
PROJETO DE PESQUISA

**ESTUDO CLÍNICO PROSPECTIVO, RANDOMIZADO E
CONTROLADO PARA A**

**AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA E DA EFICÁCIA DO
TRATAMENTO CIRÚRGICO DO DIABETES MELITO**

ESTUDO MULTICÊNTRICO BRASILEIRO

INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

O diabetes melito do tipo 2 (D2) (DM II) envolve um grupo de doenças metabólicas com etiologias diversas, caracterizado por hiperglicemia que resulta de uma secreção deficiente de insulina pelas células β do pâncreas, aumento da resistência periférica à ação da insulina, ou ambas. A ocorrência de hiperglicemia crônica do diabetes freqüentemente está associada com dano, disfunção e insuficiência de vários órgãos, principalmente olhos, rins, coração e vasos sanguíneos.^{1,2}

O DM representa a epidemia não infecciosa mais importante da atualidade, constitui-se em um dos mais sérios problemas de saúde, tanto em termos de número de pessoas afetadas, incapacitações, mortalidade precoce, como dos custos envolvidos no seu controle e no tratamento de suas complicações. Ainda pior é o fato dos pacientes serem atingidos na faixa etária adulto maduro, a idade mais produtiva de suas vidas.

Trata-se de doença caracterizada por apresentar na sua evolução natural uma piora progressiva decorrente principalmente do dano microvascular. Representa a causa principal de amaurose devido à retinopatia; da necessidade de hemodiálise devido à nefropatia; e de amputações devido à lesões vasculares. A diminuição do tempo de expectativa de vida de indivíduos diabéticos é de cerca de 8 anos.

A prevalência mundial da doença tem tido um crescimento em proporções epidêmicas e geométricas. Atualmente existem cerca de 150 milhões de diabéticos no planeta e estima-se que no ano 2025 teremos aproximadamente 300 milhões.

Esse aumento de prevalência do DM deve-se à maior longevidade das pessoas, associada a um crescente consumo de gorduras saturadas, sedentarismo e, conseqüentemente, mais obesidade,^{3,4} fator este intimamente associado ao DM .

Segundo uma estimativa de prevalência da Organização Mundial da Saúde, aproximadamente 4,6 milhões de pessoas tinham DM no Brasil no ano 2000 e a previsão é de que em 2030 esse número tenha no mínimo duplicado (ref OMS).⁵ Um estudo multicêntrico brasileiro realizado nas capitais no final da década de 1980, demonstrou uma prevalência de 7,6% entre indivíduos com 30-69 anos de idade. Essa taxa aumentava com a idade, e foi de 17,4% no grupo etário de 60-69 anos. Cerca da metade dos pacientes desconheciam ter DM e aproximadamente 20% daqueles com diagnóstico prévio não mantinham nenhuma forma de tratamento.⁶

A classificação atual do DM em diabetes tipo 1 e tipo 2 foi proposta pela Associação Americana de Diabetes (ADA) em 1997 e baseia-se na etiologia da doença.

O DM tipo 1 (DM1) caracteriza-se por deficiência absoluta na produção de insulina, decorrente em geral da destruição auto-imune das célula β . A hiperglicemia permanente manifesta-se quando 90% das ilhotas estão improdutivas. Este tipo de diabetes está fortemente relacionado à susceptibilidade genética e responde por uma incidência mundial entre 10 a 20%. A doença predomina em crianças e adolescentes e cerca de 80% dos casos surgem antes dos 18 anos. Geralmente os pacientes têm índice de massa corporal (IMC) normal, porém a presença de obesidade não exclui o diagnóstico. No Brasil a incidência anual estimada é de 8,4/100.000.

O DM tipo 2 (DM2) é responsável por 80% a 90% de todos os casos de diabetes, surge habitualmente após os 40 anos de idade e a maioria dos pacientes é obesa. Contudo, pode acometer adultos mais jovens mesmo crianças e adolescentes e também indivíduos magros. Aproximadamente 80% a 90% dos pacientes com DM2 têm também a síndrome metabólica, caracterizada por um aglomerado de fatores (dislipidemia, obesidade abdominal, resistência insulínica, tolerância alterada à glicose ou diabetes e hipertensão),⁷ implicando em risco cardiovascular elevado.

Como uma significativa proporção de diabéticos tipo 2 é formada por assintomáticos ou oligossintomáticos, o diagnóstico da doença em geral é feito tardiamente, com um atraso estimado de quatro a sete anos. Tal fato justifica que as complicações micro e macrovasculares estejam frequentemente presentes quando da detecção inicial da hiperglicemia. Em consequência das complicações crônicas, os diabéticos apresentam em comparação à população não diabética, elevada morbidade, perda de visão, insuficiência renal em estágio terminal, amputação não traumática dos membros inferiores, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral. Desta forma nestes pacientes a mortalidade costuma ser de duas a três vezes maiores com importante redução na expectativa de vida. Essa evolução indesejada do diabetes poderia ser amenizada ou parcialmente evitada pelo diagnóstico e tratamento precoces da doença e suas complicações.¹⁻⁴

Ultimamente tem ocorrido em alguns países como EUA, Canadá e Japão um aumento dramático e quase exponencial na incidência de DM2 em crianças e adolescentes.^{1,8,9} Segundo alguns autores, esse aumento foi de quase dez vezes nos últimos 10 anos. Em alguns centros americanos novos casos de DM2 têm aparecido predominantemente em indivíduos com menos de 18 anos. Os mais afetados são adolescentes afro-americanos e hispânicos. O grande aumento na incidência e prevalência de DM2 na infância e na adolescência está diretamente relacionado a um aumento na taxa de obesidade desse grupo etário.^{8,9} Na Europa e em nosso meio, o DM2 continua sendo raro em crianças e adolescentes. Entre 103 crianças obesas do Reino Unido, um terço apresentava a síndrome metabólica e 11% tolerância alterada à glicose, mas nenhuma tinha diabetes.¹⁰

O tratamento medicamentoso inicial do DM2 é feito com hipoglicemiantes ou anti-hiperglicemiantes orais. Entretanto, pelo menos 30% futuramente vão requerer insulino-terapia para obtenção de controle glicêmico adequado. Isso ocorre porque lenta e progressiva exaustão da capacidade secretória de insulina é uma característica intrínseca da célula β no DM 2.

Quadro 1 - Principais Mecanismos de Hiperglicemia da DM**Diabetes tipo 1**

Deficiência absoluta da produção de insulina, secundária a uma destruição auto-imune ou idiopática (mais rara) das células β

Diabetes tipo 2

Deficiente secreção de insulina pelas células β

Resistência à ação insulínica nos adipócitos e, sobretudo, no músculo esquelético.

Excessiva produção hepática de glicose (resultante da resistência insulínica no fígado) Os fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento do DM2 são obesidade, sobretudo a do tipo andróide, com distribuição predominantemente abdominal de gordura e história familiar de DM2. Outros fatores importantes incluem sedentarismo, idade acima de 40 anos, síndrome dos ovários policísticos e prévio diabetes gestacional.³ Tabagismo, histórico de intolerância à glicose, hipertensão arterial e dislipidemia também parecem aumentar o risco de DM2.¹¹

Quadro 2 - Principais fatores do Risco para o DM2

Obesidade

História familiar de DM2 (pais ou irmãos com DM2).

Raça/etnia (negros, hispânicos, índios Pina, indivíduos oriundos de ilhas do Pacífico)

Idade (a partir dos 40 anos)

Diagnóstico prévio de intolerância à glicose

Hipertensão arterial

Dislipidemia (colesterol HDL < 35 mg/dL/ou triglicerídeos > 250 mg/dl)

História de diabetes melito gestacional ou macrosomia fetal

Tabagismo

A diferenciação entre DM1 e DM2 é, em geral, relativamente simples e baseia-se fundamentalmente em dados clínicos (Quadro 3). O diagnóstico se confirma pela dosagem dos auto-anticorpos contra antígenos da célula beta e do peptídeo C.

Quadro 3 - Principais diferenças entre os DM1 e DM2

	Tipo 1	Tipo 2
Início usual	Crianças e adolescentes ¹	> 40 anos ²
Frequência relativa	10%	90%
Prevalência	0,1% a 0,3%	7,5%
Concordância em gêmeos idênticos	Até 50%	80% a 90%
Associação com HLA	Sim	Não
ICA/anti-GAD*	Geralmente presentes	Ausentes
Peptídeo C sérico	Baixo	Normal ou elevado
Peso usual ao diagnóstico	Baixo	Elevado (80% são obesos)
Sintomas clássicos	Quase sempre presentes	50% dos pacientes são assintomáticos
Complicação aguda característica	Cetoacidose diabética	Síndrome hiperosmolar hiperglicemia não-cetótica
Tratamento medicamentoso inicial	Insulina	Hipoglicemiantes orais

A ocorrência da agregação familiar do diabetes é mais comum no DM2 do que no DM1. No entanto, estudos recentes descrevem uma prevalência duas vezes maior do DM1 em famílias com tipo 2, sugerindo uma possível interação genética entre dois tipos de diabetes.¹²

A obesidade é conhecida como fator de risco significativo para o desenvolvimento de DM2. Estudos recentes mostram que o grau de obesidade está muito associado com a incidência de diabetes. Aproximadamente 80% dos indivíduos com DM2 apresenta sobrepeso ou obesidade. Embora nem todos os obesos desenvolvem diabetes e nem todos os indivíduos com diabetes sejam obesos, o aumento da incidência de obesidade têm sido associado ao aumento da incidência de diabetes. Nos Estados Unidos, a terceira pesquisa do National Health and Nutrition Examination demonstrou a incidência de diabetes em homens de 25 a 54 anos com IMC de 30 a 34,9 kg/m^2 e 10,1 deles maior. Outros estudos mostram que o risco de apresentarem diabetes aumenta aproximadamente 4,5% a cada quilo acima do peso ideal.

