-Navarrete JM, Sabater M, Ricart W, Frühbeck G, Fernández-Real JM. Circulating glucagon is associated with inflammatory mediators in metabolically compromised subjects. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(4):639-45.
- 153) Korner J, Bessler M, Inabnet W, Taveras C, Holst JJ. Exaggerated glucagon-like peptide-1 and blunted glucose-dependent insulinotropic peptide secretion are associated with Roux-en-Y gastric bypass but not adjustable gastric banding. *Surg Obes Relat Dis*. 2007;3(6):597-601.
- 154) Clements RH, Gonzalez QH, Long CI, Wittert G, Laws HL. Hormonal changes after Roux-en Y gastric bypass for morbid obesity and the control of type-II diabetes mellitus. *Am Surg*. 2004;70(1):1-4.
- 155) Meryn S, Stein D, Straus EW. Fasting- and meal-stimulated peptide hormone concentrations before and after gastric surgery for morbid obesity. *Metabolism*. 1986;35(9):798-802.

- 156) Swarbrick MM, Stanhope KL, Austrheim-Smith IT, Van Loan MD, Ali MR, et al. Longitudinal changes in pancreatic and adipocyte hormones following Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Diabetologia*. 2008;51(10):1901-11.
- 157) Umeda LM, Silva EA, Carneiro G, Arasaki CH, Geloneze B, Zanella MT. Early improvement in glycemic control after bariatric surgery and its relationships with insulin, GLP-1, and glucagon secretion in type 2 diabetic patients. *Obes Surg*. 2011;21(7):896-901.
- 158) Haluzíková D, Lacinová Z, Kaválková P, Drápalová J, Křížová J, Bártlová M, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy differentially affects serum concentrations of FGF-19 and FGF-21 in morbidly obese subjects. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(7):1335-42.
- 159) Jansen PL, Van Werven J, Aarts E, Berends F, Janssen I, Stoker J, Schaap FG. Alterations of hormonally active fibroblast growth factors after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Dig Dis*. 2011;29(1):48-51.
- 160) Pournaras DJ, Glicksman C, Vincent RP, Kuganolipava S, Alagband-Zadeh J, Mahon D, et al. The role of bile after Roux-en-Y gastric bypass in promoting weight loss and improving glycaemic control. *Endocrinology*. 2012;153(8):3613-9.
- 161) Steinert RE, Peterli R, Keller S, Meyer-Gerspach AC, Drewe J, Peters T, Beglinger C. Bile acids and gut peptide secretion after bariatric surgery: a 1-year prospective randomized pilot trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(12):E660-8.
- 162) Kumar S, Lau R, Hall C, Palaia T, Brathwaite CE, Ragolia L. Bile acid elevation after Roux-en-Y gastric bypass is associated with cardio-protective effect in Zucker Diabetic Fatty rats. *Int J Surg*. 2015;24(Pt A):70-4.
- 163) Cole AJ, Teigen LM, Jahansouz C, Earthman CP, Sibley SD. The influence of bariatric surgery on serum bile acids in humans and potential metabolic and hormonal implications: a systematic review. *Curr Obes Rep*. 2015;4(4):441-50.

- 164) Belgaumkar AP, Vincent RP, Carswell KA, Hughes RD, Alaghband-Zadeh J, Mitry RR, et al. Changes in bile acid profile after laparoscopic sleeve gastrectomy are associated with improvements in metabolic profile and fatty liver disease. *Obes Surg*. 2015 Sep 4. doi 10.1007/s11695-015-1878-1
- 165) Kuipers F, Stroeve JH, Caron S, Staels B. Bile acids, farnesoid X receptor, atherosclerosis and metabolic control. *Curr Opin Lipidol*. 2007;18(3):289-97.
- 166) Guo GL, Santamarina-Fojo S, Akiyama TE, Amar MJ, Paigen BJ, Brewer Jr. B, Gonzalez FJ. Effects of FXR in foam-cell formation and atherosclerosis development. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1761(12):1401-9.
- 167) Hartman HB, Gardell SJ, Petucci CJ, Wang S, Krueger JA, Evans MJ. Activation of farnesoid X receptor prevents atherosclerotic lesion formation in LDLR2/2 and apoE2/2 mice. *J Lipid Res*. 2009;50(6):1090-100.
- 168) Potthoff MJ, Boney-Montoya J, Choi M, He T, Sunny NE, Satapati S, et al. FGF15/19 regulates hepatic glucose metabolism by inhibiting the CREB-PGC-1 $\alpha$  pathway. *Cell Metab*. 2011;13(6):729-38.
- 169) Lundåsen T, Gälman C, Angelin B, Rudling M. Circulating intestinal fibroblast growth factor 19 has a pronounced diurnal variation and modulates hepatic bile acid synthesis in man. *J Intern Med*. 2006;260(6):530-6.
- 170) Beenken A, Mohammadi M. The FGF family: biology, pathophysiology and therapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2009;8(3):235-53.
- 171) Tomlinson E, Fu L, John L, Hultgren B, Huang X, Renz M, et al. Transgenic mice expressing human fibroblast growth factor-19 display increased metabolic rate and decreased adiposity. *Endocrinology*. 2002;143(5):1741-7.

