

Remissão do *Diabetes Mellitus* Tipo 2 dezoito meses após gastroplastia com derivação em Y-de-Roux.

Type 2 Diabetes Mellitus remission eighteen months after Roux-en-Y gastric bypass.

MARCELO GOMES GIRUNDI, TCBC-MG¹.

R E S U M O

Objetivo: avaliar a eficácia da gastroplastia com derivação em Y-de-Roux, em pacientes obesos e portadores de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), na melhoria do perfil glicêmico após 18 meses de seguimento. **Métodos:** foram submetidos à derivação gástrica em Y-de-Roux 468 pacientes com IMC ≥ 35 e portadores de DM2, no período de 1998 a 2010. Todos os pacientes tiveram a análise do controle glicêmico realizadas no terceiro, sexto, nono, 12^o e 18^o meses de pós-operatório. Os critérios diagnósticos de diabetes foram baseados no Posicionamento Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes, publicado em julho de 2011. **Resultados:** observou-se a remissão do DM2 em 410 pacientes (87,6%) após 18 meses da cirurgia, sendo essa diferença significativa com p-valor $< 0,001$. A doença se manteve inalterada em 48 pacientes (10,3%), e dez pacientes (2,1%) permaneceram com o risco aumentado para DM2. **Conclusão:** a gastroplastia com derivação em Y-de-Roux foi efetiva na promoção e manutenção do controle glicêmico em longo prazo.

Descritores: Cirurgia Bariátrica. Diabetes Mellitus Tipo 2. Derivação Gástrica. Obesidade. Gastroplastia.

INTRODUÇÃO

A obesidade é um grave problema de saúde pública mundial, acometendo países desenvolvidos e em desenvolvimento. Pessoas com IMC $> 30 \text{ Kg/m}^2$ representam 7% da população global¹. Segundo pesquisa organizada pela Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica, 51% dos brasileiros estão acima do peso ideal². A obesidade é fator de risco independente para o desenvolvimento de diversas doenças associadas, como diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemias, síndrome metabólica (SM), esteatose hepática, doença do refluxo gastroesofágico, colelitíase, entre outras².

O diabetes mellitus é a doença metabólica mais comum dos países ocidentais, com uma estimativa de 300 milhões de pessoas afetadas em 2025, das quais 90% serão portadores de DM2. Existe também uma forte associação entre obesidade e DM2, e 80% dos pacientes com DM2 apresentam algum grau de obesidade³. O diabetes é uma das principais causas de mortalidade e incapacidade precoce. Um crescente conjunto de evidências sugere que a maioria das complicações do diabetes pode ser prevenida ou retardada por meio do tratamento prospectivo da hiperglicemia. O momento e qualidade da

terapia, consequências de um diagnóstico precoce e do imediato controle continuado da hiperglicemia, são cruciais para melhoria dos resultados⁴.

O tratamento cirúrgico da obesidade tem sido documentado como o mais efetivo para a obesidade de grandes proporções, tanto na perda do excesso de peso quanto em sua manutenção em longo prazo, bem como, para a melhoria das comorbidades, dentre estas, o DM2. Estudos anteriores demonstram a resolução clínica do DM2 em 48% dos pacientes submetidos à banda gástrica ajustável, 84% após gastroplastia vertical com derivação em Y-de-Roux e 98% após derivação biliopancreática⁵. A remissão do DM2 após a banda gástrica ajustável é proporcional à perda de peso, entretanto, a remissão do DM2 após procedimentos mistos e predominantemente disabsortivos ocorre mais efetivamente e mais rapidamente, antes mesmo da perda de peso, o que sugere uma participação do intestino delgado nos benefícios metabólicos, fato este também demonstrado nos pioneiros trabalhos de Rubino *et al.*⁶.

O objetivo geral deste estudo é avaliar a eficácia da gastroplastia com derivação em Y-de-Roux na melhoria do perfil glicêmico de pacientes obesos com IMC ≥ 35 que preenchem os critérios para DM2.

1 - Serviço de Cirurgia Geral do Complexo São Francisco, Belo horizonte, MG, Brasil.

MÉTODOS

A amostra do estudo foi obtida por conveniência, sendo os pacientes selecionados de forma prospectiva e consecutiva, constituindo estudo observacional, descritivo e longitudinal. A seleção dos pacientes foi baseada nas recomendações da Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica. Os pacientes foram inicialmente submetidos à avaliação clínica por equipe interdisciplinar. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (chsf-005/98) e todos os pacientes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido antes de participarem do estudo.