A prevalência da obesidade está crescendo no Brasil, principalmente na população com baixo nível sócio-econômico (Monteiro et al., 2004a e b).¹⁵ Definida como índice de massa corpórea (IMC: peso em quilogramas dividido pelo quadrado

da altura em metros) maior ou igual a 30 Kg/m^2 , a obesidade está associada a um aumento de risco para outras doenças, particularmente a doença cardiovascular, resistência à insulina, DM2, dislipidemia, apnéia do sono, problemas ortopédicos, pneumopatias e distúrbios psicológicos (Who, 2000).¹⁶ Segundo dados da Organização Mundial de Saúde na maior parte da América Latina a obesidade é o segundo maior fator de risco para aumento da morbi-mortalidade das patologias acima citadas (Who, 2002).¹⁶

Pacientes com obesidade grave, ou seja, IMC maior ou igual a 40 Kg/m^2 , têm ainda maior risco de apresentar as co-morbidades acima descritas (Sjöstrom et al, 1992. Para estes indivíduos, bem como para aqueles com IMC igual ou maior que 35 e que já apresentam doenças associadas, a cirurgia bariátrica é a opção terapêutica mais eficaz para a perda de peso e redução das complicações decorrentes do excesso de peso (Sjostrom et al, 2004).¹⁸

Os principais mecanismos que explicam a perda de peso após a cirurgia bariátrica estão relacionados à restrição gástrica e à má absorção intestinal. As diversas técnicas utilizadas se diferenciam principalmente quanto ao volume residual do estômago e grau de má absorção produzido relacionado ao segmento de intestino isolado (Flanebaum, 1999).¹⁹ Um dos procedimentos mais frequentemente utilizados atualmente é a Gastrosplastia vertical com bypass gástrico em Y de Roux, que associa a redução do estômago a uma bolsa de 30 a 50ml de capacidade com desvio intestinal com alça bileo-pancreática de 60 a 80cm e alça alimentar de 80 a 100cm. Assim o volume gástrico é reduzido através da criação de uma pequena bolsa junto à curvatura menor do estômago e o alimento é redirecionado para o jejuno medial ou distal. Desta maneira, a maior parte do estômago, o duodeno e o jejuno proximal deixam de fazer parte do circuito de passagem do alimento, com uma redução no comprimento do trajeto de alça comum ao alimento e ao suco bileo-pancreático, para cerca de 450 cm (Capella, 1996).²⁰

Outra técnica utilizada, porém com caráter muito mais malabsortivo é a derivação bileo-pancreática, que tem como principal característica a má absorção por desviar as secreções bileo-pancreáticas para o íleo terminal, ficando assim a

absorção de nutrientes limitada a essa porção intestinal, de cerca de 50 cm. Diferentemente da técnica descrita anteriormente, o volume gástrico final é maior com cerca de 400ml. A derivação bileo-pancreática leva a uma perda de peso significativamente maior quando comparada à gastroplastia vertical em Y de Roux, porém pode causar complicações como desnutrição protéica, hipocalcemia, desmineralização óssea, diarreia, úlcera gástrica, deficiência de ferro, vitamina B12 e vitaminas lipossolúveis. Por estes motivos, tem sido reservada para os superobesos (IMC > 50 Kg/m²) (Mac Lean, 2001).²¹

A constatação de que há uma melhora acentuada na sensibilidade à insulina após a cirurgia bariátrica, tem se mostrado como um dos principais efeitos do tratamento cirúrgico. Uma metanálise mostrou que cerca de 85% dos pacientes diabéticos tem melhora do controle glicêmico após a cirurgia bariátrica, sendo que mais de 75% dos indivíduos operados têm resolução completa desta patologia. A resolução do diabetes é mais freqüente após cirurgias nas quais há predomínio da má-absorção (98,9% para derivação bilio-pancreática ou duodenal “switch”), seguida pelas técnicas que combinam má-absorção e restrição gástrica (83,7% para “bypass” gástrico). As técnicas puramente restritivas são as que têm menor prevalência de resolução (71,6% para gastroplastia e 47,9% para banda gástrica) (Buchwald, 2004).²² Muscelli *et al*²³ demonstrou recentemente que grandes perdas de peso levam a um ganho diferente com relação à sensibilidade à insulina dependendo do tipo de cirurgia realizada: gastroplastia vertical com *bypass* gástrico em Y de Roux versus derivação bilio-pancreática. Apesar de ter ocorrido uma perda de peso semelhante nos dois grupos, os pacientes submetidos à derivação bilio-pancreática atingiram níveis de sensibilidade à insulina duas vezes maior em relação aos pacientes submetidos ao *bypass* gástrico, sendo inclusive maior que os controles magros.

Para explicar a melhora do DM2 após a cirurgia bariátrica as duas primeiras hipóteses aventadas foram de que a redução da glicemia estaria relacionada a perda de peso e a dieta restrita dos pacientes após a cirurgia. Este raciocínio logo caiu em descrédito com os trabalhos de Rubino e Scopinaro demonstrando que a melhora do diabetes costuma ocorrer logo na primeira semana após a cirurgia e que os paciente

que são submetidos a derivação bileo-pancreática à Scopinaro ou à Duodenal Switch são os que apresentam os maiores índices de melhora, embora estejam com dieta normal, inclusive para carboidratos, vinte a trinta dias após a cirurgia. Assim a normalização da glicemia acontece em uma fase precoce do período pós-operatório, antes mesmo que haja perda de peso significativa para explicar tal melhora (Pories et al., 1995).²⁴ Este dado sugere que a alteração anatômica e funcional provocadas pela cirurgia são os fatores que mais contribuem para a melhora e na maior parte dos casos, normalização dos parâmetros relacionados à síndrome metabólica. Duas hipóteses são levantadas, a de que a redução da ingestão calórica, imediatamente após a cirurgia, poderia ser responsável por esta melhora e a segunda, advoga que a exclusão de parte do trato gastro-intestinal, que tem importante atividade endócrina, seria o mecanismo responsável pela normalização rápida da glicemia (Hickey, 1998).²⁵

O controle glicêmico, embora previsível, ocorre de forma muito precoce, precedendo a perda de peso, sugerindo que o controle do diabetes possa ser mais um efeito direto da cirurgia do que secundário a melhora da resistência à insulina.

Os procedimentos descritos (*bypass* gástrico e derivação bileo-pancreática) incluem o desvio do duodeno e parte do jejuno. Vários peptídeos são liberados nesta parte do tracto digestório com função de regulação na das células beta pancreáticas, produtoras de insulina, nos estados fisiológicos e no diabetes. Mudanças induzidas pela cirurgia no eixo entero-insular podem explicar o efeito anti-diabetogênico das cirurgias. Assim, a melhora do diabetes não seria um efeito do tratamento da obesidade, e sim, um efeito direto na exclusão duodeno-jejunal, podendo este efeito ser alcançado em indivíduos sem obesidade. Para testar esta hipótese Rubino e Marescaux (2004)²⁶ estudaram o efeito do *bypass* gastrojejunal em camundongos Goto-Kakizaki (GK), o modelo mais usado para o estudo do diabetes em animais sem obesidade. A cirurgia manteve intacto o volume do estômago, com manutenção da ingestão calórica e manutenção do peso dos animais. O resultado deste estudo foi a melhora rápida e intensa do diabetes independente de modificações dietéticas e no peso dos animais. Os autores concluem que este procedimento deva ser implementado em humanos com diabetes para reverter a doença sem causar os

potenciais danos nutricionais comuns aos procedimentos bariátricos usuais, tais como: deficiência de vitaminas e anemia ferropriva.

Desta forma o efeito de melhora do DM2 ligado à cirurgia bariátrica, antes associado a um simples mecanismo de redução do peso e dieta alimentar, tem se mostrado um sistema complexo, porém extremamente eficaz intimamente relacionado ao eixo entero-insular de produção hormonal no estômago e intestino delgado.

Os principais hormônios (incretinas) que se tem evidência de participação no eixo entero-insular são GLP-1, GIP e PYY.

O Glucagon-like peptide – 1 (GLP – 1) é produto do gene do pré-pró-glucagon, expresso no sistema nervoso central e nas células L do intestino delgado, é rapidamente secretado após alimentação, de maneira proporcional à ingestão calórica (Holst, 1999).²⁷ O GLP-1 é principalmente secretado na forma GLP-1 (7-36)NH₂, enquanto o restante é secretado como GLP-1 (7-37), ambos bioativos, interagem com receptores específicos nas células β pancreáticas, trato gastrointestinal e sistema nervoso central. O GLP-1 circulante é rapidamente clivado pela enzima dipeptil-peptidase IV (DPP IV) em GLP-1 (9-36)NH₂, supostamente inativo e cujo clearance é mais demorado que a degradação do GLP-1 (7-36)NH₂, sendo, portanto a forma mais presente no plasma no estado pós prandial. (Vahl et al. 2003).²⁸

Este peptídeo tem efeito sacietógeno e possivelmente influencia o peso corpóreo em longo prazo (Wynne et al., 2004)²⁹ Evidências sugerem que a secreção e a resposta ao estímulo alimentar de GLP-1 estão reduzidas em obesos (Rask et al., 2001)³⁰ e que a perda de peso normaliza estes níveis (Wynne et al., 2004).²⁹ Além do papel no controle da fome, o GLP-1 também aumenta a secreção de insulina (glicose e dose-dependente), por estimular a expressão do gene da insulina e por potencializar todos os passos da biossíntese. Há ainda redução da motilidade gástrica, da secreção ácido-gástrica e da secreção de glucagon.

