



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

ANA RITA MARQUES SARAIVA

CIRURGIA BARIÁTRICA E DIABETES MELLITUS

TIPO 2

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE ENDOCRINOLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
DRA. DÍRCEA RODRIGUES**

MARÇO 2014



CIRURGIA BARIÁTRICA E DIABETES MELLITUS TIPO 2

Ana Rita Marques Saraiva

Naturalidade: Guarda

Data de nascimento: 22 de Dezembro de 1990

Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

ritasaraiva@gmail.com

Abreviaturas e acrónimos

ADA - *American Diabetes Association*

BPD-DS – *Biliopancreatic Diversion with Duodenal Switch*

BDJ – *Bypass duodeno-jejunal*

DBP – Derivação biliopancreática

DBP-SD – Derivação biliopancreática com *switch* duodenal

DM2 – Diabetes Mellitus tipo 2

DPP-4 – Dipeptidil peptidase 4

EAM – Enfarte Agudo do Miocárdio

FFA – Ácidos gordos livres (*Free fatty acids*)

GIP – Peptídeo insulínico glicose-dependente

GLP-1 – Peptídeo glucagina-like 1

HbA1C – Hemoglobina glicada

HDL – *High density lipoprotein*

HTA – Hipertensão arterial

IFD - *International Diabetes Federation*

IIGM - Interposição ileal com gastrectomia em manga

IIGMD - Interposição ileal associada a gastrectomia em manga desviada

IL-1 – Interleucina-1

IL-4 – Interleucina-4

IL-6 – Interleucina-6

IL-10 – Interleucina-10

IMC – Índice de massa corporal

INF- γ – Interferão γ

LDL – *Low density lipoprotein*

MCP-1 – *Monocyte chemo attractant protein -1*

OMS – Organização Mundial de saúde

PCR – Proteína C Reactiva

PI3K - Fosfatidilinositol 3-quinase

PYY – Peptídeo YY

RBP - 4 – Proteína ligadora do retinol

RYGB – *Roux-en-Y Gastric Bypass*

RNA_m - *Ribonucleic acid* mensageiro

SG - *Sleeve gastrectomy*

SOS – *Swedish Obese Subjects*

TNF- α – Factor de necrose tumoral- α

Índice

1. Resumo.....	Pág. 1
2. Abstract	Pág. 2
3. Introdução	Pág. 4
4. Materiais e métodos	Pág. 8
5. Obesidade	
5.1 Classificação	Pág. 9
5.2 Obesidade e insulino-resistência	Pág. 10
6. Diabetes Mellitus tipo 2	Pág. 18
7. Cirurgia Bariátrica	Pág. 19
7.1 Tipos de cirurgia	Pág. 22
7.2 Complicações da cirurgia bariátrica	Pág. 30
7.3 Mecanismos intervenientes na melhoria da DM2.....	Pág. 31
7.4 Efeitos da cirurgia bariátrica a longo prazo	Pág. 40
7.5 Cirurgia bariátrica em indivíduos com DM2 e IMC < 35kg/m ²	Pág. 44
8. Conclusão	Pág. 53
9. Referências bibliográficas	Pág. 55

1. Resumo

Tanto a obesidade como a DM2 representam dois graves problemas de saúde a nível global, cuja prevalência tem vindo a aumentar drasticamente ao longo dos anos, em todo o mundo. Ambas são caracterizadas por uma evolução crónica, com génese multifactorial, e que requerem esforços continuados para serem controladas, constituindo uma ameaça para a saúde e um importante factor de risco para o desenvolvimento e agravamento de outras doenças.

Actualmente, a terapêutica médica (inclui dieta, exercício físico e terapia farmacológica), que consiste no tratamento padrão da DM2, não apresenta os resultados esperados em pacientes obesos, que frequentemente falham os objectivos terapêuticos.

É neste contexto que a cirurgia bariátrica surge como uma nova arma terapêutica, revelando a maioria dos estudos uma melhoria do controlo glicémico de uma maneira muito além do que seria esperado, atingindo em muitos casos a remissão da DM2. Esta melhoria ocorre muito antes que haja perda de peso significativa, o que implica a existência de outros mecanismos independentes da perda ponderal.

Nos últimos anos têm-se feito inúmeros estudos nesta área, proporcionando o desenvolvimento de procedimentos cirúrgicos inovadores, e aplicáveis como terapêutica cirúrgica em indivíduos com DM2 e IMC < 35kg/m². Apesar dos resultados promissores que se têm verificado, existem ainda muitos poucos estudos realizados a longo prazo, sendo por isso necessária a realização de ensaios clínicos a uma população-estudo de maiores dimensões e com um seguimento de maior número de anos.

Assim, apesar de existir na cirurgia bariátrica um grande potencial a nível da cura da DM2, são necessários mais estudos a longo prazo, e uma avaliação do risco/benefício para cada caso.

Palavras-chave

Diabetes Mellitus tipo 2; obesidade; cirurgia bariátrica, incretinas, remissão de diabetes, cirurgia metabólica.

2. Abstract

Both obesity and type 2 diabetes mellitus (T2DM) represent two major global public health problems, whose prevalence has increased dramatically over the years. They are both characterized by a chronic course, with a multifactorial genesis, and require continued efforts in order to be controlled, constituting a threat to health and an important risk factor for the development and worsening of other illnesses.

Currently, medical therapy (including diet, physical activity, and pharmaceutical agents), which is the standard treatment of T2DM, does not present the expected results in obese patients, who often fail the therapeutic targets.

It is in this context that bariatric surgery may provide a new therapeutic weapon, as shown by most of the studies which reveal an improvement in glycemic control, and even reaching the remission of T2DM in some cases. The rapid course and disproportional degree of T2DM improvement after bariatric surgery occur long before a significant weight loss, which suggest surgery-specific and weight-independent effects on glucose homeostasis.

Over the last years, many studies have been made in this area, allowing the development of innovative surgical techniques that are suitable for patients with T2DM and a body index mass (BMI) less than 35kg/m^2 . Despite the promising results, there are few long-term studies performed, therefore larger population-based clinical trials as well as longer follow-up studies are needed.

Although the great potential for curing T2DM disclosed by bariatric surgery, long-term studies and an individual risk-benefit assessment are still required.