- 172) Fu L, John LM, Adams SH, Yu XX, Tomlinson E, Renz M, et al. Fibroblast growth factor19 increases metabolic rate and reverses dietary and leptin deficient diabetes. *Endocrinology*. 2004;145(6):2594-603.
- 173) Fang Q, Li H, Song Q, Yang W, Hou X, Ma X, et al. Serum fibroblast growth factor 19 levels are decreased in Chinese subjects with impaired fasting glucose and inversely associated with fasting plasma glucose levels. *Diabetes Care*. 2013;36(9):2810-4.
- 174) Stejskal D, Karpíšek M, Hanulová Z, Stejskal P. Fibroblast growth factor-19: development, analytical characterization and clinical evaluation of a new ELISA test. *Scand J Clin Lab Invest*. 2008;68(6):501-507.
- 175) Barutcuoglu B, Basol G, Cakir Y, Cetinkalp S, Parildar Z, Kabaroglu C, et al. Fibroblast growth factor-19 levels in type 2 diabetic patients with metabolic syndrome. *Ann Clin Lab Sci*. 2011;41(4):390-6.
- 176) Chennamsetty I, Claudel T, Kostner KM, Trauner M, Kostner GM. FGF19 signaling cascade suppresses APOA gene expression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(5):1220-7.
- 177) Hao Y, Zhou J, Zhou M, Ma X, Lu Z, Gao M, et al. Serum levels of fibroblast growth factor 19 are inversely associated with coronary artery disease in Chinese individuals. *PLoS One*. 2013;8(8):e72345.
- 178) Gerhard GS, Styer AM, Wood GC, Roesch SL, Petrick AT, Gabrielsen J, et al. A role for fibroblast growth factor 19 and bile acids in diabetes remission after Roux-en-Y gastric bypass. *Diabetes Care*. 2013;36(7):1859-64.
- 179) Jørgensen NB, Dirksen C, Bojsen-Møller KN, Kristiansen VB, Wulff BS, Rainteau D, et al. Improvements in glucose metabolism early after gastric bypass surgery are not explained by increases in total bile acids and fibroblast growth factor 19 concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(3):E396-E406.

- 180) Sachdev S, Wang Q, Billington C, Connett J, Ahmed L, Inabnet W, et al. FGF 19 and bile acids increase following Roux-en-Y gastric bypass but not after medical management in patients with type 2 diabetes. *Obes Surg*. 2015 Aug 11.
- 181) Kohli R, Kirby M, Setchell KD, Jha P, Klustaitis K, Woollett LA, et al. Intestinal adaptation after ileal interposition surgery increases bile acid recycling and protects against obesity-related comorbidities. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010;299(3):G652-60.
- 182) Le Roux CW, Batterham RL, Aylwin SJ, Patterson M, Borg CM, Wynne KJ, et al. Attenuated peptide YY release in obese subjects is associated with reduced satiety. *Endocrinology*. 2006;147(1):3-8.
- 183) Boey D, Heilbronn L, Sainsbury A, Laybutt R, Kriketos A, Herzog H, Campbell LV. Low serum PYY is linked to insulin resistance in first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes. *Neuropeptides*. 2006;40(5):317-24.
- 184) Jacobsen SH, Olesen SC, Dirksen C, Jørgensen NB, Bojsen-Møller KN, Kielgast U, et al. Changes in gastrointestinal hormone responses, insulin sensitivity, and  $\beta$ -cell function within 2 weeks after gastric bypass in non-diabetic subjects. *Obes Surg*. 2012;22(7):1084-96.
- 185) Dirksen C, Bojsen-Møller JN, Jørgensen SH, Kristiansen VB, Naver LS, Hansen DL, et al. Exaggerated release and preserved insulinotropic action of glucagon-like peptide-1 underlie insulin hypersecretion in glucose-tolerant individuals after Roux-en-Y gastric bypass. *Diabetologia*. 2013;56(12):2679-87.
- 186) Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, Withers DJ, Frost GS, et al. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. *N Engl J Med*. 2003;349(10): 941-8.