Em 2 estudos, um com indivíduos insulino-resistentes não diabéticos (Rask et al., 2001)³⁰ e outro com diabéticos (Vilsboll et al., 2001),³⁰ não houve aumento do

GLP-1 após o estímulo de uma refeição mista, sendo que a magnitude do defeito mostrou-se ligada ao grau de resistência à insulina. Uma das explicações para essa redução na secreção de GLP-1 pode ser a lentificação do esvaziamento gástrico, alteração da absorção no intestino proximal, que influencia a chegada do alimento ao intestino distal, onde é produzido. Um autor demonstrou maior elevação das incretinas (GIP e GLP-1), em diabéticos tipo 1 e 2 e em magros e obesos não diabéticos, frente a um estímulo alimentar maior (520 Kcal) versus um estímulo menor (260 Kcal) (Vilsboll et al., 2003).³⁰ Já a ação do GLP-1 está preservada nos indivíduos diabéticos, pois há normalização da hiperglicemia de jejum quando este peptídeo é infundido (Nathan et al., 1992).³¹ A capacidade do GLP-1 de atuar como fator de crescimento, estimula a formação de novas células pancreáticas e diminui a velocidade de morte (apoptose) destas células (1).

O Polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP) é sintetizado e secretado no duodeno e jejuno proximal, principalmente em resposta à glicose e à gordura. Estimula a síntese e secreção de insulina. Um autor mostrou níveis de GIP acima do normal em pacientes obesos mórbidos diabéticos e dentro dos padrões de normalidade em obesos mórbidos não diabéticos. Houve redução do GIP após a realização da cirurgia bariátrica no grupo de diabéticos, mas não no grupo de obesos não diabéticos (Rubino et al., 2004).²⁶ Outro estudo mostrou aumento das concentrações do GIP em jejum em obesos saudáveis, em comparação com magros. Sugere-se que o GIP aumente a captação de nutrientes e acúmulo de triglicérides no tecido adiposo e que este possa predispor ao desenvolvimento da obesidade (Vilsboll et al., 2003).³² Especula-se também que haja um estado de “resistência ao GIP” em pacientes diabéticos, devido à diminuição na expressão do receptor de GIP (GIPR). Observou-se falha na resposta do GIP ligado ao grau de insulino-resistência, frente ao estímulo de uma refeição mista, o que sugere que o estado de resistência à insulina está associado a um defeito na resposta do GIP (e GLP-1) (Rask et al., 2001).³⁰

O PYY é uma incretina homóloga ao GLP1 que é produzida nas células L do tubo digestório em toda sua extensão. É um polipeptídeo co-localizado com GLP-1 nas células endócrinas. Sua produção é estimulada pelos nutrientes intraluminais e

ele modula e inibe várias funções do trato gastrointestinal inclusive a pancreática especialmente a insulina. Também participa do mecanismo determinante do apetite do controle do peso e pode ter um papel primário na supressão do apetite e diminuição do peso observados após algumas operações bariátricas especialmente as que fazem um Y de Roux com o intestino como o *bypass* faz.³⁰

A cirurgia interfere neste mecanismo entero-insular influenciando positivamente a produção dos hormônios como GIP, PYY e GLP-1 que de alguma forma atuam diretamente nas células β pancreáticas favorecendo a produção de insulina.

O objetivo deste procedimento é criar um efeito semelhante ao das cirurgias bariátricas no controle do DM2, com modificação no aparelho digestivo, pela exclusão do contato do bolo alimentar com a mucosa intestinal na sua primeira porção e alcança o jejuno sem ser normalmente digerido. Isto acarretará um estímulo adicional potente para a produção de incretinas, resultando em estímulo insulínico e melhora ou reversão do DM2. Após a ingestão alimentar, a secreção de insulina depende não somente dos níveis glicêmicos, mas também do efeito insulínico de hormônios gastro-intestinais denominados incretinas. As incretinas são responsáveis por metade da liberação de insulina estimulada pela alimentação. Está bem estabelecido que a glicose intestinal estimula a secreção das incretinas, mas não está claro se esta secreção é controlada negativamente pela insulina. Há evidências de que a resistência à insulina influencia a resposta endógena das incretinas (Rask et al., 2001).³⁰

A melhora do diabetes com a cirurgia bariátrica está relacionada a modulação de produção de hormônios gastrointestinais que desempenham funções relevantes na produção de insulina (efeito incretina). Neste estudo será avaliado o efeito de um procedimento cirúrgico com evidência clínica definida na remissão e melhora do DM2 em diabéticos tipo 2 com sobrepeso e obesidade grau I. A avaliação será feita verificando as modificações dos indicadores de DM2 e o padrão de secreção de alguns destes hormônios gastrointestinais frente a um estímulo alimentar padrão. O conhecimento do efeito clínico deste procedimento em humanos e a descrição dos

marcadores do DM2 e do padrão de secreção dos hormônios gastrointestinais após o procedimento proposto poderá contribuir para a implementação destes procedimentos como uma opção para o tratamento clínico do DM2 em pacientes com IMC mais baixo do que a indicação formal da obesidade mórbida.

Vale ressaltar que não se trata de procedimentos novo, O *bypass* é metodologia consagrada e aprovada nacional e internacionalmente na reconstrução de transito intestinal com estabelecimento oficializado, no Brasil, pela resolução nº 1766/05 de 11 de julho de 2005 do CFM.³²

É a mesma cirurgia realizada para tratamento de obesidade mórbida, sendo a cirurgia bariátrica mais realizada no mundo considerado como o procedimento *gold standard* e que tem vasta literatura demonstrando seus efeitos benéficos para tratamento de DM2 em obesidade severa.

Fobi e Cohen também já comprovaram a melhora do DM2 em pacientes com IMC entre 32 e 35 Kg/m². Arguelles realizou a operação em pacientes com baixo IMC com melhora importante do DM2. Pareja e Cohen no Brasil têm realizado a cirurgia em pacientes com peso normal com resultados promissores.

Neste estudo será proposta para pacientes com IMC entre 25 e 35kg/m². Será confeccionado um *pouch* gástrico com capacidade para cerca de 50ml, com Y-*de-Roux* de 60cm de alça bíleo-pancreática e 1,5 m de alça alimentar.

O estudo terá duas fases ou etapas distintas, sucessivas e independentes com orçamento separado.

Na primeira etapa os resultados serão avaliados de acordo com a análise da evolução clínica e verificação de parâmetros bioquímicos de glicemia, hemoglobina glicosilada, produção de insulina, comparação de resistência e sensibilidade insulínica por método Homa β e parâmetros laboratorias metabólicos. Também serão colhidas e estocadas amostras para dosar as principais incretinas, GLP1, GIP e PYY, adiponectina e grelina.

As dosagens e análise dos resultados hormonais serão feitas na segunda etapa do estudo.

1 OBJETIVO DO ESTUDO

Avaliação dos resultados de eficácia e segurança do tratamento cirúrgico da DM2 com o *bypass* gástrico em Y de Roux através da comparação dos resultados da cirurgia com o tratamento clínico convencional.

Hipóteses

Indivíduos com DM2 apresentam uma alteração na dinâmica de secreção de insulina atribuível a alterações no eixo êntero-insular. O padrão de produção de incretinas pelo tubo digestivo é influenciado pela presença do excesso de peso e do diabetes, bem como pela integridade do trato digestivo e pela presença de alimentos. A exclusão duodenal e a estimulação das células secretoras do intestino exercem um estímulo potente para a produção de incretinas levando a um potencial restabelecimento da produção de insulina com efeitos positivos sobre o curso clínico do DM2.

Desenho do Estudo

Tipo de estudo e grupos de pacientes:

Será um estudo prospectivo, randomizado e controlado, conduzido por investigador experiente. Os pacientes serão divididos em 2 grupos de 12 pessoas,

um para pacientes com sobrepeso e outro para obesidade de Grau 1. Todos os centros realizarão as cirurgias definidas para o estudo de forma padronizada e terão grupos controle como preconizado fazendo os registros e descrições cirúrgicas no formulário eletrônico e no prontuário, mantendo-os disponíveis ao monitor de pesquisa.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Recrutamento dos pacientes

Os pacientes serão recrutados no ambulatório de endocrinologia dos centros participantes.

Serão selecionados 24 indivíduos em cada Centro de Pesquisa para compor os dois grupos, Grupo A e Grupo B. No Grupo A serão selecionados 12 pacientes com sobrepeso (IMC 25,1-29,9kg/m²) e para o Grupo B serão selecionados 12 pacientes com obesidade de Grau 1 (IMC 30-34,9kg/m²), todos com Diabetes Mellito Tipo 2 diagnosticado, em uso de hipoglicemiante oral e/ou insulino terapia com características demográficas semelhantes.

Cada grupo (A e B) de 12 pacientes serão randomizados aleatoriamente em 2 braços, Braço 1 e Braço 2. Os pacientes randomizados para o Braço 1 serão submetidos à cirurgia de *bypass* gástrico em Y de Roux. Para os pacientes randomizados para o Braço 2, que será o grupo controle, continuará com o tratamento clínico padrão.

Critérios de inclusão

- Idade entre 18 e 60 anos.
 - Ambos os sexos.
 - Capacidade de entender os procedimentos do estudo.
 - Concordar voluntariamente em participar do estudo, assinando o consentimento informado.
 - Variação do peso menor que 5% nos últimos 3 meses.
-

-
- Diagnóstico e acompanhamento clínico prévio de DM2 no mínimo pelos últimos 2 anos.
 - Nível sérico de peptídeo C maior do que 1ng/mL
 - DM2 com 8 anos de evolução no máximo.
 - Em caso de uso de insulina, o período NÃO deverá EXCEDER 5 anos
 - Sobrepeso ou obesidade de grau 1
 - Hemoglobina glicosada na faixa de 6,5-8,5.