Keywords

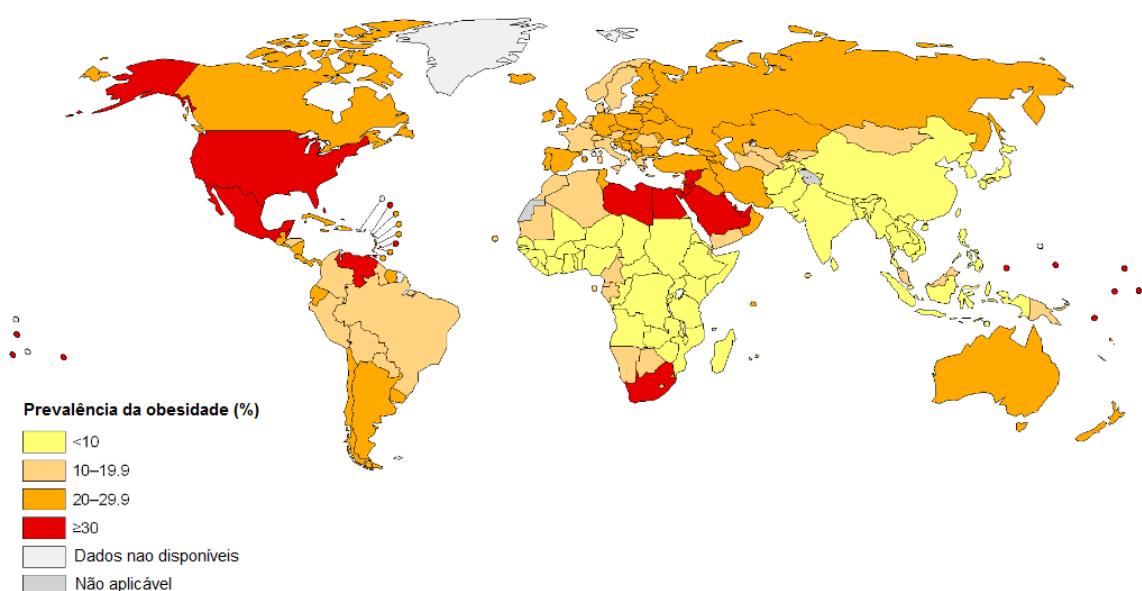
Type 2 diabetes mellitus; obesity; bariatric surgery; incretin; remission of diabetes; metabolic surgery.

3. Introdução

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define obesidade como sendo um estado em que o excesso de gordura corporal acumulada pode afectar a saúde do indivíduo ¹. O excesso de gordura resulta de sucessivos balanços energéticos positivos, em que a quantidade de energia ingerida é superior à quantidade de energia despendida. Os factores que determinam este desequilíbrio são complexos e incluem factores genéticos, metabólicos, ambientais e comportamentais ². Este desequilíbrio tende a perpetuar-se, pelo que a obesidade é considerada uma doença crónica.

A obesidade foi considerada como a epidemia global do século XXI, afectando em todo o mundo mais de 10% da população ¹, atingindo homens e mulheres de todas as etnias e idades (Fig.1).

Fig. 1 – Prevalência da obesidade (IMC \geq 30) em adultos (idade >20 anos), 2008. (Adaptado de: WHO, 2011)



Na União Europeia, a obesidade é a epidemia com maior crescimento, afectando cerca de 23% das mulheres e 20% dos homens ¹, sendo que cerca de 60% da população adulta possui excesso de peso ou obesidade (IMC \geq 25) ³.

Em Portugal, estes números são igualmente preocupantes, tendo sido feito um estudo numa população de 8 116 adultos (entre os 18 e os 64 anos), entre 2003 e 2005, em que se verificou que 53,6% tinham excesso de peso (IMC \geq 25 kg/m²), e 14,2% eram obesos (IMC \geq 30kg/m²), sendo a prevalência de obesidade no sexo masculino superior à observada no sexo feminino (prevalência de 15% e 13,4%, respectivamente) ⁴ (Fig. 2 e 3).

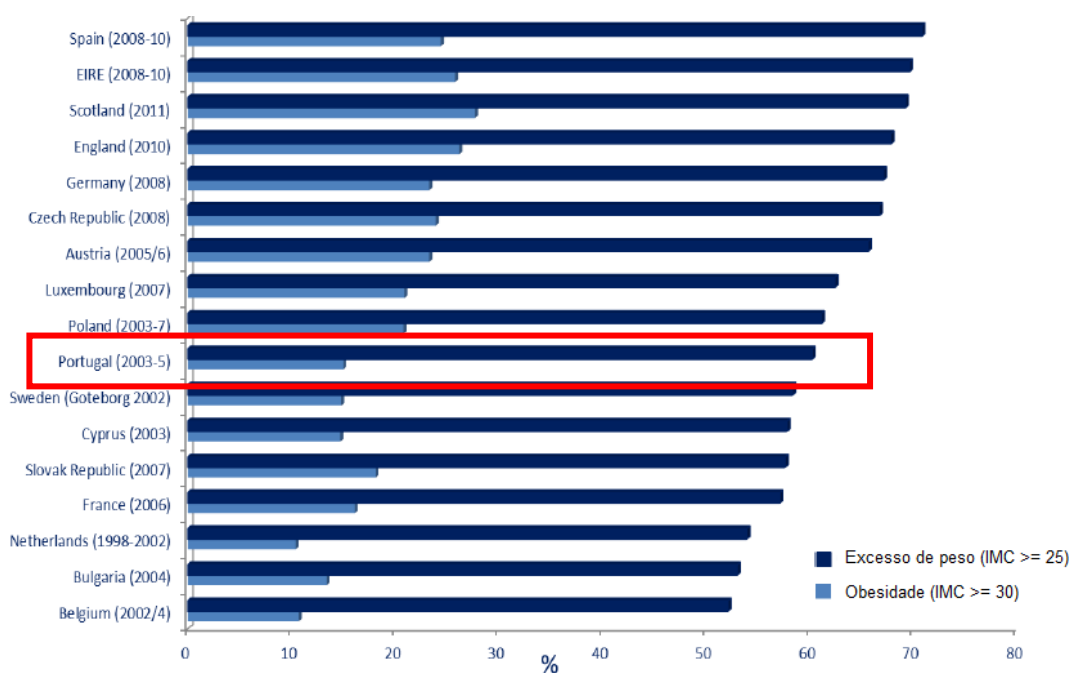


Fig. 2 – Prevalência do excesso de peso e obesidade na Europa, homens adultos.
(Adaptado de *International Association for the Study of Obesity*)

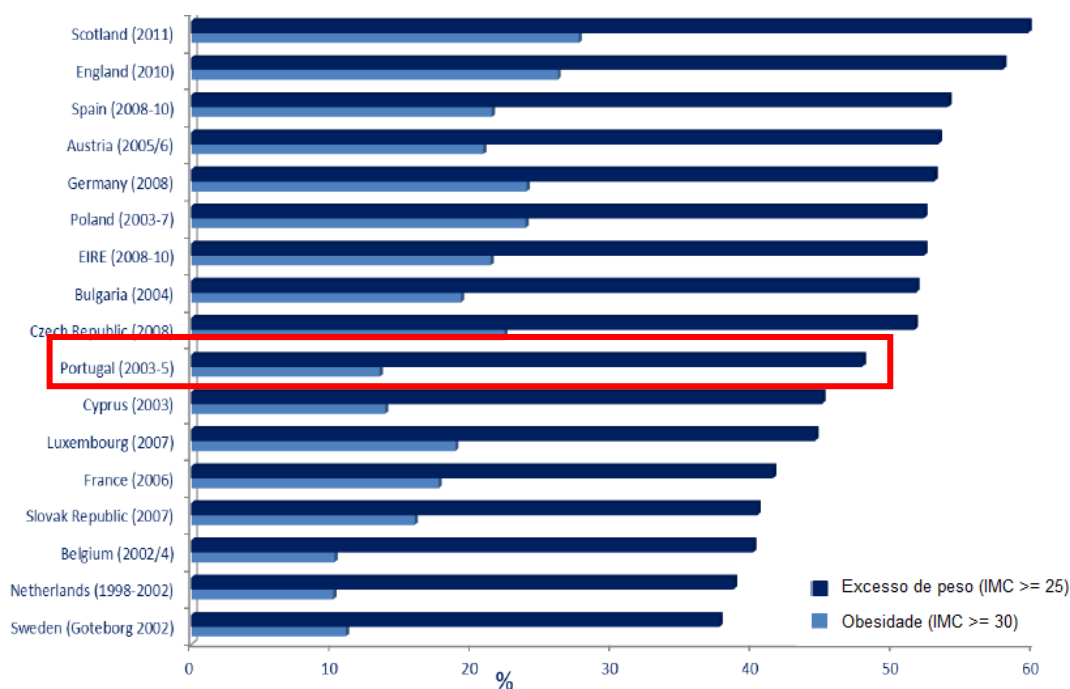


Fig. 3 - Prevalência do excesso de peso e obesidade na Europa, mulheres adultas. (Adaptado de *International Association for the Study of Obesity*)