- 187) English PJ, Ashcroft A, Patterson M, Dovey TM, Halford JC, Harrison J, et al. Fasting plasma peptide-YY concentrations are elevated but do not rise postprandially in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2006;49(9):2219-21.
- 188) Fernández-García JC, Murri M, Coin-Aragüez L, Alcaide J, El Bekay R, Tinahones FJ. GLP-1 and peptide YY secretory response after fat load is impaired by insulin resistance, impaired fasting glucose and type 2 diabetes in morbidly obese subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;80(5):671-6.
- 189) Smith RM, Klein R, Kruzliak P, Zulli A. Role of peptide YY in blood vessel function and atherosclerosis in a rabbit model. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2015;42(6):648-52.
- 190) Adrian TE, Sagor GR, Savage AP, Bacarese-Hamilton AJ, Hall GM, Bloom SR. Peptide YY kinetics and effects on blood pressure and circulating pancreatic and gastrointestinal hormones and metabolites in man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;63(4):803-7.
- 191) Nauck M, Stockmann F, Ebert R, Creutzfeldt W: Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*. 1986;29(1):46-52.
- 192) Calanna S, Christensen M, Holst JJ, Laferrère B, Gluud LL, Vilsbøll T, Knop FK. Secretion of glucagon-like peptide-1 in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses of clinical studies. *Diabetologia*. 2013;56(5):965-72.
- 193) Rubino F. Bariatric surgery: effects on glucose homeostasis . *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2006;9(4):497-507.
- 194) Nagashima M, Watanabe T, Terasaki M, Tomoyasu M, Nohtomi K, Kim-Kaneyama J, et al. Native incretins prevent the development of atherosclerotic lesions in apolipoprotein E knockout mice. *Diabetologia*. 2011;54(10):2649-59.

- 195) Nogi Y, Nagashima M, Terasaki M, Nohtomi K, Watanabe T, Hirano T. Glucose-dependent insulintropic polypeptide prevents the progression of macrophage-driven atherosclerosis in diabetic apolipoprotein E-null mice. *PLoS One*. 2012;7(4):e35683.
- 196) Mingrone G, Nolfo G, Gissey GC, Iaconelli A, Leccesi L, Guidone C, et al. Circadian rhythms of GIP and GLP1 in glucose-tolerant and in type 2 diabetic patients after biliopancreatic diversion. *Diabetologia*. 2009;52(5):873-81.
- 197) Griffo E, Cotugno M, Nosso G, Saldamacchia G, Mangione A, Angrisani L, et al. Effects of sleeve gastrectomy and gastric bypass on postprandial lipid profile in obese type 2 diabetic patients: a 2-year follow-up. *Obes Surg*. 2015 Oct 15.
- 198) Rao RS, Kini S. GIP and bariatric surgery. *Obes Surg*. 2011;21(2): 244-52.
- 199) Miyawaki K, Yamada Y, Ban N, Ihara Y, Tsukiyama K, Zhou H, et al. Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. *Nat Med*. 2002;8(7):738-42.
- 200) Dirksen C, Jørgensen NB, Bojsen-Møller KN, Kielgast U, Jacobsen SH, Clausen TR, et al. Gut hormones, early dumping and resting energy expenditure in patients with good and poor weight loss response after Roux-en-Y gastric bypass. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(11):1452-9.
- 201) Peterli R, Steinert RE, Woelnerhanssen B, Peters T, Christoffel-Courtin C, Gass M, et al. Metabolic and hormonal changes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a randomized, prospective trial. *Obes Surg*. 2012; 22(5):740-8.
- 202) Liddle RA. Regulation of cholecystokinin secretion by intraluminal releasing factors. *Am J Physiol*. 1995;269(3 Pt 1):G319-27.