Critérios de exclusão

- História de doença hepática como cirrose ou hepatite crônica ativa
 - Alteração da função renal (creatinina > 1,4 mg/dl em mulheres e > 1,5 mg/dl em homens).
 - Alteração da função hepática: (ALT e/ou AST 3 vezes acima do valor normal).
 - Pacientes que necessitam de terapia anticoagulante exceto antiagregantes plaquetários.
 - Anomalias congênitas ou adquiridas do trato digestório (atresias, estenoses, etc.).
 - Paciente grávida ou que pretenda engravidar nos próximos 12 meses.
 - Participante em outra investigação clínica em andamento.
 - História recente de neoplasia (< 5 anos).
 - Uso de corticóide via oral ou injetável por mais de 14 dias consecutivos nos últimos 3 meses.
 - Sinal laboratorial de provável falência de produção de insulina (peptídeo C menor que 1 ng/mL)
 - Alcoolismo e uso de drogas.
-

- Histórico de doença auto-imune.
- HIV positivo
- Doenças psiquiátricas descompensadas ou não passíveis de controle.
- βHCG positivo

Tempo de estudo

Os pacientes terão um acompanhamento na primeira etapa do protocolo, por um período de 1 ano.

Ao fim do primeiro ano, será feita uma continuação do estudo, realizando dosagens e observações mantendo-se um seguimento aos 2, 5 e 10 anos.

Preparo e qualificação dos investigadores:

Cada Centro de pesquisa poderá definir quantos investigadores participarão do estudo, porém todos os centros deverão apresentar um investigador principal, que deve ser cirurgião bariátrico com titularidade da SBCB (Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica), e no mínimo dois Co-investigadores sendo um cirurgião também membro da Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e um endocrinologista membro da Sociedade Brasileira de Endocrinologia (SBE).

No Caso do Serviço de Cirurgia Geral do Hospital das Clínicas Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), o investigador principal será Dr. Edmundo Machado Ferraz e os outros dois co-investigadores serão Dr. Almino Cardoso Ramos, Dr. Álvaro Antonio Bandeira Ferraz, Dr. Josemberg Marins Campos e Dr. Daniel da Costa Lins, que possuem a qualificação necessária.

Os estudos terão apoio da SBCB e da SBE.

Cada centro deverá também contar com estrutura de preparo e acompanhamento multidisciplinar com no mínimo nutricionista, psicólogo e endocrinologista.

Local da Investigação e controle da pesquisa.

Cada centro conduzirá seu estudo de maneira independente em seu local de investigação. Serão realizadas reuniões periódicas entre os centros para avaliações parciais do andamento da pesquisa. A pesquisa será monitorada, de forma independente, por um monitor. A documentação e registros de exames, descrição cirúrgica e acompanhamentos clínicos deverão ser guardados em arquivo próprio específico do investigador principal pelo período total de 10 anos e ficar à disposição do monitor de pesquisa ou para quem for designada a verificação quando for solicitado.

Técnica, testes e exames

Diagnóstico do diabetes melito

Clínico

Os sintomas clássicos do DM (poliúria, polidipsia e polifagia, associados a perda ponderal) são bem mais característicos do DM1, no qual estão quase sempre presentes. A presença da obesidade não exclui, contudo, o diagnóstico. No DM2, cerca de 50% dos pacientes desconhecem ter a doença por serem assintomáticos ou oligossintomáticos, apresentando mais comumente sintomas inespecíficos como tontura, dificuldade visual, astenia e/ou câibras. Vulvovaginite de repetição e disfunção erétil podem ser também, os sintomas iniciais. Cerca de 80% dos pacientes têm excesso de peso.

Análise Laboratorial

Glicemia

A glicemia de jejum representa a forma mais prática de avaliar o status glicêmico e dois valores maiores ou iguais a 126mg/dL, obtidos em dias diferentes, são suficientes para se estabelecer o diagnóstico de DM. Níveis entre 100 e 125mg/dL caracterizam a glicemia de jejum alterada (IFG) (Quadros 4 e 5). Nessa situação, os pacientes devem ser submetidos a um teste oral de tolerância à glicose (TOTG).^{1,2}

A presença de hiperglicemia inequívoca (p.ex., valores de glicemia de jejum >250-300mg/dL) com descompensação metabólica aguda ou sintomas óbvios de DM pode tornar desnecessária a repetição do exame em um outro dia para confirmação do diagnóstico da doença.

Quadro 4 - Categorias de tolerância à glicose, segundo a Associação Americana de Diabetes.

■ Glicemia de jejum (GJ) < 100 mg/dL	→ normal
■ GJ ≥ 110 e < 126 mg/dL	→ glicemia de jejum alterada
■ GJ ≥ 126 mg/dL (em duas ocasiões)	→ <i>diabetes melito</i>
■ Glicemia ao acaso > 200 mg/dL (em paciente sintomático)	
+ GJ ≥ 126 mg/dL	→ <i>diabetes melito</i>
■ Glicemia de 2 h no TTG ≥ 140 e < 200 mg/dL	→ tolerância diminuída á glicose
■ Glicemia de 2h no TTG ≥ 200 mg/dL	→ <i>diabete melito</i>

Teste de sobrecarga à glicose em 2 horas

Após a coleta de sangue para a medição de glicemia em jejum, administra-se 75g de glicose anidra ou 82,5g de glicose monoidratada, dissolvida em 250 a 300ml de água. Após duas horas, colhe-se uma nova amostra de sangue para a determinação da glicemia.

O TTG tem baixa reprodutividade; por isso, sua indicação está limitada a algumas situações específicas, sobretudo para o diagnóstico de diabetes gestacional e em pacientes com suspeita de diabetes melito, cujos valores de glicemia de jejum sejam duvidosos (Quadro 5).^{1,2}

Quadro 5 - Critérios diagnósticos propostos pela Associação Americana de Diabetes (ADA)

- Glicemia de jejum (GJ) \geq 126 mg/dL (duas ocasiões)*
- Glicemia ao acaso $>$ 200 mg/dL, em um paciente com sintomas, tais como poliúria, polidipsia e inexplicável perda de peso + GJ \geq 126 mg/dL
- Valor de 2 horas da glicemia \geq 200 mg/dL durante o teste de tolerância à glicose (TTG).

* A presença de hiperglicemia inequívoca com descompensação metabólica aguda ou sintomas óbvios de DM pode tornar desnecessária a repetição do exame em um outro dia para confirmação do diagnóstico da doença.

Hemoglobina Glicosilada (HbA_{1c})

A Hemoglobina glicada ou glicosilada (GHb) é o produto da reação não-enzimática entre glicose e o grupo amino-terminal de um resíduo de valina na cadeia

β da hemoglobina (Hb). A percentagem de GHb depende da concentração de glicose no sangue, da duração da exposição da Hb à glicose e do tempo de meia-vida dos eritrócitos (aproximadamente 120 dias). Quanto maior a concentração de glicose e maior o período de contato, maior a percentagem de GHb. Assim, quanto pior o controle glicêmico, mais alta a HbA_{1c} (Quadro 6).

Quadro 6 - Correlação entre nível da HbA_{1c} e os níveis médios de glicemia

HbA _{1c}	Glicemia média	
	mg/dL	mmol/L
6	135	7,5
7	170	9,5
8	205	11,5
9	240	13,5
10	275	15,5
11	310	17,5
12	345	19,5

A maior utilidade de HbA_{1c} está na avaliação do controle glicêmico estável nos últimos dois a três meses (meia-vida das hemácias).^{1,2,12} Quanto mais elevada for a HbA_{1c}, maior é o risco para as complicações micro- e macrovasculares do DM. O valor de referência da HbA_{1c} é de 4% a 6% e níveis < 7% devem ser a meta do tratamento, segundo a ADA.^{2,12} É preciso estar atento para as condições que falsamente elevam ou diminuem a HbA_{1c}. As principais são condições que interferem com a meia-vida das hemácias (Quadro 7).¹³

Quadro 7 - Condições que levam a valores falsamente anormais para a HbA1c**Falsa Elevação da HbA1c**

- Hemoglobina F > 5% (com HPLC)
- Insuficiência renal crônica
- Hipertrigliceridemia
- Álcool
- Esplenectomia
- Deficiência de ferro
- Toxicidade por chumbo
- Toxicidade por opiáceo

Falsa Diminuição da HbA1c

- Qualquer situação que diminua a meia-vida das hemácias (anemia hemolítica, esferofocitose, lise de desencadeada por deficiência de G6PD)
- Perda de sangue (aguda ou crônica)
- Transfusão de sangue recente
- Gravidez ou parto recente
- Altas doses de vitamina C ou E (> 1g /dia)
- Hemoglobinopatias (não com HPLC).
- Hemoglobina F (com imunodeteção)
- Dapsona

G6PD = glicose-fosfato-desidrogenase; HPLC = cromatografia líquida de alta pressão.

Dosagem do peptídeo C

A capacidade secretória do pâncreas pode ser analisada através da dosagem no plasma do peptídeo C (PC), que é secretado na circulação porta em concentrações eqüimolares com a insulina, sendo ambos originados da clivagem da pró-insulina. O método mais utilizado é a determinação do PC basal e 6 minutos após a injeção endovenosa de 1mg de glucagon. Os pacientes com DM1 têm valores médios de PC de 0,35 ng/mL no basal e de 0,5 ng/mL após estímulo. No DM2, esses valores são de 2,1 ng/mL e de 3,3 ng/mL, respectivamente. Como ponto de corte para classificar os pacientes, deve ser considerado que níveis do PC > 0,9 ng/mL no basal e > 1,8ng/mL após glucagon indicam uma reserva de insulina compatível com DM2. Valores inferiores confirmam o diagnóstico de DM1.^{12,14}

Determinação dos anticorpos antinsulina

Para exclusão de componentes autoimune característicos de diabetes Tipo I.³⁵

Teste de refeição padrão

Serão verificados dados demográficos, história médica, sinais vitais (pressão arterial e frequência cardíaca) e dados antropométricos (peso, altura, IMC, medida da cintura, quadril e pescoço) dos sujeitos antes dos demais procedimentos do estudo.