O excesso de peso e a obesidade encontram-se associados a várias comorbidades, tais como doenças cardiovasculares (HTA, doença coronária, EAM); diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e insulinoresistência; cancro (cancro do endométrio, cervical, do ovário, mama, próstata, cólon, recto, rim, fígado ou bexiga); dislipidémia; osteoartrite; hiperuricémia e gota; síndrome do ovário poliquístico; apneia obstrutiva do sono e anomalias na reprodução ⁵.

Assim, concomitantemente com o aumento da prevalência da obesidade, também se tem verificado um aumento da ocorrência destas patologias, nomeadamente da DM2, a qual se encontra intimamente relacionada com a obesidade.

Segundo a International Diabetes Federation (IFD), existem mais de 382 milhões de pessoas com diabetes em todo o mundo, indicando as previsões que no ano de 2035 este número subirá para cerca de 592 milhões ⁶.

Esta associação entre obesidade e diabetes surge principalmente devido à obesidade visceral ou central, que conduz, habitualmente, a estados de insulinoresistência e hiperglicémia. Em 1986 foi feito um dos primeiros estudos que evidenciou esta relação entre obesidade central, hiperinsulinémia, insulinoresistência e diabetes. Este estudo demonstrou que os indivíduos com obesidade central apresentavam níveis sanguíneos de insulina superiores aos não obesos, ou com obesidade ginoide, devido às baixas taxas de remoção de insulina pelo fígado e à insulinoresistência verificada a nível dos tecidos periféricos. Associadamente, observou-se também uma diminuição da tolerância à glicose nos indivíduos com obesidade central ⁷.

Perante estes dados torna-se clara a necessidade de estabelecer estratégias terapêuticas que permitam prevenir, controlar e tratar a obesidade e suas comorbilidades. É neste contexto que a cirurgia bariátrica assume um especial destaque, na medida em que estudos recentes demonstram que diversas cirurgias gastrointestinais, inicialmente usadas para o tratamento da obesidade, promovem também melhorias significativas a nível da DM2, através de alterações metabólicas independentes da perda de peso.

Assim, o objectivo deste trabalho é analisar qual o efeito deste tipo de intervenções cirúrgicas no controlo glicémico e quais os possíveis mecanismos intervenientes.

4. Materiais e métodos

Para a realização desta revisão bibliográfica foi feita inicialmente uma pesquisa de artigos publicados nas bases electrónicas de referência -EBSCOhost (BioMed, MEDLINE, PUBMED), através de um filtro com as seguintes palavras-chave: “bariatric surgery” e “diabetes mellitus”. Houve preferência por artigos publicados nos últimos 5 anos e nas línguas Inglesa ou Portuguesa, embora também tenham sido utilizados artigos publicados em anos anteriores, sempre que se justificasse. A selecção baseou-se, fundamentalmente, numa primeira fase na leitura dos “*abstract*” dos vários artigos, de forma a avaliar se os mesmos abordavam claramente a temática em estudo e posteriormente na leitura integral dos artigos previamente seleccionados. Entre os artigos escolhidos contam-se artigos científicos originais e artigos de revisão.

À medida que o estudo foi evoluindo, foram também analisados artigos que constavam como referências dos artigos inicialmente pesquisados, e sempre que se tornaram relevantes, foram também incluídos na bibliografia.

Foram igualmente consultados “*sites*” internacionais e nacionais de referência – *World Health Organization, International Diabetes Federation, American Diabetes Association* e Direcção-Geral de Saúde de Portugal.

Relativamente à bibliografia referente a dados da população portuguesa optou-se pela consulta de informações e normas disponibilizadas no “*site*” da Internet da Direcção-Geral da Saúde.

5. Obesidade

5.1 Classificação

É possível fazer o diagnóstico de pré-obesidade e obesidade através do cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC), ou fórmula de Quetelet, que se determina dividindo o peso, em quilogramas, pela altura, em metros, elevada ao quadrado (peso (kg) / altura (m) ²). Esta fórmula não é, contudo, aplicável no diagnóstico da obesidade em toda a população, na medida em que em certas situações, como por exemplo presença de edemas ou ascite, o cálculo do IMC não permite distinguir a causa do excesso de peso. É no entanto o valor mais prático e seguro para avaliar um grande número de indivíduos e comparar populações.

Com base neste cálculo, e segundo a OMS, considera-se que há excesso de peso quando o IMC é superior ou igual a 25kg/m², e obesidade quando o IMC é igual ou superior a 30kg/m² ¹. A classificação da obesidade, em função do IMC é representada na tabela 1.

Tabela 1: Classificação do excesso ponderal de acordo com o IMC (WHO, 2000)

Classificação	IMC (kg/m²)
Baixo peso	< 18,5
Peso normal	18,5 – 24,9
Excesso de peso	≥25
Pré-obesidade	25,0 – 29,9
Obesidade Classe I	30,0 – 34,9
Obesidade Classe II	35,0 – 39,9
Obesidade Classe III	≥40

Um aspecto fundamental na avaliação da obesidade consiste em determinar qual é a distribuição regional da gordura corporal. Caso o tecido adiposo se concentre predominantemente a nível da metade superior do corpo, nomeadamente no abdómen,

diz-se que estamos perante uma obesidade andróide, central ou visceral, típica do sexo masculino. Se o tecido adiposo se distribui preferencialmente na metade inferior do corpo, como glúteos ou coxas, a obesidade é de tipo ginóide, sendo mais frequente no sexo feminino. Esta diferenciação do tipo de obesidade é muito importante na medida em que está demonstrado que a obesidade visceral tem uma forte associação a alterações metabólicas e aumento do risco cardiovascular ⁸. Assim, a medição do perímetro da cintura é um método mais eficaz para avaliar o risco metabólico, em comparação com o IMC, pois tem uma boa correlação com o valor de gordura corporal total e a quantidade de gordura visceral metabolicamente activa ².