- 203) Mendieta-Zerón H, Larrad-Jiménez Á, Burrell MA, Rodríguez MM, Da Boit K, Frühbeck G, Diéguez C. Biliopancreatic diversion induces villi elongation and cholecystokinin and ghrelin increase Diabetes Metab Syndr. 2011;5(2):66-70.
- 204) Ockander L, Hedenbro, JL, Rehfeld JF, Sjölund K. Jejunoileal bypass changes the duodenal cholecystokinin and somatostatin cell density Obes Surg. 2003;13(4):584-90.
- 205) Rubino F, Gagner M, Gentileschi P, Kini S, Fukuyama S, Feng J, Diamond E. The early effect of the Roux-en-Y gastric bypass on hormones involved in body weight regulation and glucose metabolism. Ann Surg. 2004;240(2):236-42.





## **Apêndices**

## APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - CLÍNICO

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP<sup>1</sup>

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

#### DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME: .....
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: ..... SEXO: M  F
- DATA NASCIMENTO: ...../...../.....
- ENDEREÇO ..... Nº ..... APTO: .....
- BAIRRO: ..... CIDADE: .....
- CEP: ..... TELEFONE: DDD (.....) .....
2. RESPONSÁVEL LEGAL .....
- NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) .....
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE: ..... SEXO: M  F
- DATA NASCIMENTO: ...../...../.....
- ENDEREÇO: ..... Nº ..... APTO: .....
- BAIRRO: ..... CIDADE: .....
- CEP: ..... TELEFONE: DDD (.....) .....

#### DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA "EFEITO DA CIRURGIA BARIÁTRICA ADAPTAÇÕES DIGESTIVAS III SOBRE PARÂMETROS CLÍNICOS, LABORATORIAIS E FATORES DE RISCO CARDIOVASCULARES"
- PESQUISADOR: Dr. Bruno Caramelli e Fernanda Reis de Azevedo
- CARGO/FUNÇÃO: Diretor UNMIC e Aluna de Pós graduação
- INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº CRM 49636 e CRN 28133
- UNIDADE DO HCFMUSP: Unidade de Medicina Interdisciplinar em Cardiologia do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
- RISCO MÍNIMO  RISCO MÉDIO
- RISCO BAIXO  RISCO MAIOR
4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 48 meses

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável \_\_\_\_\_

Rubrica do pesquisador \_\_\_\_\_

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

1 – Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que visa avaliar os fatores de risco cardiovascular (pressão alta, colesterol, nível de açúcar no sangue, nível de hormônios reguladores do apetite) em indivíduos diabéticos em tratamento, que já façam uso de insulina, mas mesmo assim seu nível de açúcar no sangue ainda não esteja controlado e que realizaram ou não a cirurgia Adaptações digestivas III. O estudo será realizado com 20 indivíduos sendo que 10 indivíduos farão a cirurgia Adaptações Digestivas III e dez indivíduos continuarão o tratamento clínico no hospital. Os dois grupos serão acompanhados pelos profissionais de saúde que fazem parte da pesquisa e realizarão os mesmos exames.

2 – Se o senhor(a) aceitar participar deste estudo, no início de 2011 será realizado, em um dia previamente combinado, uma avaliação através de um questionário com dados sobre sua saúde pessoal, uso de medicações, antecedentes de saúde na família e questões sobre hábitos de alimentação e atividade física. Os profissionais de saúde farão um exame clínico que consistirá na medida da pressão arterial, peso, altura, pregas cutâneas e circunferência abdominal. Nesse mesmo dia, será colhido sangue em jejum de 12 horas e após 15, 30, 45, 60, 90 e 120 minutos da ingestão de um copo de 250 ml de Resource Ultra Plus Baunilha®, uma bebida que contém todos os nutrientes de uma refeição balanceada. Esta coleta irá ser depois analisada para determinação da quantidade de: glicose, colesterol total, HDL, LDL, triglicérides e hormônios reguladores do apetite (PAI-1, Resistina, Adiponectina, Angiotensinogênio, Glucagon, insulina, Pró-insulina, peptídeo C, GLP-1, PYY, GIP, CCK-8, grelina acetilada e não acetilada, IGF-I, Adipsina, Apelina, Catepsina, Omentina, Quemerina, Vasfatina, Amilóide A sérico, RBP-4, TNF- $\alpha$ , VIP IL-6, MCP-1, NPY, ácidos graxos livres e ácidos biliares). Dessa forma, para realização destes exames, o senhor(a) necessitará da disponibilidade por duas horas durante a manhã. Ainda neste dia, será realizado o exame de ecocardiografia da gordura epicárdica (uma camada de gordura presente ao redor do coração), **ultrassonografia abdominal (para verificar a saúde do fígado) e um PET-CT (para verificar se há lesões nas artérias do coração)**. Em duas outras ocasiões, três meses após a data da cirurgia e 24 meses após a mesma, serão realizados novamente o exame clínico com medida de peso, altura, circunferência abdominal e pressão arterial, laboratorial (coleta de sangue), **ultrassonografia abdominal, PET-CT (combinação de dois tipos de tomografia)** e o ecocardiograma da gordura epicárdica, de maneira idêntica a inicial;