Um cateter venoso será colocado na região antecubital e este será utilizado apenas para coleta de sangue. O paciente deverá permanecer em repouso absoluto por pelo menos 5 minutos antes da primeira coleta de sangue. Após 12 horas de jejum, os pacientes receberão uma refeição padrão, composta por 237 ml de Ensure Plus HN e 1 Animal Bar (40g). O total calórico e os conteúdos de gordura,

carboidrato e proteína da refeição serão respectivamente 521,5 Kcal, 31,6%, 49,4% e 19% e esta deverá ser ingerida em até 10 minutos. O início da ingestão será considerado tempo zero. O indivíduo deverá permanecer sentado ou deitado durante todo o período do teste.

Amostras de sangue serão coletadas nos tempos -30, -15, 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, e 180 minutos. Serão utilizados para a coleta os seguintes tubos: tubos seco (sem reagente) e tubos com EDTA K3, EDTA K3 com aprotinina (TrasyloI – A-6012, Sigma) e EDTA K3 com diprotina A (Ile Pro Ile – I-9759, Sigma). Após a coleta, os tubos secos devem permanecer em temperatura ambiente por 30 minutos e em seguida serão colocados no gelo ou refrigerados. Os demais tubos serão colocados imediatamente no gelo ou refrigerados e posteriormente centrifugados por 15 minutos a 2500 rpm. O sobrenadante será separado em tubos com tampa, em alíquotas de 1ml, e armazenados a -20°C ou -80°C .

	Seco 8 ml	EDTA K3 4 ml	EDTA K3 + Aprotinina 4 ml	EDTA K3 + Diprotina 4 ml	Volume de sangue por coleta (ml)
-30	1	1	1	1	20
-15	1	1	1	0	16
0	1	1	1	1	20
15	1	1	1	1	20
30	1	1	1	1	20
45	1	1	1	1	20
60	1	1	1	1	20
90	1	1	1	1	20
120	1	1	1	1	20
180	1	1	1	1	20
Volume de sangue total (ml)	-	-	-	-	196

Apenas na primeira coleta serão dosados colesterol total, HDL, LDL, triglicérides, ácido úrico, amilase, bilirrubinas totais e frações, gama glutamil transferase, creatinina, AST e ALT e hemograma.

Conforme tabela abaixo, serão analisados insulina, peptídeo C e ácidos graxos livres, além dos hormônios incretinas (GLP-1 e GIP – segunda etapa do projeto). A glicose será dosada pelo método de glicose oxidase.

Serão armazenadas as amostras para dosagem das incretinas e nitrogênio para a segunda etapa do projeto.

Tempo	-30	-15	0	15	30	45	60	90	120	180
Glicose	-	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Insulina	X	-	X	X	X	X	X	X	X	X
Peptídeo C	-	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Glucagon	X	-	X	X	X	X	X	X	X	X
GLP-1	X	-	X	X	X	X	X	X	X	X
GIP	X	-	X	X	X	X	X	X	X	X
Ácido graxo livre	-	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Pyy	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Adiponectina	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Grelina	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

* Quanto ao Glucagon, GLP-1, GIP, Ácido graxo livre, Pyy, Adiponectina e Grelina serão armazenadas amostras para posterior dosagem na parte 2 do projeto.

Acompanhamento clínico dos Grupos 1 (submetidos a cirurgia) e 2 (grupo controle)

No pré-operatório serão colhidas amostras de sangue para dosagem de hemoglobina e hemoglobina glicosilada. Os pacientes serão mantidos internados por pelo menos 72 horas após a cirurgia para avaliação clínica e ajuste das medicações anti-diabéticas e comprovação da integridade do trânsito do tubo digestório através de exame radiológico contrastado. Neste período os pacientes serão instruídos para

operar glicosímetros a serem fornecidos pelos pesquisadores, para monitorização domiciliar da glicemia. Na alta hospitalar será suspensa, sempre que possível, o uso de insulina nos indivíduos previamente insulino-requerentes com manutenção apenas de drogas orais sensibilizadoras da ação de insulina. No caso dos pacientes usuários apenas de drogas orais no pré-operatório, serão suspensas as medicações estimuladoras da produção de insulina (secretagogos sulfoniluréias e glinidas) e manutenção dos sensibilizadores de ação da insulina. Estes procedimentos terapêuticos visam impedir o aparecimento de hipoglicemias e evitar fatores de confusão.

Será fornecido um caderno de anotações diárias e fitas reagentes para documentação da monitorização glicêmica a ser realizada quatro vezes ao dia (jejum, 2 horas após a primeira ingestão alimentar do dia, 2 horas após a refeição do meio do dia ou almoço, 2 horas após a refeição do fim do dia, ou jantar e antes de dormir) até 28 dias após a cirurgia. A partir de então a monitorização será restrita a uma medida diária, alternando entre os horários descritos até 90 dias pós-operatório. Outros regimes de monitorização podem ser propostos de acordo com a evolução clínica de cada paciente. No caso do aparecimento de sintomas de hipoglicemias, o paciente será orientado a realizar exames adicionais e ingerir alimentos para a correção dos sintomas. No caso de hipoglicemias, o paciente deverá fazer contato imediato com a equipe de pesquisadores para o ajuste do seu regime de tratamento.

O paciente será estimulado a manter contato telefônico a fim de relatar seus sintomas e sinais clínicos.

VISITAS DE ACOMPANHAMENTO PARA AMBOS OS GRUPOS

Considera-se como Dia 0 a data em que os pacientes do Grupo 1 realizaram o procedimento cirúrgico e os pacientes do Grupo 2 iniciaram o controle por tratamento clínico padrão.

Visita 1 – 7 dias após o Dia 0 para revisão clínica. Avaliação do perfil glicêmico domiciliar e ajuste da medicação anti-diabética.

Visita 2 – 14 dias após o Dia 0: avaliação clínica geral e do perfil glicêmico domiciliar e ajuste da medicação anti-diabética. Paciente em jejum para coleta de exame de hemoglobina glicosilada.

Visita 3 – 28 dias após o Dia 0: avaliação clínica geral e do perfil glicêmico domiciliar e ajuste da medicação anti-diabética. Paciente em jejum para coleta de exame de hemoglobina glicosilada .

Visita 4 – 60 dias após o Dia 0: avaliação clínica geral e do perfil glicêmico domiciliar e ajuste da medicação anti-diabética. Paciente em jejum para coleta de exame de hemoglobina glicosilada. Realização do segundo estudo de teste de refeição padrão seguindo o mesmo padrão do teste realizado no pré-operatório.

Visita 5 – 90 dias após o Dia 0: avaliação clínica geral e do perfil glicêmico domiciliar e ajuste da medicação anti-diabética. Paciente em jejum para coleta de exame de hemoglobina glicosilada, insulinemia, colesterol total, HDL, LDL, triglicérides, ácido úrico e gama glutamil transferase, creatinina, AST e ALT e hemograma.

Visita 6 – 120 dias após o Dia 0: avaliação clínica geral e do perfil glicêmico domiciliar e ajuste da medicação anti-diabética. Paciente em jejum para coleta de exame de e hemoglobina glicosilada, insulinemia, colesterol total, HDL, LDL, triglicérides, ácido úrico e gama glutamil transferase, creatinina, AST e ALT e hemograma.

Visita 7 – 180 dias após o Dia 0: avaliação clínica geral e do perfil glicêmico domiciliar e ajuste da medicação anti-diabética. Paciente em jejum para coleta de exame de e hemoglobina glicosilada, insulinemia, colesterol total, HDL, LDL, triglicérides, ácido úrico e gama glutamil transferase, creatinina, AST e ALT e hemograma.

Visita 8 – 270 dias após o Dia 0: avaliação clínica geral e do perfil glicêmico domiciliar e ajuste da medicação anti-diabética. Paciente em jejum para coleta de exame de e hemoglobina glicosilada, insulinemia, colesterol total, HDL, LDL, triglicérides, ácido úrico e gama glutamil transferase, creatinina, AST e ALT e hemograma.

Visita 9 \pm 360 dias após o Dia 0: avaliação clínica geral e do perfil glicêmico domiciliar e ajuste da medicação anti-diabética. Paciente em jejum para coleta de exame de e hemoglobina glicosilada, insulinemia, colesterol total, HDL, LDL, triglicérides, ácido úrico e gama glutamil transferase, creatinina, AST e ALT e hemograma.

Após a Visita 9 (360 dias após o Dia 0), serão realizadas consultas semestrais de avaliação para ambos os Grupos (1 e 2).

Ao final do protocolo, os pacientes de ambos os grupos (1 e 2), serão mantidos em seguimento semestral nos ambulatório de síndrome metabólica e cirurgia bariátrica em cada centro de forma contínua, com o compromisso de reunir os dados obtidos com os demais centros envolvidos na pesquisa em 2, 5 e 10 anos.

Consentimento livre e esclarecido

A obtenção do consentimento livre e esclarecido (Apêndice 2) será realizada pelo pesquisador principal ou co-investigadores e constará das seguintes etapas, seguindo as orientações da Resolução 196/96 do Ministério da Saúde (Brasil, 1996).

Esclarecimento verbal

Consistirá em uma explicação verbal ao paciente realizada pelo pesquisador, abrangendo os seguintes tópicos:

- Objetivos da pesquisa
 - Justificativa e procedimentos que serão utilizados na pesquisa
 - Riscos possíveis e benefícios esperados
 - Forma de acompanhamento dos sujeitos e assistência
 - Garantia do sigilo quanto aos dados envolvidos na pesquisa
-

- Liberdade de se recusar a participar, sem nenhuma forma de prejuízo.

Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido

O termo de consentimento livre e esclarecido será apresentado pelo pesquisador para o sujeito de pesquisa, e se houver anuência deste, será preenchido e assinado em duas vias, sendo uma via fornecida para o sujeito de pesquisa e outra arquivada pelo pesquisador.

Cronograma do Estudo Clínico

FICHA DE COLETA DE DADOS

a) Histórico Clínico Completo

b) Exames pré-operatórios gerais:

Exames bioquímicos com kits padronizados para todos os laboratórios:

- 1) Hemograma
 - 2) Glicemia
 - 3) Hemoglobina glicosilada
 - 4) Insulina basal e pós-prandial
 - 5) Uréia, creatinina
 - 6) Sódio, potássio
 - 7) TGO, TGP, Gama GT
 - 8) Fosfatase Alcalina
 - 9) Amilase
 - 10) Colesterol total e frações
 - 11) Triglicérides
 - 12) TSH, T4 total
 - 13) Cálcio
 - 14) Ácido úrico
 - 15) Proteínas totais e frações
 - 16) Ferro
 - 17) Transferrina
 - 18) Ácido Fólico
 - 19) Vitamina B12
 - 20) EQU
 - 21) Parasitológico de fezes PT
 - 22) Marcadores Virais para hepatite B/C
 - 23) HIV
 - 24) β -HCG sérico
-

- 25) Coagulograma completo
- 26) Urocultura com antibiograma
- 27) Anticorpos anti-insulina
- 28) Anti gad
- 29) Peptídeo C basal e pós-prandial
- 30) Microalbuminúria
- 31) Exame de fundo de olho

c) Endoscopia Digestiva Alta com pesquisa de Helicobacter pilori.

d) Ultrassom abdominal total e pélvico

e) Consulta nefrológica

f) Consulta cardiológica

g) Consulta pneumológica

h) Consulta vascular

i) Exames Específicos com kits padronizados para a segunda etapa do Estudo Clínico

- 1) Hb Glicosilada
 - 2) Glicose Pós-prandial
 - 3) TTG
 - 4) Insulina
 - 5) Peptídeo C
 - 6) Incretinas (Ghrelina, GLP-1, GIP, Peptídeo YY, adiponectina) - coleta e armazenamento em nitrogênio para a segunda etapa do projeto.
 - 7) Teste de refeição padrão
-

Orçamento

SELEÇÃO E PREPARO PRÉ-OPERATÓRIO:

Recrutamento dos pacientes no ambulatório de diabetes da endocrinologia e no ambulatório do SCG-HC-UFPE:

- Atendimento médico da rotina e avaliações especializadas – rotina de atendimento do ambulatório de diabetes e equipe do SCG-HC-UFPE, **CONTRIBUIÇÃO EM FORMA DE DOAÇÃO AO PROJETO DA ENDOCRINOLOGIA E SCG-HC-UFPE.**
- Exames laboratoriais – **ROTINA ASSISTENCIAL DO AMBULATÓRIO PARA AVALIAÇÃO DOS DIABÉTICOS SUS**
- Endoscopia e ultra-som - **INSTITUIÇÃO ONDE SE REALIZA O PROJETO (DOAÇÃO do SCG-HC-UFPE).**
- Reunião clínica para discussão dos casos e indicação cirúrgica - **EQUIPE ENDÓCRINO E EQUIPE do SCG-HC-UFPE.**

PERIOPERATÓRIO

Trans e pós-operatório internado:

- Sala cirúrgica, SR, e enfermaria - SCG-HC-UFPE
 - Equipamento de sutura mecânica - Jonhson&Jonhson
 - Equipe médica – do SCG-HC-UFPE
-

ACOMPANHAMENTO PÓS-OPERATÓRIO

- Atendimento médico, Ambulatório de Endocrinologia e o Ambulatório de Obesidade do Serviço de Cirurgia Geral
- Exames de acompanhamento ambulatoriais, rotina de assistência pós-operatória do SUS
- Glicosímetros e fitas - Johnson&Johnson

Obs.: Foi realizado acordo entre a Johnson & Johnson e o SCG-HC-UFPE para fornecimento dos materiais e equipamentos necessários para a viabilidade do estudo.

Apêndice I [≡] Centros e investigadores envolvidos na pesquisa**Hospital das Clínicas - Universidade Federal de Recife /PE****Prof. Dr. Edmundo Ferraz****Dr. Almino Cardoso Ramos****Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do RS /RS****Prof. Dr. Cláudio Mottin**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

ESTUDO CLÍNICO PROSPECTIVO, RANDOMIZADO E CONTROLADO PARA A AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA E DA EFICÁCIA DO TRATAMENTO CIRÚRGICO DO DIABETES MELITO

PESQUISADOR PRINCIPAL: Dr. Edmundo Machado Ferraz

NOME DO(A) PACIENTE: _____

PROPÓSITO:

Este termo tem o objetivo de informá-lo e esclarece-lo de acordo com a convenção de Helsinque e com a resolução 196/96 do Ministério da Saúde do Brasil o que determina que, para você participar do estudo que se informe e esclareça o que segue abaixo .

Caso o senhor(a) decida de forma voluntária participar do estudo, será necessário que o assine este documento denominado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para que se realize a triagem que permita confirmar que o senhor (a) está apto a participar da pesquisa isto depois de ler e entender tudo o que vai ser explicado.

O seu médico, Dr. _____, Vai diagnosticar se o (a) senhor (a) é portador de uma doença denominada diabetes melito tipo II (DM II).

O diabetes melito do tipo II (DM II) é o AUMENTO DA GLICOSE NO SANGUE (HIPERGLECEMIA) .

A hiperglicemia do diabetes muitas vezes está associada com dano e mal funcionamento de vários órgãos, principalmente olhos, rins, coração e vasos sanguíneos.

Também há, muitas vezes, junto com o DM II , pressão arterial alta (HAS), doenças do coração (cardiopatias), gordura no fígado (esteatose hepática), alteração e/ou elevação das gorduras do sangue (colesterol e/ou triglicérides), aumento do ácido úrico, aumento da gordura da barriga (obesidade abdominal, resistência à insulina, tolerância à glicose alterada e outras alterações que, quando , pelo menos 3 delas estão juntas, os médicos chamam de síndrome metabólica. Aproximadamente 80% a 90% dos pacientes com DM II têm a síndrome metabólica e a maioria tem peso acima do normal ou é obeso.

Como uma significativa proporção de diabéticos tipo 2 é formada por pessoas que não têm sintomas, o diagnóstico da doença em geral é feito tarde, com um atraso estimado de quatro a sete anos. Isto justifica que as complicações estejam frequentemente presentes quando da descoberta inicial da hiperglicemia. Em consequência das complicações crônicas, os diabéticos apresentam, em comparação com a população não diabética, elevado número de complicações associadas (morbidades) como perda de visão, falha no funcionamento do renal em estágio final, amputação dos membros inferiores, infarto agudo do coração e derrame (acidente vascular cerebral). Essa evolução indesejada do diabetes pode ser amenizada ou parcialmente evitada pelo diagnóstico e tratamento precoces da doença e suas complicações, porém não é evitada.

Dessa forma, o Senhor (a) pode apresentar características que permitam e indiquem a sua participação neste estudo clínico que consiste, basicamente, no que está explicado a seguir .

Qual a finalidade deste estudo?

A finalidade deste estudo é a avaliação dos resultados de eficácia e segurança de uma operação para eliminar ou melhorar o DM2 que é o *bypass* gástrico em Y de Roux. Isto vai ser feito através da comparação dos resultados da cirurgia com o tratamento clínico normal (convencional) sem operação.

Já se sabe que esta operação pode causar desaparecimento, regressão ou melhora diabetes tipo2 e/ou de muitas doenças associadas na maioria dos pacientes através da observação de milhares de operações iguais feitas no mundo inteiro.

O estudo ajudará a seu médico a verificar melhor se o *bypass* gástrico em Y de Roux ajuda a controlar a doença de DM Tipo 2 que o senhor(a) apresenta, assim como outras doenças associadas a essa patologia.

Caso o senhor(a) decida de forma voluntária participar do estudo, será necessário que o assine este documento denominado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para que se realize a triagem (diagnóstico) que permita confirmar que o senhor (a) está apto a participar da pesquisa.

Caso o senhor (a) participe deste estudo, você será selecionado aleatoriamente (randomizado) para um grupo que receberá um tratamento clínico de acordo com o melhor critério médico ou um grupo que receberá tratamento cirúrgico (*bypass* gástrico em Y de Roux).

Este estudo terá uma duração, no mínimo, de 1 ano a 1 ano e meio e, durante este período, você deverá realizar visitas de seguimento de acordo com o protocolo demonstrado na tabela abaixo:

Este estudo é uma pesquisa que será realizada no Brasil em no mínimo 3 hospitais. No Brasil, serão selecionados para participar voluntariamente, basicamente, 72 pacientes.

PROCEDIMENTOS DA PESQUISA:

Após ter lido este documento, ter obtido entendimento adequado sobre sua participação, conversado com seu médico para explicações e dúvidas e por fim assinar este documento confirmando seu consentimento em participar deste estudo você vai ser submetido a uma série de procedimentos descritos a seguir.

Serão feitas avaliações clínicas (consultas), retirado sangue (punções com agulha numa veia) para exames laboratoriais e colhida urina para o mesmo fim. Alguma quantidade destas coletas será guardada para exames necessários que serão feitos mais tarde numa segunda etapa da pesquisa.

Esta avaliação verificará o funcionamento do seu organismo e confirmar o diagnóstico de diabetes tipo 2 e das outras alterações que estiverem presentes.