O perímetro da cintura é medido através de um plano horizontal, que passa no ponto médio entre o bordo inferior da última costela e o topo da crista ilíaca ⁹, sendo que a OMS define obesidade visceral (central ou andróide) como um perímetro de cintura igual ou superior a 94 cm nos homens e igual ou superior a 80 cm nas mulheres. Estudos demonstram que valores de perímetro abdominal superiores a 102 cm nos homens ou superiores a 89 cm nas mulheres são indicadores de risco muito aumentado para o desenvolvimento de complicações metabólicas e requerem intervenção médica ⁸.

5.2 Obesidade e insulino-resistência

A obesidade tem sido relacionada com a DM2 há décadas, sendo o principal causador desta relação a insulino-resistência, desencadeada pela obesidade. Existem vários factores que contribuem para que isto ocorra, nomeadamente o estado inflamatório crónico que se verifica na obesidade, alterações na imunidade, a elevação plasmática de ácidos gordos livres (*free fatty acids* - FFA), a distribuição do tecido adiposo pelo organismo e a eventual disfunção das células β – pancreáticas ¹⁰.

➤ Obesidade e inflamação

O tecido adiposo é conhecido pela sua função de depósito de gordura, para obtenção de energia, caso seja necessário, sob a forma de FFA e glicerol. Contudo, ao longo dos últimos anos, devido ao aumento da prevalência da obesidade e das suas consequências metabólicas, o tecido adiposo foi alvo de inúmeros estudos, que demonstraram a existência de um outro papel dos adipócitos. Sabe-se agora que o adipócito é uma célula endócrina com participação activa na regulação de processos fisiológicos e patológicos, incluindo imunidade e inflamação. Este tecido é responsável pela produção e libertação de várias substâncias como os ácidos gordos não esterificados (ácidos gordos livres), glicerol, moléculas conhecidas como “adipocinas” – que incluem a leptina, adiponectina, resistina e vistafina - assim como citocinas pró e anti-inflamatórias que incluem o factor de necrose tumoral- α (TNF- α), interleucina-4 (IL-4), interleucina-6 (IL-6), entre outras ¹¹. O tecido adiposo produz também hormonas esteróides activas, como o estrogénio e o cortisol ¹¹. Consequentemente, o tecido adiposo desempenha um papel central no desenvolvimento de doenças inflamatórias e metabólicas, como a DM2.

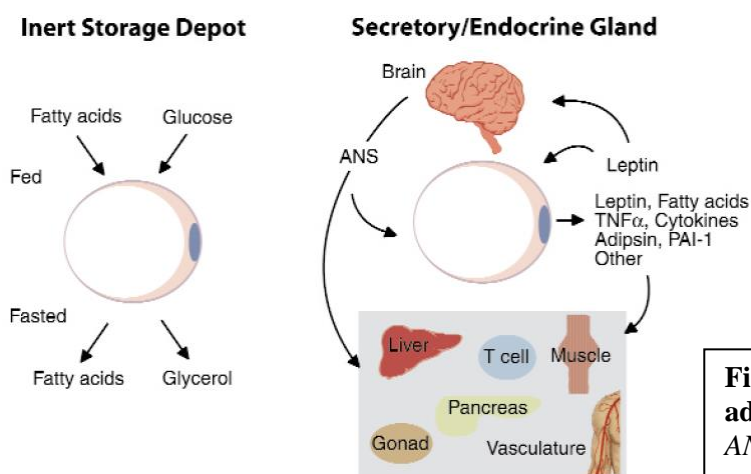


Fig. 4 – Funções biológicas do adipócito. Retirado de: ¹¹
ANS: Sistema nervoso autónomo.

- **Leptina:** identificada em 1994 ¹², tem como funções regular a ingestão alimentar e gastos energéticos, promovendo a saciedade, redução da ingestão alimentar e aumento do gasto energético ¹³. Para além disso, aumenta a sensibilidade periférica à insulina (a nível hepático e do músculo esquelético) ¹² e regula também as respostas inflamatórias, incluindo a resposta imunitária pelas células-T, proliferação das células-T helper e produção de citocinas pro-inflamatórias ¹⁴.

- **Adiponectina:** é o mais abundante factor produzido exclusivamente pelo tecido adiposo dos humanos ¹², e está envolvida na resposta inflamatória e regulação do balanço energético, tendo um papel anorexigénico ¹⁴. Esta adipocina protege contra a inflamação crónica ¹⁵, inibindo a produção de TNF- α e estimulando a produção de IL-10 (citocina anti-inflamatória) ¹⁴. Para além disso, é responsável também pela inibição da neoglicogénese hepática, oxidação dos ácidos gordos, inibição da lipólise ^{12,16}, por aumentar a sensibilidade à insulina nos tecidos periféricos ¹⁶ e aumentar a sua produção a nível pancreático ¹². Esta adipocina tem os seus níveis de concentração diminuídos nos indivíduos obesos ¹², reduzindo assim o seu efeito sensibilizador à insulina no fígado e músculo esquelético.

- **Visfatina:** é uma adipocina recentemente descoberta, produzida e secretada primariamente pelo tecido adiposo visceral. Exerce efeitos insulino-miméticos através da ligação e activação do receptor da insulina ¹⁵.

- **Resistina:** A resistina é uma proteína pró-inflamatória produzida por adipócitos e monócitos, envolvida na regulação da inflamação ¹⁵. Os seus níveis elevados em obesos contribuem para a resistência insulínica mediante prejuízo na sinalização da insulina e captação de glicose. Citocinas inflamatórias como IL-1, IL-6 e

TNF- α aumentam a expressão de resistina, enquanto o IFN- γ e a leptina parecem não exercer influência ¹³.

- **TNF- α** : citocina pró-inflamatória sintetizada predominantemente pelos macrófagos presentes no tecido adiposo ¹⁵. Apresenta imensos efeitos na função do adipócito, que incluem a inibição da lipogénese e a estimulação da lipólise ^{11,12,17}. Estimula também a produção de outras citocinas, como a IL-6, e proteínas de fase aguda associadas ao processo inflamatório ¹³. Para além disso, está directamente relacionado com o desenvolvimento da resistência à acção da insulina observada na obesidade, o que pode ser explicado devido a vários mecanismos como a estimulação da libertação de ácidos gordos pelos adipócitos, diminuição da síntese e secreção da adiponectina ¹⁴, e/ou ainda por diminuir a sinalização insulínica ¹⁷, o que inibe a acção anti-lipolítica da insulina.

- **IL-1**: citocina pró-inflamatória, mediador precoce de inflamação. ¹⁵

- **IL-6**: citocina pró-inflamatória, produzida no tecido adiposo (com predomínio no visceral), mas também em outros órgãos, como o fígado ¹³. Está relacionada com a regulação da homeostasia energética e a inflamação ¹⁵, desempenhando várias acções, incluindo a estimulação da síntese hepática de proteínas inflamatórias como a proteína C reactiva (PCR) ¹⁴. Contribui também para o desenvolvimento da insulino-resistência ¹², através da supressão da expressão da adiponectina e dos receptores e sinalizadores de insulina ¹³. A IL-6 está elevada em obesos e a perda de peso promove a diminuição dos seus níveis plasmáticos ¹³.