Foram submetidos à GDYR 5211 pacientes com IMC ≥ 35 na presença de comorbidades, ou IMC ≥ 40 , independentemente da presença de comorbidades, tanto por via laparotômica, 4609 pacientes (88,4%), quanto por videolaparoscopia, 602 pacientes (11,6%), pela mesma equipe cirúrgica nos Hospitais São Francisco, Mater Dei e Lifecenter, entre maio de 1998 e dezembro de 2010.

Destes 5211 casos, selecionamos 492 pacientes considerados portadores de diabetes *mellitus* tipo 2, ou seja, pacientes com glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL e HbA1C $\geq 6,5\%$ em duas dosagens.

O seguimento clínico foi realizado em 468 pacientes, durante o período de 18 meses, através de consultas ambulatoriais trimestrais no primeiro ano e semestral no segundo. A glicemia de jejum e a HbA1C foram dosadas nos terceiro, sexto nono, 12º e 18º meses de pós-operatório. A avaliação foi feita pela mesma equipe multiprofissional. De acordo com as análises do controle glicêmico no pós-operatório, os pacientes foram alocados em três grupos e reposicionados ao longo dos 18 meses de observação: Grupo A- Pacientes com remissão de doença: valores de glicemia de jejum < 100 mg/dl e HbA1C $< 5,7\%$; Grupo B- Pacientes com risco aumentado para o diabetes: glicemia de jejum ≥ 100 a 125 mg/dl e HbA1C entre 5,7% e 6,4%; Grupo C- Pacientes com DM2 inalterada: glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl e HbA1C $\geq 6,5\%$. Esses critérios diagnósticos estão de acordo com o posicionamento da Sociedade Brasileira de Diabetes⁷.

A bolsa gástrica foi realizada com a aplicação de grampeadores lineares cortantes e de endogrampeadores, moldada por uma sonda de *Fouquet*, ficando

com capacidade aproximada de 30ml, com ou sem anel de silicone. A gastrojejunoanastomose foi realizada com suturas mecânicas e manuais, com diâmetro entre 1,5 e 2,0 cm; a alça biliopancreática, de 100cm e a alça alimentar, de 150cm.

Com a finalidade de verificar se houve melhoria dos níveis glicêmicos estatisticamente significativa ao longo do tempo de forma consecutiva, utilizou-se o teste de *McNamer* (Agresti, 2002). Já para avaliar em cada tempo de acompanhamento o percentual de melhora entre os sexos, foi utilizado o teste Qui-quadrado (Agresti, 2007). Foi ajustada uma Regressão de Marginal (Liang and Zeger, 1986) para os dados binários a fim de possibilitar a realização de múltiplas inferências para a melhora do paciente, sem a estratificação da amostra, ganhando em poder estatístico. O modelo Marginal, por sua facilidade de interpretação e ausência de suposições distribucionais, tem sido preferido como extensão dos Modelos Lineares Generalizados para dados longitudinais (Fitzmaurice, 2011). A regressão marginal foi ajustada considerando uma matriz de trabalho não estruturada. O software utilizado na análise foi o "R" versão 2.15.0.

RESULTADOS

Dos 492 pacientes selecionados, 24 tiveram seguimento, um deles por óbito em pós-operatório precoce, devido a tromboembolismo pulmonar. Dos 468 pacientes restantes, observou-se a remissão do DM2 após 18 meses da cirurgia em 410 (87,6%), alocados no grupo A, sendo essa diferença significativa com p-valor $< 0,001$. Dez pacientes (2,1%) permaneceram com o risco aumentado para DM2, alocados no grupo B. Permaneceram com critérios para a doença 48 pacientes (10,3%), alocados no grupo C.

Ao analisarmos a evolução dos resultados na tabela 1, observamos a progressão da remissão do DM2 a cada trimestre. Somente no intervalo de 12 a 18 meses, a remissão da doença não foi significativa pelo teste de *McNamer*, com um p-valor de 0,134, não existindo evidência para afirmar que houve melhoria neste último semestre (Figura 1).

Na casuística avaliada, havia 330 (70,5%) pacientes do sexo feminino e 138 (29,5%) do sexo masculino. A média de idade foi $40,7 \pm 10,6$ anos (18-69 anos).