Pode ser necessário outros exames de sangue, urina, imagem (ecografia, tomografia, radiografia de pulmão), endoscopia e outros que, eventualmente, serão necessários para confirmar e/ou aperfeiçoar o seu diagnóstico.

Depois de cumprir todas estas etapas e selecionado para o estudo você será escolhido definitivamente para participar e enquadrado para ser operado ou tratado clinicamente de forma que não haja qualquer prioridade especial para qualquer pessoa ser escolhida para uma ou outra opção (escolha randomizada).

Se você não apresentar características necessárias para a participação no estudo você não será convocado para a pesquisa, e será tratado conforme os procedimentos padrões do hospital para o que for diagnosticado.

Caso o seu médico definir que você é compatível com a pesquisa, será feita a escolha para determinar se você será operado ou tratado clinicamente.

A operação consiste numa redução do tamanho do estômago separando-o em duas partes, uma menor e uma maior. A maior fica sem receber mais alimentos, porém continua a produzir suco digestivo que vai passar pelo intestino e se encontrar com os alimentos mais abaixo. A menor vai se costurada (anastomosada) a uma porção do intestino que será trazida dum ponto mais abaixo. Isto vai gerar um desvio dos alimentos que não passarão mais pela parte inicial do intestino fino (duodeno e jejuno proximal). Também haverá uma outra anastomose da ponta de onde veio o intestino que foi seccionado e subiu para ser anastomosado com o estômago. Esta anastomose será do intestino que ficou com o que subiu a mais ou menos 1 metro e cinquenta centímetros da ponta que subiu para o estômago. Esta operação tem vários nomes e nesta pesquisa será chamada de By pass gástrico com Y de Roux ou simplesmente By pass.

Com esta operação você provavelmente terá que comer quantidades menores de comida e poderá sentir menos fome. Há possibilidade de haver dificuldade dos alimentos passarem pelo estômago se você comer grandes quantidades de comida ou comer muito rápido. Há possibilidade também de haver diminuição das suas vitaminas, proteínas, ferro, ferritina, vitamina B12 , ácido fólico e outros nutrientes. Isto poderá ocorrer se você não comer conforme a orientação da equipe que vai cuidá-lo e/ou se você não fizer os controles previstos na pesquisa. Caso isto ocorrer você terá que tomar algumas vitaminas em comprimidos, líquido ou injeção e fazer uma reavaliação da sua alimentação para corrigir as carências.

Além do que foi dito acima você tem que saber que qualquer operação tem riscos de infecção do pulmão, dos rins, das cicatrizes da barriga (abdômen). Além disto pode ocorrer infarto do pulmão (embolia pulmonar) e trombose nas pernas.

As operações de estômago e intestino podem também apresentar vazamentos nas costuras (grampeamentos), que podem gerar fístulas ou acúmulo de líquido dentro do abdômen (abscesso ou peritonite).

Na maioria das vezes não ocorrem complicações nestas operações mas uma minoria tem a chance de vir a falecer por complicações mas, hoje em dia, se elas forem feitas em centros especializados é muito pequena. O sabemos é que a chance de morrer da operação, nestes centros, é menor que 1% e que a chance de morrer da doença é em torno de 4% ao ano, ou seja, a possibilidade de morrer pela doença é 4 vezes mais do que pela operação.

O tratamento clínico consiste em fazer dieta e usar remédios para controlar o diabetes 2 e as doenças associadas. Este tratamento pode retardar e diminuir a evolução da doença, mas não evita o aparecimento e ocorrência das complicações. Pode haver também reações e problemas decorrentes dos remédios motivando troca e/ou mudança de tratamento.

É importante esclarecer que tanto os tratamentos quanto as doenças podem apresentar complicações e intercorrências inesperadas o que será atendido pela equipe que estará cuidando de você.

Alertamos e salientamos que a pesar de todos os problemas que qualquer tratamento clínico ou cirúrgico possa trazer as chances de ter complicações e morrer da doença são muito maiores.

Após ter lido este documento, ter obtido entendimento adequado sobre sua participação, conversado com o seu médico para ter explicações e esclarecer dúvidas você pode assinar confirmando seu consentimento para participar do estudo.

Depois disto você será examinado, será retirado sangue através de uma agulha que será introduzida na sua veia. A quantidade de sangue recolhido será para realizar exames usuais e especializados para os diagnósticos e para os controles necessários para a pesquisa. Será reservada uma quantidade de sangue que será congelado para exames laboratoriais futuros, numa segunda etapa da pesquisa.

Aqueles que apresentarem as características que permitam fazer parte do grupo do estudo seguirão os procedimentos da pesquisa. Os que não entrarem poderão continuar a serem tratados e cuidados nos ambulatórios do hospital.

Quem for selecionado para seguir no grupo clínico começará o tratamento e o seguimento proposto na tabela acima.

Quem ficar no grupo cirúrgico será preparado para ser operado, será baixado no Hospital, será operado e , se não ocorrer contratempos, poderá ter alta hospitalar em torno de 3 a 5 dias após a operação.

Você será acompanhado no Hospital pelo seu médico e sua equipe e terá alta hospitalar com as orientações pertinentes à recuperação pós-operatória e para começar o mesmo seguimento do grupo clínico.

Após receber a liberação do seu médico e do hospital, você receberá uma ligação por telefone do coordenador do estudo em uma determinada data do mês, para certificar-se de que você não esteja tendo nenhum problema.

Você estará livre para parar de participar no estudo a qualquer momento, se você quiser.

Durante todo o estudo, o seu médico e a equipe do estudo farão tudo que puderem para garantir o seu conforto e saúde. Você deve ajudá-los nisso informando-os imediatamente sobre qualquer piora na sua saúde, efeito colateral e

medicamentos usados ou novos fatos durante o tratamento, mesmo que você ache que eles não têm relação com o estudo. Para isso você deve contatar Dr. Edmundo Machado Ferraz e sua equipe no telefone: (081) 21263654 ou 21263574 ou 99738741.

CONFIDENCIALIDADE:

Sua participação nesta pesquisa será estritamente confidencial. Todos os dados da pesquisa são confidenciais e as informações sobre os pacientes serão acessíveis apenas aos pesquisadores e a equipe da pesquisa. Sem a sua permissão por escrito, nenhuma informação que possa identificá-lo(a) será fornecida a qualquer pessoa.

Quando os resultados desta pesquisa forem publicados ou apresentados em congressos ou conferências médicas e científicas, não haverá qualquer informação que possa identificá-lo(a). Se forem utilizadas fotografias ou vídeos para treinamento de outros profissionais, sua identidade estará absolutamente protegida ou camuflada.

COMPENSAÇÃO:

O estudo clínico será realizado sem qualquer custo adicional para o(a) sr.(a).além da assistência normal.

O(a) sr(a) **não receberá qualquer tipo de remuneração** em nenhum momento por sua participação nesta pesquisa. Será pago a quantia de R\$ 30,00 (Trinta reais) pela equipe do estudo a cada visita que você realizar dentro dos parâmetros estabelecidos pelo protocolo para o uso exclusivo de gastos com transporte e alimentação (decorridos destas visitas), sendo este pagamento considerado como um ressarcimento das despesas decorrentes da participação na pesquisa.

Se o(a) sr.(a) sofrer algum dano decorrente de sua participação nesta pesquisa, seu médico fará imediatamente o atendimento necessário ou providenciará o tratamento requerido para qualquer dano advindo de sua participação na pesquisa.

Este termo de consentimento não tem o propósito de fazê-lo (a) renunciar a qualquer direito legal legítimo ou de desobrigar qualquer pessoa participante desta pesquisa ou dos procedimentos a ela relacionados, de imputabilidade por negligência.

CONTATOS:

Caso o(a) sr.(a) sofra algum dano que possa ter sido causado por este estudo clínico ou se ocorrer alguma complicação, entre imediatamente em contato com Dr. Edmundo Machado Ferraz e sua equipe no telefone: (081) 21263574 entre 8:00 às 17:00; ou durante 24 horas nos telefones (081) 21263654 ou 99738741.

Se o(a) sr.(a) tiver alguma dúvida sobre a pesquisa, contate seu médico.

PARTICIPAÇÃO E DESLIGAMENTO:

Sua participação nesta pesquisa é **VOLUNTÁRIA**. Caso o(a) sr.(a) decida não participar desta pesquisa, isto não afetará sob qualquer hipótese o relacionamento com o seu médico, nem seu direito aos serviços de saúde ou a outros direitos que o(a) Sr.(a) possua. Caso o(a) sr.(a) decida participar desta pesquisa, o(a) sr.(a) estará livre para mudar de idéia (ou seja, retirar seu consentimento) e desligar-se da pesquisa a qualquer momento, sem que isso afete o tratamento futuro com seu médico.

CANCELAMENTO DA SUA PARTICIPAÇÃO PELO PESQUISADOR:

Seu médico pode interromper a sua participação nesta pesquisa se ele decidir que sua permanência nela não é recomendável. Se o(a) sr.(a) ficar doente durante o curso da pesquisa, poderá ter que se retirar, mesmo que deseje continuar. Caberá ao seu médico decidir se será possível que o(a) sr.(a) continue participando do estudo. Seu médico pode concluir que o(a) sr.(a) não deve continuar na pesquisa, para proteger sua saúde ou segurança, porque serão necessários outros tratamentos que invalidem as observações necessárias ao estudo ou por não terem sido feitos os controles da tabela de acompanhamento adequadamente também invalidando os objetivos da pesquisa.

O médico também pode concluir que Estudo Clínico não pode ser realizado de modo seguro, então o(a) sr.(a) não será incluído(a) na pesquisa.