- **PCR de alta especificidade**: PCR é uma proteína hepática de fase aguda que tem sua produção estimulada pela IL-6 e pelo TNF- α ¹⁴. A quantidade de PCR circulante é proporcional ao IMC e inversamente proporcional à adiponectina. Níveis

elevados deste marcador inflamatório têm sido associado à obesidade e à DM2, decaindo com a perda de peso ¹³.

- **INF- γ** : regula tanto a pró como a anti-inflamação. Regula a inflamação sistêmica e a resistência à insulina ¹⁵.

- **IL-4**: citocina anti-inflamatória, com marcados efeitos inibitórios na expressão e secreção das citocinas pró-inflamatórias ¹⁵.

- **IL-10**: é a citocinas anti-inflamatória mais importante a nível da resposta imune; tem um efeito fisiológico na resposta do hospedeiro face a inflamação sistêmica ¹⁴.

- **MCP-1** (*monocyte chemo attractant protein -1*): o adipócito hipertrofiado secreta grandes quantidades de MCP-1, funcionando como um agente quimiotático, ao aumentar a infiltração do tecido adiposo pelos macrófagos ¹⁷.

O mecanismo pelo qual as adipocitocinas interferem na insulino-resistência verificada na obesidade ainda não está completamente esclarecido. No entanto, as evidências sugerem que a obesidade altera tanto o espectro como a quantidade de adipocitocinas que são secretadas pelo adipócito, criando um estado crónico de baixo nível de inflamação ¹⁰ (fig.5).

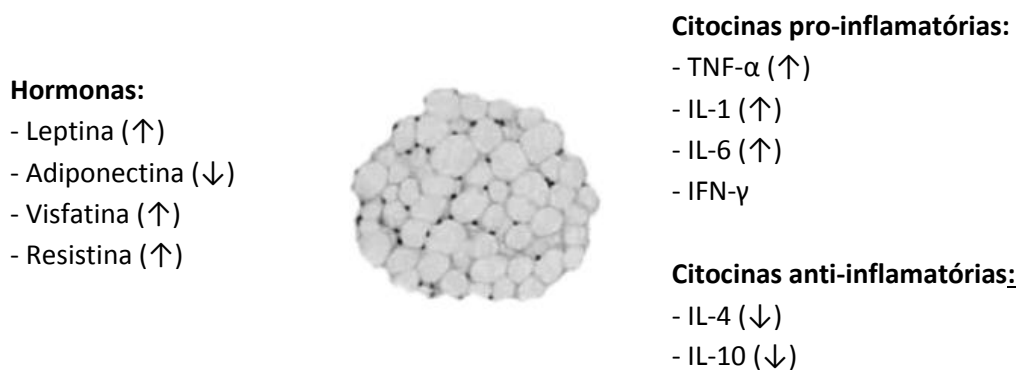


Fig.5 - Tecido adiposo e adipocinas (resposta à obesidade - ↑: aumento; ↓: diminuição)

Apesar de ainda não ser claro o mecanismo através do qual a obesidade desencadeia a inflamação, existem inúmeras hipóteses que tentam explicar o porquê deste fenómeno:

1. O excesso de nutrientes no adipócito induz stress intracelular, resultando na activação de cascatas inflamatórias ¹⁵.
2. A sobrecarga dos adipócitos com gordura (hipertrofia dos adipócitos) promove excessivamente a infiltração de macrófagos. Este processo pode causar a subsequente diferenciação e activação das células T citotóxicas, que iniciam e promovem as cascatas inflamatórias, aumentando também a quantidade de citocinas pro-inflamatórias que são secretadas ^{10,15}. A hipertrofia dos adipócitos favorece também o processo de lipólise ¹⁷, devido à resistência que desenvolvem à acção supressora da insulina sobre a lipólise ¹², com conseqüente aumento da quantidade de ácidos gordos em circulação.
3. À medida que o tecido adiposo se expande, os tecidos tornam-se relativamente hipóxicos. A hipóxia a nível do tecido adiposo pode activar a resposta inflamatória ¹⁵.
4. O tecido adiposo branco secreta factores que estimulam a produção de marcadores inflamatórios pelo fígado e outros órgãos ¹⁴.
5. A última hipótese propõe que os adipócitos sobrecarregados podem eles próprios activar sensores patogénicos imunitários que causam inflamação crónica ¹⁵.

➤ Proteína ligadora do retinol (RBP-4)

Vários estudos demonstram que o aumento dos níveis de RBP-4 circulante parece estar relacionado com a obesidade, insulino-resistência, DM2 e a síndrome metabólica ¹⁷. De facto, a insulino-resistência induzida pela RBP-4 ocorre devido à reduzida sinalização de fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K) no músculo e aumento da expressão da enzima neoglicogénica fosfoenolpiruvato carboxiquinase no fígado, através de um mecanismo retinol-dependente ¹⁸.

➤ Distribuição do tecido adiposo

A gordura visceral (central) está muito mais relacionada com a insulino-resistência, DM2 e doenças cardiovasculares, comparativamente com a gordura subcutânea. Tal parece dever-se ao facto de que os adipócitos abdominais terem um processo de lipólise mais activo ⁸, em parte devido ao seu reforço de receptores adrenérgicos, o que potencia o efeito lipolítico das catecolaminas ¹¹. Estudos recentes demonstram também um elevado nível de expressão de PCR e IL-6 em amostras de tecido adiposo de pacientes com inflamação, com maior abundância de RNAm desses genes no tecido adiposo visceral comparado ao subcutâneo ¹³, o que resulta em maiores níveis de inflamação.

➤ Ácidos gordos livres (Free Fatty Acids - FFA)

Apesar da descoberta de qual ou quais os factores implicados no aparecimento da insulino-resistência a nível do músculo esquelético ter-se revelado uma tarefa difícil, sabe-se hoje que pelo menos um mediador está comprovadamente relacionado com este

fenómeno: o aumento dos ácidos gordos livres. O aumento da lipólise que se verifica na obesidade provoca uma maior concentração de FFA em circulação, o que tem como consequência uma sobrecarga de FFA no fígado e músculo esquelético, ficando estes órgãos com menor capacidade de resposta à insulina ^{17,19}, promovendo aberrações a nível da acção e dinâmica da insulina ⁸. Os FFA vão inibir o metabolismo da glicose dependente da insulina a nível do músculo esquelético e estimular a neoglicogénese no fígado ¹².

Assim, o bom funcionamento do metabolismo do tecido adiposo é essencial para manter a homeostasia dos lípidos e da glicose a nível de todo o organismo. As disfunções dos adipócitos que se verificam na obesidade, favorecendo o desenvolvimento de um estado crónico de inflamação e aumento dos níveis circulantes de FFA e adipocinas, parecem ser a base de graves patologias como a insulino-resistência ^{12,16}, DM2 e doenças cardiovasculares ¹⁷.

Pode-se então concluir que é a insulino-resistência juntamente com as anormalidades associadas a este estado (dislipidémia, aumento da pressão arterial, disfunção endotelial e estado pró-coagulante) que conduzem à progressão e desenvolvimento de DM2 em indivíduos com anormalidades genéticas nas células β pancreáticas ¹⁹.