Tabela 1. Contingência para distribuição dos grupos entre os tempos após a cirurgia.

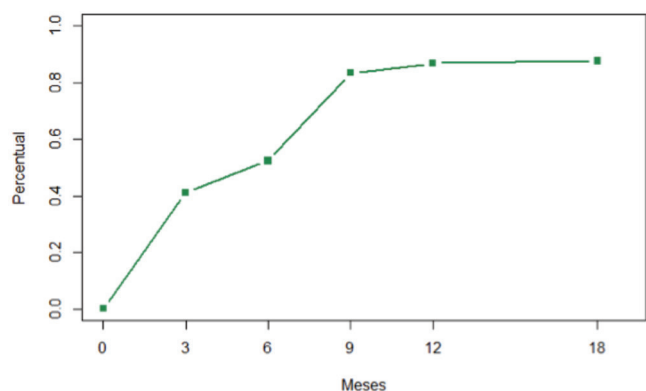
Tempos após a cirurgia (meses)	Grupos							
	C		B		A		Total	
3	259	55,3%	17	3,6%	192	41,0%	468	100%
6	210	44,9%	13	2,8%	245	52,4%	468	100%
9	75	16,0%	3	0,6%	390	83,3%	468	100%
12	60	12,8%	2	0,4%	406	86,8%	468	100%
18	48	10,3%	10	2,1%	410	87,6%	468	100%

A análise da distribuição dos grupos ao longo do tempo foi estratificada pelo sexo (Figura 2).

Por meio da Análise de Regressão, podemos inferir que não existe diferença significativa na remissão da doença entre os sexos ao longo do tempo (p -valor = 0,092). Existe diferença significativa entre os tempos para remissão (p -valor < 0,001), e a chance de remissão do DM2 no sexto mês é 1,58 (1,41-1,78) vezes a chance no terceiro mês; entre o nono e o sexto mês, de 4,58 (3,66-5,74) vezes; e entre o 12º e o nono mês, de 1,31 (1,15-1,49). Existe também diferença significativa entre o 18º e 12º mês (p -valor = 0,044), e a chance de encontrar um paciente com remissão do DM2 no 18º mês é 1,09 (1,00-1,16) vezes a chance no 12º mês.

DISCUSSÃO

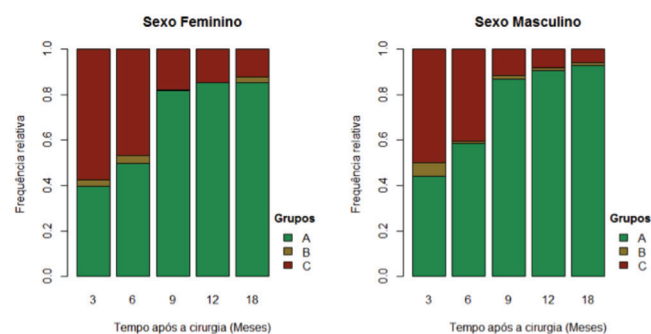
Os principais mecanismos para a remissão do DM2 após GDYR são: restrição da ingestão calórica, redução da grelina, que estimula a redução do apetite, má absorção intestinal, perda ponderal, com a redução da gordura visceral, diminuição da resistência insulínica, aumento da taxa metabólica, ainda discutido na literatura e,

**Figura 1.** Percentual de pacientes com remissão do DM2 ao longo do tempo.

principalmente, a modulação de hormônios gastrintestinais, as incretinas⁸⁻¹⁵.

As incretinas são peptídeos intestinais que estimulam a secreção de insulina após a ingestão de alimentos. Os dois principais hormônios gastrintestinais identificados como incretinas são o GIP (gastric inhibitory peptide) e o GLP-1 (glucagon-like peptide-1). O GIP é secretado pelas células K localizadas principalmente no duodeno e jejuno proximal, enquanto o GLP-1 é secretado pelas células L encontradas principalmente no íleo. As incretinas são rapidamente secretadas durante uma refeição, circulam no sangue, e têm uma meia vida relativamente curta (3-7 min.), visto que são rapidamente inativadas pela DPP-IV (dipeptidyl peptidase-IV). Certamente a participação de outros hormônios, como a grelina, o PYY (peptide YY), a leptina e outros, tem papel importante na homeostase da glicose¹⁵. Os resultados deste estudo corroboram com outros anteriores^{8,15,16} na medida em que associam a GDYR com tal modulação hormonal, de modo a proporcionar um aumento da sensibilidade da insulina e uma melhoria da função da célula beta, com a recuperação da secreção de insulina em resposta ao estímulo incretínico¹⁶.