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável\_\_\_\_\_

Rubrica do pesquisador\_\_\_\_\_

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

3 – As coletas de sangue seriadas (jejum e a cada 15 minutos) serão realizadas por punção periférica da veia do antebraço; o exame de ultrassonografia abdominal será realizado com o indivíduo deitado em uma maca e um aparelho de ultrassom posicionado na sua barriga com uso de gel para facilitar o deslize da sonda na pele; o exame de ecocardiografia da gordura epicárdica será realizado com um aparelho de ecocardiografia posicionado no peito do indivíduo deitado de lado e com uso de gel para facilitar o deslize do cursor na pele; o exame de PET-CT será realizado com uma máquina de tomografia e o indivíduo receberá uma injeção com substância para criar contraste (que não traz nenhum efeito colateral) e deverá permanecer deitado na maca que vai passar por dentro de um círculo onde as imagens serão captadas pelo computador. Os últimos três procedimentos descritos são considerados simples, rápidos e indolores, além de não serem invasivos.

4 - O único desconforto trazido pelo estudo é pelas três (3) ocasiões em que será necessário coletar a amostra de sangue seriada por punção venosa, procedimento simples e isento de complicações graves, exceto por possibilidade de pouca dor e eventualmente pequeno hematoma no local. Os outros exames (ultrassonografia do abdome, ecocardiografia de gordura epicárdica e PET-DT) são rápidos, não invasivos e indolores. Entretanto, raramente pode haver algum desconforto pela pressão do aparelho no peito ou no tórax, que são prontamente aliviados;

5 – Não há benefício direto para o participante e somente no final do estudo poderemos concluir se existe de fato associação entre a diminuição dos fatores de risco cardiovascular em indivíduos diabéticos submetidos a cirurgia Adaptações Digestivas III após 3 meses e dois anos e aqueles que foram mantidos em tratamento clínico. **Todas as questões referentes ao procedimento cirúrgico serão de responsabilidade da equipe cirúrgica responsável;**

6 – Não existe consenso na literatura quanto a procedimentos alternativos disponíveis que possam ser mais vantajosos ao paciente;

7 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O estudo é organizado pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo sendo que o principal investigador é o médico Prof. Dr. Bruno Caramelli e a pesquisadora executante a nutricionista Dra. Fernanda Reis de Azevedo, que podem ser encontrados no endereço InCor- Av Dr Enéas Carvalho de Aguiar, 44, UMIC Telefone(s) InCor 2661-5376. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovidio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 2661-6442 ramal 26 – E-mail: [cappesq@hcnet.usp.br](mailto:cappesq@hcnet.usp.br).

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável\_\_\_\_\_

Rubrica do pesquisador\_\_\_\_\_

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

4

8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

09 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;

10 – O paciente tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

11 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

12 – O pesquisador se compromete a utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "Efeito da Cirurgia Bariátrica Adaptações Digestivas III sobre Parâmetros Clínicos, Laboratoriais e Fatores de Risco Cardiovasculares".

Eu discuti com o Dr. Bruno Caramelli/ Dra. Fernanda Reis de Azevedo sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável\_\_\_\_\_

Rubrica do pesquisador\_\_\_\_\_

( ) Aceito que a amostra do meu sangue seja armazenado para possível estudo futuro.

( ) Não aceito a amostra do meu sangue seja armazenado.

-----

Assinatura do paciente/representante legal                      Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

-----

Assinatura da testemunha    Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

*(Somente para o responsável do projeto)*

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

-----

Assinatura do responsável pelo estudo                              Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável \_\_\_\_\_

Rubrica do pesquisador \_\_\_\_\_

## APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - CIRÚRGICO

1

### HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

##### DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME: .....
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: ..... SEXO: M  F
- DATA NASCIMENTO: ...../...../.....
- ENDEREÇO ..... Nº ..... APTO: .....
- BAIRRO: ..... CIDADE .....
- CEP: ..... TELEFONE: DDD (.....) .....
2. RESPONSÁVEL LEGAL .....
- NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) .....
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE: ..... SEXO: M  F
- DATA NASCIMENTO: ...../...../.....
- ENDEREÇO: ..... Nº ..... APTO: .....
- BAIRRO: ..... CIDADE: .....
- CEP: ..... TELEFONE: DDD (.....) .....

##### DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA "EFEITO DA CIRURGIA BARIÁTRICA ADAPTAÇÕES DIGESTIVAS III SOBRE PARÂMETROS CLÍNICOS, LABORATORIAIS E FATORES DE RISCO CARDIOVASCULARES"
- PESQUISADOR: Dr. Bruno Caramelli e Fernanda Reis de Azevedo
- CARGO/FUNÇÃO: Diretor UNMIC – InCor do HCFMUSP e Aluna de Pós graduação do programa de Cardiologia da USP
- INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº CRM 49636 e CRN 28133
- UNIDADE DO HCFMUSP: Unidade de Medicina Interdisciplinar em Cardiologia do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
- |              |                          |             |                                     |
|--------------|--------------------------|-------------|-------------------------------------|
| RISCO MÍNIMO | <input type="checkbox"/> | RISCO MÉDIO | <input checked="" type="checkbox"/> |
| RISCO BAIXO  | <input type="checkbox"/> | RISCO MAIOR | <input type="checkbox"/>            |
4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 48 meses

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável \_\_\_\_\_

Rubrica do pesquisador \_\_\_\_\_

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

1 – Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que visa avaliar os fatores de risco cardiovascular (pressão alta, colesterol, açúcar, nível de hormônios reguladores do apetite no sangue) em indivíduos diabéticos sob tratamento, que já fazem uso de insulina, mas mesmo assim sem controle dos níveis de açúcar no sangue. O estudo será realizado com 20 indivíduos sendo que, por meio de sorteio, 10 deles serão submetidos à cirurgia bariátrica denominada Adaptações Digestivas III e dez continuarão o tratamento clínico rigoroso no hospital. Os dois grupos serão acompanhados pelos profissionais de saúde que fazem parte da pesquisa e realizarão os mesmos exames. **O processo de seleção para cirurgia ou tratamento clínico rigoroso será determinado por um sistema de sorteio utilizado em pesquisa clínica, onde os pesquisadores não influenciam na escolha.**

2 – Se o senhor aceitar participar deste estudo, será realizado, em um dia previamente combinado, uma avaliação através de um questionário com dados sobre sua saúde pessoal, uso de medicações, antecedentes de saúde na família e questões sobre hábitos de alimentação e atividade física. Os profissionais de saúde farão um exame clínico que consistirá na medida da pressão arterial, peso, altura, pregas cutâneas e circunferência abdominal. Nesse mesmo dia, será colhido sangue em jejum de 12 horas e após 15, 30, 45, 60, 90 e 120 minutos da ingestão de um suplemento que simula uma refeição nutricionalmente completa chamado de Nutren 2.0 Nestlé®. Esta coleta irá ser depois analisada para determinação da quantidade de: glicose, colesterol total, HDL, LDL, triglicérides e hormônios reguladores do apetite (PAI-1, Resistina, Adiponectina, Angiotensinogênio, Glucagon, insulina, Pró-insulina, peptídeo C, GLP-1, PYY, GIP, CCK-8, grelina acetilada e não acetilada, IGF-1, Adipsina, Apelina, Catepsina, Omentina, Quemerina, Vasfatina, Amilóide A sérico, RBP-4, TNF- $\alpha$ , VIP IL-6, MCP-1, NPY, ácidos graxos livres e ácidos biliares). Dessa forma, para realização destes exames, o senhor necessitará da disponibilidade por duas horas durante a manhã. Ainda neste período, será realizado o exame de ecocardiografia da gordura epicárdica (uma camada de gordura presente ao redor do coração), ultrassonografia abdominal (para verificar a saúde do fígado) e um PET-CT (para verificar se há lesões nas artérias do coração). Três meses após a data da cirurgia, todos os indivíduos serão novamente submetidos a coleta de sangue seriada e 24 meses após a mesma, serão realizados novamente o exame clínico com medida de peso, altura, circunferência abdominal e pressão arterial, a coleta de sangue seriada, a ultrassonografia abdominal, o PET-CT (combinação de dois tipos de tomografia) e o ecocardiograma da gordura epicárdica, de maneira idêntica a inicial. Caso o senhor seja selecionado para o grupo cirúrgico, apresentaremos o TCLE versão III, onde estão descritos todos os procedimentos envolvidos na cirurgia.