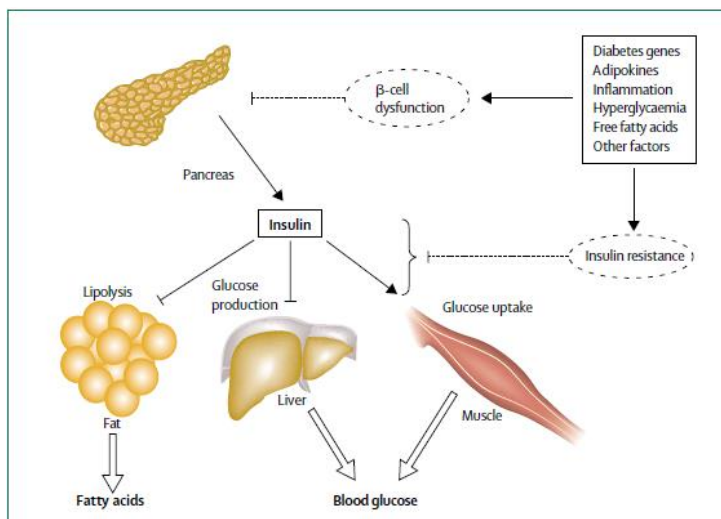


Fig. 6 – Patofisiologia das disfunções dos adipócitos na DM2.

A insulina secretada pelo pâncreas inibe a libertação de FFA pelos adipócitos, inibe a neoglicogénese hepática e estimula a entrada de glicose nas células do músculo esquelético. Os vários factores descritos vão afectar a secreção e a acção da insulina nos vários órgãos alvo. Retirado de: ¹²

6. Diabetes Mellitus tipo 2

A Diabetes atinge mais de 382 milhões de pessoas em todo o mundo, correspondendo a 8,3% da população mundial ²⁰, e continua a aumentar drasticamente a cada ano que passa, estimando-se que em 2035 irá afectar cerca de 592 milhões de pessoas ²⁰. Mais de 80% dos indivíduos que sofrem de DM2 têm concomitantemente excesso de peso, e cerca de 50% sofrem de obesidade ²¹.

Portugal posiciona-se entre os países Europeus que registam uma maior taxa de DM2, sendo que em 2012 afectava cerca de 12,9% da população com idades entre os 20 e os 79 anos, a que corresponde cerca de 1 milhão de indivíduos ²². Estima-se que perto de 90% da população portuguesa que sofre de DM2, apresenta excesso de peso ou obesidade ²², havendo uma relação entre o escalão de IMC e a DM2, como se pode observar na figura 7.

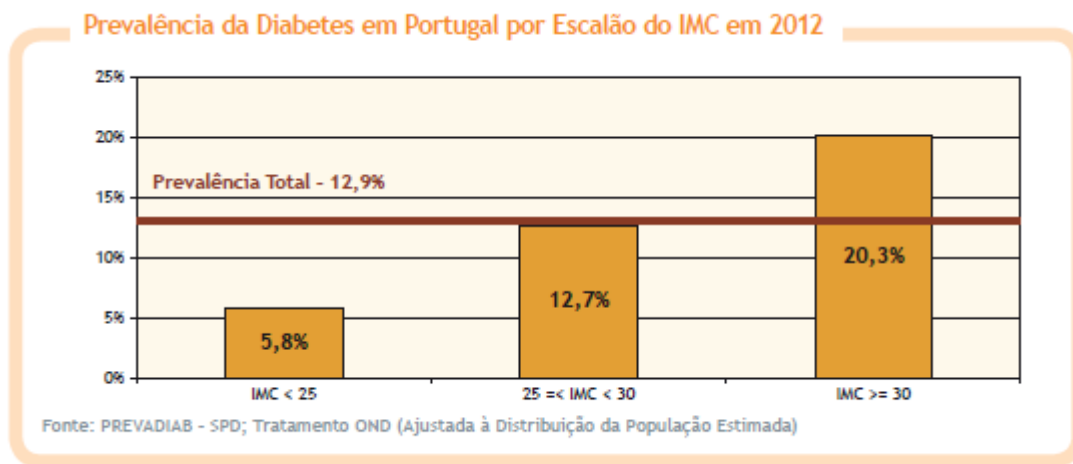


Fig. 7 – Prevalência da Diabetes em Portugal por escalão de IMC, em 2012.
Retirado de: ²²

Alguns estudos demonstram também que mesmo nos escalões normais de IMC (18,5-25), a probabilidade de diabetes é maior quando o IMC > 23 kg/m² em relação aos indivíduos com IMC < 22 kg/m² ⁸.

A DM2 é uma doença heterogênea, sendo a sua patogênese caracterizada por uma falência multiorgânica, que envolve uma resistência insulínica nos tecidos periféricos^{23,24} (diminuindo a entrada celular de glicose), deficiência pancreática (com diminuição da secreção de insulina pelas células β pancreáticas²³ e aumento da glucagina pelas células α ²⁴) e uma redução do efeito das incretinas, que são hormonas intestinais que estimulam a secreção de insulina após as refeições²⁴.

Dada a enorme prevalência da DM2 e sendo ela responsável por cerca de 40 a 55% de doença renal terminal, 50 a 60% de doença coronária, perda visual e pela maior parte das amputações não traumáticas de extremidades distais¹⁹, é de importância fulcral encontrar estratégias de prevenção e tratamento da DM2.

7. Cirurgia Bariátrica

Com todos os avanços na compreensão dos mecanismos envolvidos na fisiopatologia da obesidade e a sua relação com a DM2, torna-se óbvia a necessidade de integrar no plano terapêutico destes doentes uma intervenção a nível do seu estilo de vida, promovendo a perda de peso e a prática de exercício físico. O estudo “Diabetes Prevention Program” (DPP) demonstrou que a perda ponderal (7%) e o aumento da prática de exercício físico (150 minutos de caminhada /semana) reduz em cerca de 58% a incidência de DM2 em indivíduos com alterações do metabolismo glucídico²⁵.

Para além das alterações do estilo de vida, é fundamental implementar um controlo glicémico, nomeadamente através de terapia farmacológica, que pode actuar promovendo a diminuição da resistência insulínica (biguanidas e glitazonas) ou estimulando a secreção de insulina (incretino miméticos e análogos, inibidores da DPP4 e sulfonilureias). Infelizmente, este tratamento tradicional da DM2, que associa regime

alimentar individualizado, actividade física e terapia farmacológica, não evidencia bons resultados a médio e longo prazo^{20,26-28}, na medida em que não se verifica uma redução de peso mantida, nos doentes obesos, e, para além disso, alguns estudos evidenciam que 50% dos indivíduos com DM2 não atingem os critérios de controlo glicémico, definidos pela American Diabetes Association (ADA) como hemoglobina glicada (HbA1C) < 7%, com terapia medicamentosa²³, reflectindo a deterioração contínua das células β pancreáticas.

Assim, a percepção que a DM2 é uma doença crónica e progressiva, de difícil controlo, leva à necessidade de novas abordagens terapêuticas, de entre as quais se insere a cirurgia bariátrica. Desde sempre que o tratamento da DM2 se baseia em métodos clínicos, por isso, a ideia que uma cirurgia bariátrica possa ser utilizada com a finalidade de tratamento e possível remissão da DM2 levanta uma série de problemas éticos e dúvidas quanto à sua eficácia.