NOVOS ACHADOS:

No decorrer desta pesquisa, o(a) Sr.(a) será informado(a) se surgirem novos achados importantes (bons ou ruins), como, por exemplo, mudanças nos riscos ou benefícios decorrentes da sua participação na pesquisa e que possam afetar sua opinião sobre sua permanência no estudo. Caso lhe sejam fornecidas novas informações, o(a) Sr.(a) será novamente consultado e solicitado(a) a assinar outro termo de consentimento.

DIREITOS DOS PARTICIPANTES DE PESQUISAS:

O(a) Sr.(a) pode retirar seu consentimento a qualquer momento e interromper sua participação na pesquisa sem sofrer qualquer penalidade. O(a) Sr.(a) não está renunciando a quaisquer reivindicações, direitos ou cuidados devido à sua participação nesta pesquisa clínica. Se o(a) Sr.(a) tiver quaisquer dúvidas com relação aos seus direitos como participante de pesquisa, poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – CCS - UFPE:

Prof. Geraldo Bosco Lindoso Couto
Coordenador do Comitê de Ética e Pesquisa-CEP
Fone.: (81) 2126 8588
E-mail: cepccs@npd.ufpe.br

DECLARAÇÃO DO PARTICIPANTE DA PESQUISA

Assinatura do Responsável Legal pelo Paciente Data

(caso necessário)

CERTIFICADO

O propósito da pesquisa e a utilização do dispositivo foram examinados com o paciente ou seu representante legal e todas as perguntas foram respondidas. Acredito que ele/ela compreende as informações contidas neste documento e consente espontaneamente em participar desta pesquisa.

Nome da Pessoa que conduziu a explicação sobre o Consentimento Informado

Assinatura

Data

Apêndice III

Aspectos éticos da pesquisa

Este protocolo de pesquisa foi elaborado de acordo com os princípios éticos enunciados na Declaração de Helsinque (World Medical Association, 2004) e de acordo com a resolução 196/96 do CNS do Brasil.

Por se tratar de uma pesquisa com seres humanos, algumas observações devem ser feitas:

- Os sujeitos que convidados a participar da pesquisa estarão em acompanhamento nos ambulatórios de cirurgia bariátrica e diabetes dos centros envolvidos em cada local. Os procedimentos deste estudo serão realizados nos locais de seguimento destes pacientes. Para a realização do estudo, os pacientes deverão comparecer em um dia previamente agendado e não terão despesas com transporte e alimentação (ressarcimento previsto).
 - Não haverá qualquer interferência nas consultas médicas dos pacientes, que continuarão sendo acompanhados conforme a rotina do serviço.
 - A confidencialidade da fonte dos dados será mantida, pois uma vez preenchidas as fichas, será atribuído um número àquele sujeito e toda identificação, como nome e número do registro no hospital serão desprezados. Portanto toda a análise de dados será feita segundo o número atribuído a cada ficha.
-

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus (Position Statements). *Diabetes Care* 2005;28(Suppl. 1):S37-S42.
 2. American Diabetes Association. Standards of medical care en diabetes (position Statements). *Diabetes Care* 2005;28 (Suppl.1): S4-S36.
 3. Winer N, Sowers JR. Epidemiology of diabetes. *J Clin Pharmacol* 2004;44:397-405.
 4. Lefebvre P, Pierson A. The Global challenge of diabetes. *World Hosp health Serv* 2004;40: 37-40,42
 5. World Health Organization. Prevalence of diabetes in the Who Region of the Americas. Disponível em: http://www.who.int/diabetes/facts/world_figures/em/index3.html. Acessado em 23-março-2006.
 6. Malerbi DA, Franco LJ. Multicentri study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired tolerance in urban Brazilian population aged 30-69 yr. *Diabetes Care* 1992;15:1509-16.
 7. Laaksonem DE, Niskanen L, Lakka HM Epidemiology and treatment of the metabolic syndrome. *Ann Med* 2004;36:332-46.
 8. Rivzi AA. Type 2 diabetes: epidemiologic, evolving pathogenic concepts, and recent changes in therapeutic approach. *South Med J* 2004;97:1079-87
 9. Chiasson JI, Rabasa-Lhoret R. Prevention of Type 2 diabetes: insulin resistance and beta-cell function. *Diabetes* 2004;53(Suppl.3):S34-8.
 10. Porter JR, Barret TG. Acquired non-type 1 diabetes in child-hood:. Subtypes. diagnosis, and management. *Arch Dis Child* 2004;89:1138-44.
 11. Tuomilehto J, Hu G, Bidel S et al. Coffee consumption and risk of type 2 Diabetes mellitus among middle-aged Finnish men and women. *JAMA* 2004; 291:1213-9.
-

-
12. Gross JL, Silverio SP, Camargo JL et al. Diabetes Melito: diagnóstico, classificação e avaliação do controle glicêmico. Arq Bras Endocrinol Metab 2002;46:16-26. By use of dapson. Endocr Pract 2002;8:370-2.
 13. Albright Es, Ovalle F, Bell DS. Artificially low hemoglobin Alc Caused by of dapson. Endocrin Pract 2002: 79;56-63.
 14. American Diabetes Association. Tests of glycemia in diabetes. Diabetes Care 2001;24(Suppl.):S80-2.
 15. Monteiro C. A.; Moura .C; Conde W. L; Popkin B. M. Socioeconomic Status and obesity in adult populations of developing countries: a review. Bulletin of the World Health Organization, 82(12): 940-946, 2004. Monteiro O. C. A.; Conde W. L.; LU B.; Popkin B. M. Obesity and inequities in health in the developing world. 28: 1181-6, 2004. International Journal of Obesity
 16. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: Who, 2000. (Who Technical Report Series, No. 894). Wren A.M.; Small C. J.; Ward peptide ghrelin stimulates food H. L.; Murphy K. G.; Dakin C. L.; Taheri S. et al. The novel hypoyhalamic intake and growth hormone secretion. Endocrinology, 141: 4325-4328, 2000.
 17. World Health Organization. The world health report 2002. Reducing risks, promoting health life. Geneva: Who, 2002
 18. Sjostrom L. Morbidity of severely obese subjects. J Clin Nutr, 55: 508S-515S, 1992a.

Sjostrom L. Mortality of severely obese subjects. J Clin Nutr, 55: 516S-523S, 1992b
 19. Flanebaum L. Mechanisms of weight loss after surgery for clinically severe obesity. Obes Surg, 9:516-523,1999.
 20. Capella J. F.; Capella R. F. The weight reduction operation of choice: vertical banded gastroplasty or gastric bypass? Am J Surg, 71:74-79, 1996.
 21. Fobi MA, Lee H, Igwe D Jr., Felahy B, James E, Stanczyk M, Tambi J, Eyong P. Revision on failed gastric bypass to distal Roux-en-Y gastric bypass: a review of 65 cases. Obes Surg 2001;11:190-5.
 22. Buchwald H.; Avidor Y.; Braunwald E.; Jensen M. D.; Pories W.; Fahrbach K. et al. Bariatric Surgery. A systematic review and meta-analisis. JAMA, 292(14): 1724-1737, 2004.
 23. Muscelli E.; Mingrone G.; Camastra S.; Manco M.; Pereira J. A.; Pareja J. C.; Ferrannini E. Differential effect of weight loss on insulin resistance in surgically trated obese patients. The American Journal of Medicine, 2005.
-

-
24. Pories W. J.; Swanson M. S.; Macdonald K. G. et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg*, 222: 339-352, 1995.
 25. Hickey M. S.; Pories W. J.; Macdonald K.G.; Cory K. A.; Dohm G. L.; Swanson M. S. et al. A new paradigm for type 2 diabetes mellitus. Could it be a disease of the foregut? *Ann Surg*, 227(5): 637-644, 1998.
 26. Rubino F.; Gagner M.; Gentileschi P.; Kini S.; Fukuyama S.; Feng J. Et al. The early effect of the roux-en-Y gastric bypass on hormones involved in body weight regulation and glucose metabolism. *Annals of Surgery*, 240(2):236-242, 2004.
 27. Rask E.; Olsson T.; Soderberg S.; Johnson O.; Seckl J.; Holst J. J.; et al. Impaired incretin response after a mixed meal is associated with insulin resistance in nondiabetic men. *Diabetes Care*, 24(9):1640-1645, 2001.
 28. Holst J. J. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1): an intestinal hormone, signaling nutritional abundance, with an unusual therapeutic potential.. *Trends Endocrinol Metab*, 10:229-235, 1999
 29. Vahl T. P.; Paty B. W.; Fuller B. D.; Prigeon R. L.; D'alessio D. A. Effects of GLP-1(7-36)NH₂, GLP-1(7-37), and GLP-1(9-36)NH₂ on intravenous glucose tolerance and glucose-induced insulin secretion in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 88(4):1772- 1779, 2003.
 30. Wynne K.; Stanley S.; Bloom S. The gut and regulation of body weight. *J Clin Endocrinol Metab*, 89(6):2576-2582, 2004.
 31. Vilsboll T.; Krarup T.; Deacon C. F.; Madsbad S.; Holst J. J. et al. Reduced post-prandial concentrations of intact biologically active glucagons-like peptide 1 in type 2 diabetic patients. *Diabetes*, 50:609- 613, 2001.
 32. Nathan D. M.; Schreiber E.; Fogel H.; Mojsov S.; Habener J. F. Insulinotropic action of glucagons-like peptide 1 (7-37) in diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes Care*, 15:270-276, 1992.
 33. Vilsboll T.; Krarup T.; Sonne J.; Madsbad S.; Volund A.; Juul A. G. et al. Incretin secretion in relation to meal size and body weight in healthy subjects and people with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 88(6): 2706-2713, 2003.
 34. Ballanthyne G. H.,Peptide YY(1-36) and Peptide YY(3-36 Part I. Distribution, Release and Actions. *Obesity Surgery*, 16:651-658, 2006.
 35. Textbook of Endocrinology-2004
-