3 – As coletas de sangue seriadas (jejum e a cada 15 minutos) serão realizadas por punção periférica da veia do antebraço; o exame de ultrassonografia abdominal será realizado com o indivíduo deitado em uma maca e um aparelho de ultrassom posicionado na sua barriga com uso de gel para facilitar o deslize da sonda na pele; o exame de ecocardiografia da gordura epicárdica será realizado com um aparelho de ecocardiografia posicionado no peito do indivíduo deitado de lado e com uso de gel para facilitar o deslize do cursor na pele; o exame de PET-

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável\_\_\_\_\_

Rubrica do pesquisador\_\_\_\_\_



**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

CT será realizado com uma máquina de tomografia e o indivíduo receberá uma injeção com substância para criar contraste (que não traz nenhum efeito colateral) e deverá permanecer deitado na maca que passará por dentro de um círculo onde as imagens serão captadas por um computador. O exame de endoscopia digestiva alta será realizado somente nos pacientes que serão operados, para que se tenha uma análise do estômago, sua anatomia e possíveis anormalidades. Os procedimentos de Ultrassonografia, Ecocardiograma, Pet-CT e endoscopia são considerados simples, rápidos e indolores, além de não serem invasivos.

4 - O desconforto trazido pelo estudo, exceto a cirurgia, é pelas três (3) ocasiões em que será necessário coletar a amostra de sangue seriada por punção venosa, procedimento simples e isento de complicações graves, exceto por possibilidade de pouca dor e eventualmente pequeno hematoma no local. Os outros exames (ultrassonografia do abdome, ecocardiografia de gordura epicárdica, PET-DT e endoscopia) são rápidos, não invasivos e indolores. Entretanto, raramente pode haver algum desconforto pela pressão do aparelho no peito ou no tórax, que são prontamente aliviados.

5 - Não há benefício direto para o participante e somente no final do estudo poderemos concluir se existe de fato associação entre a diminuição dos fatores de risco cardiovascular em indivíduos diabéticos submetidos a cirurgia Adaptações Digestivas III após 3 meses e depois de dois anos e aqueles que foram mantidos em tratamento clínico rigoroso. **Todas as questões referentes ao procedimento cirúrgico serão de responsabilidade da equipe cirúrgica responsável**, entretanto, como o senhor foi selecionado para realizar a cirurgia, incluímos o item 5.1, 5.2, 5.3 e 5.4, referente ao procedimento, que deverá ser assinado e datado novamente.

*5.1- O processo digestivo começa na boca, onde a mastigação e a saliva quebram o alimento. A digestão continua no estômago, onde a comida é transformada, em um líquido chamado de quimo. Com a ajuda das enzimas(responsáveis pela regulação de todo nosso fluxo digestivo) que estão presentes no pâncreas e no fígado e que acabam digerindo ainda mais o alimento. No intestino delgado todos nutrientes e vitaminas são absorvidos. Pequenas projeções em formato de dedo que revestem o intestino, chamados de vilos, permitem à comida digerida entrar na corrente sanguínea.*

*A cirurgia ao qual o senhor, será submetido reúne três diferentes procedimentos: gastrectomia vertical, omentectomia e enterectomia. Estas técnicas juntas produzem um sistema digestivo menor, sem alterar sua estrutura geral e visam gerar uma saciedade precoce e prolongada, junto a mudanças positivas no perfil do metabolismo. O procedimento começará por via laparoscópica(um aparelho que contém um cabo de fibra óptica conectada a uma fonte de luz, para iluminar o local a ser operado), pela qual se realiza uma gastrectomia vertical – técnica na qual parte do estômago é destacado verticalmente e retirado. Logo depois realiza-se uma omentectomia - o grande omento (camada de gordura que fica entre os órgãos e produz substâncias ruins para a saúde cardiovascular) é removido. O procedimento final é uma bipartição intestinal, este procedimento reduz parte do comprimento intestinal e cria uma ligação direta entre a parte final do intestino (ileo) e o estômago, favorecendo a liberação de hormônios ligados a saciedade e melhora da sensibilidade a insulina. Encerra-se o procedimento*

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável\_\_\_\_\_

Rubrica do pesquisador\_\_\_\_\_

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

com o fechamento das incisões e drenagem de líquidos. Os pacientes são realimentados com líquidos no 1º dia pós operatório e estando bem, têm alta no 2º pós operatório à noite. Estes permanecem em dieta líquida por 7 dias, retomando sua alimentação habitual após este período.