A cirurgia bariátrica, embora inicialmente tenha sido criada com o objectivo de se atingir redução de peso na população com um grau severo de obesidade (obesidade classe III ou obesidade classe II associada a comorbilidades²¹), adquiriu ao longo dos anos um outro potencial, a nível endócrino, relacionado com a remissão da DM2 (definida pela ADA como HbA1C \leq 6,0% e valor de glicémia em jejum < 100 mg/dL, sem necessidade de medicação anti-diabética, durante pelo menos um ano²¹), podendo ser, por isso, designada de cirurgia metabólica.

Como cerca de 20% dos indivíduos com obesidade de grave são também diabéticos¹⁹, tem sido possível avaliar qual a evolução da DM2 em obesos submetidos a cirurgia bariátrica.

A cirurgia bariátrica em doentes com DM2 e IMC \geq 35kg/m² tem mostrado excelentes resultados, pois para além de provocar uma perda ponderal sustentada, que

pode ir até 25% do peso corporal ²⁹, a resolução da HTA em 62% dos indivíduos ²¹ e melhoria da dislipidemia em 70% dos casos ²¹, a cirurgia bariátrica contribui também para uma melhoria a nível do controlo glicémico, frequentemente atingido no pós-operatório ³⁰. Cerca de 87% dos indivíduos com DM2 alcançam um melhor controlo glicémico e necessitam de menos medicação anti-diabética ²⁹, enquanto que em 57-95% dos casos ocorre a remissão da DM2, dependendo do tipo de cirurgia bariátrica usado e dos critérios de resolução de diabetes ²¹. Para além disso, um estudo envolvendo 7 925 indivíduos submetidos a cirurgia bariátrica e 7 925 indivíduos que não sofreram essa intervenção, durante um seguimento médio de 8,4 anos, mostrou que a cirurgia bariátrica reduz também a mortalidade a longo prazo, verificando-se uma diminuição de cerca de 92% das mortes relacionadas com a DM2 ^{28,31}, uma redução de cerca de 56% das mortes por causa cardiovascular ²⁸ e menos 60% de mortalidade devido a doença cancerígena ²⁸.

Por esta razão, tem-se verificado um crescente interesse na aplicação da cirurgia bariátrica no tratamento da DM2, com imensos estudos realizados nos últimos anos.

O primeiro relato evidenciando uma melhoria considerável, e até remissão, da hiperglicémia ocorreu na década de 1950, tendo sido anos mais tarde, em 1995, que Walter Pories e os seus colegas publicaram um artigo provando uma melhoria sustentada do controlo glicémico, que durou até 14 anos após realização de um bypass gástrico, em indivíduos com obesidade classe III e DM2 ³².

As principais cirurgias bariátricas incluem a banda gástrica ajustável, bypass gástrico em Y de Roux, derivação biliopancreática (com ou sem switch duodenal), a gastrectomia em manga e a gastroplastia vertical. Estas cirurgias vão proporcionar a perda de peso e as alterações metabólicas através de vários mecanismos como a restrição de volume, alterações hormonais e mal-absorção ³⁰.

7.1 Tipos de Cirurgia

Podemos dividir as cirurgias bariátricas em três tipos distintos, os procedimentos de restrição de volume gástrico, os procedimentos com bypass intestinal e os procedimentos mistos. Esta classificação surgiu com base no suposto mecanismo de base para a perda de peso que ocorre em cada um dos tipos de cirurgia ²⁹.

A) Procedimentos de restrição de volume gástrico (banda gástrica ajustável, gastrectomia em manga) reduzem o volume gástrico, o que provoca uma sensação de saciedade com uma menor quantidade de alimentos ingeridos. Os pacientes sujeitos a estas técnicas perdem em média, cerca de 10 a 20% do seu peso corporal total ²⁹.

B) Os procedimentos de mal-absorção intestinal (sendo a técnica mais usada neste grupo a derivação biliopancreática), baseiam-se no bypass de certas porções do intestino, diminuindo assim a área de mucosa intestinal disponível para a absorção dos alimentos. Nestes casos, um maior número de pacientes consegue a remissão da DM2 (82-99%), em comparação com o outro tipo de técnica cirúrgica, e essa remissão surge também precocemente, dentro de alguns dias após a cirurgia, ao contrário do que ocorre nas cirurgias de tipo restritivo ²⁹. No entanto, este tipo de cirurgia não é muito usada devido aos imensos efeitos adversos decorrentes da má absorção de gorduras e nutrientes ²⁴.

C) Procedimentos de restrição de volume com bypass intestinal, em que o bypass gástrico em Y de Roux assume um papel central, sendo esta a cirurgia bariátrica mais frequentemente realizada ³³ em doentes obesos e com DM2. Este tipo de cirurgia combina uma redução do volume gástrico, sendo de seguida anastomosado com o jejuno.

1. Gastroplastia vertical com banda

Este procedimento foi desenvolvido em 1982, por Mason, e consiste na colocação de uma linha de agrafos vertical, a partir do ângulo de His, de modo a criar uma pequena bolsa gástrica. Associadamente é colocado um anel no orifício de saída, originando uma abertura permanente e fixa (estoma) entre a bolsa de estômago recém criada e o restante estômago ³⁴. Desta forma, existe uma restrição de



Fig. 8 – Gastroplastia vertical.

volume gástrico, associado a retardamento do esvaziamento gástrico, provocando uma sensação de saciedade precoce. Embora tenha sido muito popular nos anos 80, este procedimento caiu em desuso.

Resultados: Apesar de a curto prazo (1-2 anos) provocar uma perda de cerca de 30 a 50% do excesso de peso ³⁴, a longo prazo (10 anos) esta técnica cirúrgica tem resultados desapontadores, mostrando-se ineficaz em cerca de 80% dos casos ³⁴.

Numa meta-análise realizada em 2009 por Buchwald e colaboradores, que comparou os resultados obtidos nos vários tipos de técnicas cirúrgicas, demonstrou que houve uma remissão da DM2 (definida como valores de glicémia em jejum < 100mg/dL ou HbA1c < 6%, na ausência de qualquer medicação anti-diabética) em 79,7% dos indivíduos submetidos a gastroplastia ³⁵.

2. Banda gástrica ajustável

É o procedimento restritivo mais usado actualmente ²⁴, sendo a banda gástrica composta por uma banda plástica rígida com um balão de borracha (silicone) cheio de solução salina, revestindo a sua superfície interior ³⁰. Esta cinta é colocada ao redor da parte superior do estômago, logo abaixo da junção gastro-esofágica ³⁶, e é conectada, através



Fig. 9 – Banda gástrica ajustável.

de um estreito tubo de silicone, a um pequeno dispositivo para injeção que é implantado no tecido subcutâneo ³⁰. Assim, é possível a injeção de substância salina para o sistema, permitindo o preenchimento do balão, o que faz com que a banda fique mais apertada. Este mecanismo possibilita uma adequação da restrição gástrica às necessidades e à tolerância de qualquer pessoa, de forma a proporcionar uma sensação de saciedade com pequenas refeições. O tamanho da bolsa gástrica proximal tem cerca de 20-30 mL de volume ²⁴. Actualmente este procedimento faz-se por via laparoscópica.