Obtivemos 87,6% de remissão do DM2 e muitos desses resultados foram observados no período pós-

**Figura 2.** Distribuição dos grupos entre os tempos após a cirurgia, estratificado pelo sexo.

-operatório precoce, antes de uma perda de peso expressiva, o que corrobora com a hipótese acima citada. Por outro lado, os pacientes em que não houve a remissão completa da doença tiveram uma evolução mais lenta na melhoria dos resultados. Pacientes com o tempo mais longo de evolução da doença, associada à utilização crônica de insulina previamente à cirurgia, podem demonstrar um maior comprometimento funcional da capacidade da célula beta. Devido a isso, sugere-se a dosagem do peptídeo C em estudos posteriores.

Os efeitos da cirurgia no controle do diabetes são contundentes, porém a validade dos dados disponíveis é questionável. Falhas metodológicas são resultantes da falta de grupos-controle adequados e da curta duração do período de avaliação. A cirurgia bariátrica pode acarretar efeitos adversos por toda a vida, como deficiências nutricionais e osteoporose, que podem aparecer e se agravar após anos de seguimento¹⁷. Além disso, o diabetes é uma doença crônica, e expressões como cura, remissão e melhora da doença, devem ser utilizadas com toda prudência.

Equipes multidisciplinares são fundamentais para a assistência aos candidatos à cirurgia. Indubitavelmente, o controle clínico, endocrinológico, nutricional, fisioterápico, psicológico e a atividade física regular e orientada podem melhorar os resultados cirúrgicos.

Novas técnicas cirúrgicas devem ser consideradas, porém não podemos recorrer ao empirismo do passado quando a cirurgia bariátrica, "por acaso", mostrou-se eficaz para tratar o diabetes¹⁸. Toda e qualquer nova proposta deve apresentar um princípio fisiológico bem estudado primeiramente em modelos animais, que posteriormente poderá mostrar um perfil de segurança e efetividade comparável às técnicas existentes e bem estudadas em longo prazo, como o by-pass gástrico¹⁹. Após cumprir essas etapas, novas cirurgias podem obter aprovações oficiais e serem consideradas como condutas cirúrgicas alternativas às técnicas já consagradas.

A remissão do DM2 tem sido observada como um resultado adicional ao tratamento cirúrgico da obesidade mórbida. Existem evidências de que a remissão do DM2 não está relacionada simplesmente à perda de peso e que outros mecanismos do eixo enteroinsular devem estar envolvidos. A Medicina está adentrando em uma nova era no tratamento do diabético obeso, e estudos adicionais certamente serão necessários para uma melhor compreensão da diabetologia intervencionista.

Em conclusão, a gastroplastia com derivação em Y-de-Roux mostrou-se muito eficaz no controle dos níveis glicêmicos de obesos diabéticos, resultando em remissão da doença na maior parte dos pacientes observados neste estudo.

ABSTRACT

Objective: to evaluate the effectiveness of Roux-en-Y gastric bypass in improving the glycemic profile of obese patients with type 2 Diabetes Mellitus (DM2) after 18 months of follow-up. **Methods:** four hundred sixty-eight patients with DM2 and BMI ≥ 35 were submitted to Roux-en-Y gastric bypass, from 1998 to 2010. All patients were submitted to glycemic control analysis in the 3rd, 6th, 9th, 12th and 18th postoperative months. We considered: type 2 diabetic patients, the ones with fasting glucose ≥ 126 mg/dl and HbA1C ≥ 6.5 in two dosages; high risk patients for diabetes, those who presented fasting glucose ≥ 100 to 125 mg/dl and HbA1C between 5.7%-6.4%; and normal patients, those presenting glucose < 100 mg/dl and HbA1C $< 5.7\%$. Such diagnostic criteria were based on the official position of Sociedade Brasileira de Diabetes, published in July, 2011. **Results:** The remission of DM2 was seen in 410 (87.6%) out of 468 patients 18 months after the surgery, that being a meaningful difference, with $p < 0.001$. Forty-eight (10.3%) patients sustained criteria for the disease and ten (2.1%) continued at high risk for DM2. **Conclusions:** Roux-en-Y gastric bypass was effective in the promotion and maintenance of long-term glycemic control. There are evidences showing that the remission of DM2 is not only related to weight loss and that other enteroinsular axis mechanisms must be involved.