5.2 Estudos realizados demonstraram uma baixa taxa de complicações e risco cirúrgico neste tipo de cirurgia no entanto, **todo procedimento cirúrgico apresenta risco**. Neste caso específico os principais riscos incluem abertura das linhas dos pontos cirúrgicos, infecção, trombose(bloqueio de alguma veia), gastroparesia (redução da força de contração da musculatura do estômago ou intestino delgado), deiscência (abertura da ferida cirúrgica) e fístulas(furo na parede do intestino ou estômago), anemia, queda de cabelo e outras deficiências nutricionais (que serão acompanhados e controlados periodicamente).

5.3. Para evitar estes riscos, o paciente deve permanecer em dieta líquida e fracionada (pequenas porções várias vezes ao dia) por pelo menos sete dias. E seguir as orientações dadas quanto a suplementação de vitaminas e minerais de acordo com a necessidade.

5.4. É garantido também, aos pacientes do grupo cirúrgico, o acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O procedimento cirúrgico será realizado no Hospital Israelita Albert Einstein sob responsabilidade do cirurgião Dr. Sergio Santoro que pode ser encontrado no endereço Av Albert Einstein, 627/701-Telefone(s) 21515223 ou cel 991370930. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP-Einstein) – Av Albert Einstein, 627/701 – Bloco A – 2º SS – telefone: 2151-3729 fax: 1121510273 ou email: [cep@einstein.br](mailto:cep@einstein.br)

6 – Não existe consenso na literatura quanto a procedimentos alternativos disponíveis que possam ser mais vantajosos ao paciente – Isto significa que, para indivíduos com os problemas de saúde especificados neste estudo, ainda não existe uma definição quanto ao melhor tratamento, o que justifica a realização deste estudo.

7 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

08 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;

9 – O paciente tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

10 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável\_\_\_\_\_

Rubrica do pesquisador\_\_\_\_\_

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

11 – O pesquisador se compromete a utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "Efeito da Cirurgia Bariátrica Adaptações Digestivas III sobre Parâmetros Clínicos, Laboratoriais e Fatores de Risco Cardiovasculares".

Eu discuti com o Dr. Bruno Caramelli/ Dra. Fernanda Reis de Azevedo/Dr. Sérgio Santoro sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

(  ) Aceito que a amostra do meu sangue seja armazenado para possível estudo futuro.

(  ) Não aceito a amostra do meu sangue seja armazenado.

-----

Assinatura do paciente/representante legal      Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

-----

Assinatura da testemunha      Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

*(Somente para o responsável do projeto)*

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

-----

Assinatura do responsável pelo estudo      Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável\_\_\_\_\_

Rubrica do pesquisador\_\_\_\_\_

## APÊNDICE C - MANIFESTAÇÃO DE INTERESSE PELO PERIÓDICO THE LANCET DIABETES AND ENDOCRINOLOGY

Regarding your trial NCT01581099

Entrada x



**Mitchell, Fiona E. (ELS-CAM)** <fiona.mitchell@lancet.com>  
para Freis

23/06/15 ☆



inglês > português Traduzir mensagem

Desativar para: inglês x

Dear Dr Azevedo,

I hope that this finds you well. I read about your trial NCT01581099 (Effect of Bariatric Surgery "Digestive Adaptations III" on Cardiovascular Risk (ADIII)) on [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) and am contacting you to let you know about our interest in this area.

I am Senior Editor of *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, a specialty journal in the Lancet family. I realise that this trial still has a long time to run before its primary completion, but we would be interested in seeing the results of any planned interim analyses or considering other research in this area that you might currently be undertaking. I very much hope that you will consider submitting your work to us. Please mention this correspondence in your covering letter if you choose to submit your paper.

*The Lancet Diabetes & Endocrinology* operates a fast-track publication process for all original research submissions, for which the timeline from submission to publication is around 8 weeks.

I hope to hear from you soon.

Kind regards,

Fiona

**Dr Fiona Mitchell, PhD**  
Senior Editor – *The Lancet Diabetes & Endocrinology*  
125 London Wall, London EC2Y 5AS