Keywords: Bariatric Surgery. Diabetes Mellitus, Type 2. Gastric Bypass. Obesity. Gastroplasty.

REFERÊNCIAS

1. Seidell JC. The epidemiology of obesity. In: Björntorp P, editor. International textbook of obesity. New York: John Wiley and Sons; 2001. p.23-9.
2. Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. JAMA. 1999;282(16):1523-9.
3. Geloneze B, Geloneze SR, Fiori C, Stabe C, Tambascia MA, Chaim EA, et al. Surgery for nonobese type 2

- diabetic patients: an interventional study with duodenal-jejunal exclusion. *Obes Surg.* 2009;19(8):1077-83.
4. Inzucchi SE, Sherwin RS. Diabetes mellitus. In: Goldman L, Ausiell D, editores. *Cecil Medicina*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009. p.1988-2013.
 5. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*; 2004;292(14):1724-37.
 6. Rubino F, Forgione A, Cummings DE, Vix M, Gnuli D, Mingrone G, et al. The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of proximal intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Ann Surg.* 2006;244(5):741-9.
 7. Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). Algoritmo para o tratamento do diabetes tipo 2 – atualização 2011. Posicionamento oficial SBD número-2011. Disponível em: <http://www.nutritotal.com.br/diretrizes/files/230-PosicionamentoSBD2011.pdf>
 8. Buchwald H, Williams SE. Bariatric surgery worldwide 2003. *Obes Surg.* 2004;14(9):1157-64.
 9. Carvalho PS, Moreira CLCB, Barelli MC, Oliveira FH, Guzzo MF, Miguel GPS, et al. Cirurgia bariátrica cura síndrome metabólica? *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007;51(1):79-85.
 10. Frühbeck G, Diez Caballero A, Gil MJ. Fundus functionality and ghrelin concentrations after bariatric surgery. *N Engl J Med.* 2004;350(3):308-9.
 11. Nijhuis J, van Dielen FM, Buurman WA, Greve JW. Ghrelin, leptin and insulin levels after restrictive surgery: a 2-year follow-up study. *Obes Surg.* 2004;14(6):783-7.
 12. Geloneze B, Tambascia MA, Pilla VF, Geloneze SR, Repetto EM, Pareja JC. Ghrelin: a gut-brain hormone: effect of gastric bypass surgery. *Obes Surg.* 2003;13(1):17-22.
 13. Vidal J, Ibarzabal A, Romero F, Delgado S, Momblán D, Flores L, et al. Type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome following sleeve gastrectomy in severely obese subjects. *Obes Surg.* 2008;18(9):1077-82.
 14. Miguel GPS, Azevedo JLMC, Carvalho PS, Fukuda T, Novaes MA, Kumaira SB, et al. Baroendocrine Mason operation. Abstract. *Obes Surg.* 2006;16:1020-1.
 15. Bose M, Oliván B, Teixeira J, Pi-Sunyer FX, Laferrère B. Do incretins play a role in the remission of type 2 diabetes after gastric bypass surgery: what are the evidence? *Obes Surg.* 2009;19(2):217-29.
 16. Geloneze B, Pareja JC. Cirurgia bariátrica cura síndrome metabólica? *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006;50(2):400-7.
 17. Koch TR, Finelli FC. Postoperative metabolic and nutritional complications of bariatric surgery. *Gastroenterol Clin North Am.* 2010;39(1):109-24.
 18. Pories WJ, MacDonald KG Jr, Flickinger EG, Dohm GL, Sinha MK, Barakat HA, et al. Is type II diabetes mellitus (NIDDM) a surgical disease? *Ann Surg.* 1992;215(6):633-42; discussion 643.
 19. Cohen R, Torres MC, Schiavon CA. Cirurgia metabólica: mudanças na anatomia gastrointestinal e a remissão do diabetes mellitus tipo 2. *ABCD, arq bras cir dig.* 2010;23(1):40-5.
- Recebido em: 11/12/2015
Aceito para publicação em: 31/03/2016
Conflito de interesse: nenhum.
Fonte de financiamento: nenhuma.
- Endereço para correspondência:**
Marcelo Gomes Girundi
E-mail: marcelogirundi@gmail.com