Complicações: É uma cirurgia puramente restritiva, que reduz a ingestão alimentar, e com poucas complicações precoces, sendo considerada a cirurgia bariátrica mais segura ²⁹. Não envolve anastomoses e os riscos de hemorragia, perfuração gástrica ou embolismo pulmonar são inferiores a 1% ²⁹. No entanto, a ocorrência de complicações a longo prazo é muito frequente, nomeadamente o deslizamento da banda e aparecimento de erosões. A necessidade de nova cirurgia verifica-se em cerca de 10 a 20% dos casos ³⁷.

Resultados: Em relação à perda ponderal, esta técnica cirúrgica demonstra bons resultados, com perda de cerca de 40,7 a 54,2 % do peso excessivo ²⁴.

Em 2008, foi feito um estudo em 60 obesos (com $30 \text{ kg/m}^2 < \text{IMC} < 40 \text{ kg/m}^2$ e diagnóstico de DM2 há menos de 2 anos) que comparou a evolução da DM2 em doentes tratados com terapia medicamentosa, e em doentes submetidos a cirurgia bariátrica com aplicação de uma banda gástrica ajustável. A cirurgia revelou ser mais eficiente, causando uma remissão da DM2 (definida como $\text{HbA1c} < 6,2\%$ e valores de glicémia em jejum normais) em 73% dos indivíduos tratados cirurgicamente, em oposição aos 13% verificados no grupo submetido a terapia medicamentosa^{23,38,39}.

Numa meta-análise realizada em 2009 por Buchwald e colaboradores, foi documentada uma remissão da DM2 (definida como valores de glicémia em jejum $< 100 \text{ mg/dL}$ ou $\text{HbA1c} < 6\%$, na ausência de qualquer medicação anti-diabética) em 56,7% dos indivíduos submetidos a banda gástrica ajustável³⁵. Em comparação com cirurgias bariátricas com bypass intestinal, esta técnica evidencia resultados menos eficazes no que diz respeito a controlo glicémico³⁰.

3. Bypass gástrico em Y de Roux (*Roux-en-Y Gastric Bypass - RYGB*)

Em 1955 verificou-se que a gastrectomia subtotal realizada em casos de úlcera péptica provocava uma melhoria significativa na DM2. Baseado nestes princípios, a RYGB foi desenvolvida no início de 1970³⁷ como cirurgia para perda de peso, e nos anos 90 começou a ser feita aplicando técnicas minimamente invasivas, sendo actualmente um dos procedimentos mais usados²⁴.

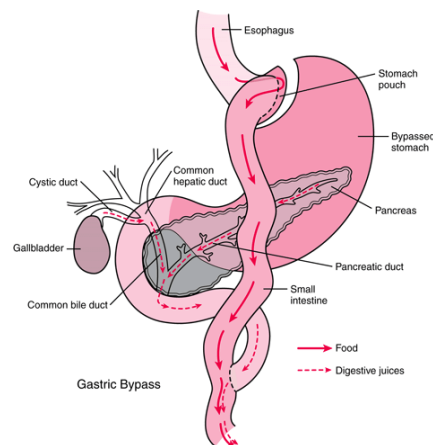


Fig. 10 – RYGB.

Actualmente, esta cirurgia é feita principalmente por via laparoscópica. Numa primeira etapa é criada uma pequena bolsa no estômago proximal, normalmente com volume inferior a 30mL, com a ajuda de um agrafador cirúrgico⁴⁰. De seguida, o jejuno

é dividido aproximadamente 50 a 100 centímetros (cm) distalmente ao ligamento de Treitz, sendo a sua porção distal anastomosada à bolsa gástrica, formando o “canal alimentar”²⁴. A porção proximal do jejuno dividido é conectada com o intestino, a uma distância de cerca de 100-150 cm da gastrojejunostomia, segundo uma conformação em “Y”³⁷. Esta alça intestinal, que inclui a parte remanescente do estômago, o piloro, duodeno e parte do jejuno, passa a transmitir as secreções do estômago, pâncreas e árvore biliar, permitindo a mistura dos sucos digestivos com os alimentos³⁰.

Efeitos secundários: O principal efeito secundário deste tipo de cirurgia consiste na ocorrência de crises de hipoglicemia reactiva, que podem ocorrer 2 a 3 horas após as refeições, devido a níveis de insulina e peptídeo-C inapropriadamente altos^{37,40}. Hipoglicemia severa é um evento raro, sendo que apenas 0,2% dos indivíduos submetidos a RYGB são hospitalizados devido a crises hipoglicêmicas³⁷. Os raros casos de nesidioblastose (ou seja, secreção inapropriadamente alta de insulina) que ocorrem após RYGB realizada em doentes com obesidade classe III, estão relacionados com a hipertrofia e hiperplasia das células β dos ilhéus pancreáticos de Langerhans⁴¹, acontecimento este que apenas se verifica 1-9 anos após a cirurgia²⁸.

Complicações: A mortalidade peri-operatório ocorre em cerca de 1% dos casos, e está relacionada com embolismo pulmonar ou sépsis³⁴. Verifica-se a ocorrência de complicações do pós-operatório em 10% dos indivíduos, e nestas incluem-se a trombose venosa profunda, hérnias internas, sangramento gastrointestinal, úlceras dos segmentos que sofreram bypass, volvo, obstrução intestinal, estenose gástrica e litíase biliar decorrente da rápida perda de peso³⁴. O bypass do estômago e do duodeno prejudica a absorção de ferro, cálcio, vitamina B12 e tiamina, sendo por isso necessária a

suplementação de estes micro-nutrientes e a monitorização periódica dos seus níveis séricos ³⁴.

Resultados: Estudos realizados demonstram uma diminuição de cerca de 60 a 80% do valor de peso excessivo ^{30,42}. Os resultados a longo prazo são também muito satisfatórios, tendo sido feito um estudo retrospectivo em 2004, em que foram analisados 802 pacientes submetidos a RYGB há cerca de 16 anos, mostrando uma perda do peso excessivo de $69\% \pm 23\%$ ³⁰.

A comorbilidade que sofre uma melhoria mais significativa com este tipo de cirurgia é a DM2, verificando-se uma resolução da DM2 em 83% dos doentes submetidos a RYGB ³⁴, que, em 63% dos indivíduos, se mantém a longo prazo (10 anos de seguimento) ³⁹.

Mecanismo: Alguns estudos mostram que os indivíduos que sofrem uma perda de peso marcada após se submeterem a RYGB revelam um aumento das concentrações de adiponectina e dos receptores de insulina musculares, o que contribui para uma melhoria da sensibilidade à insulina ³⁴.

4. Derivação biliopancreática (*Biliopancreatic Diversion*)

A derivação biliopancreática (DBP) foi introduzida por Scopinaro em 1978, inclui a realização de uma gastrectomia distal (remoção dos 2/3 distais) ³⁹, deixando uma porção do estômago com cerca de 400mL de volume. De seguida, o intestino delgado é dividido a cerca de 250 cm proximalmente à válvula íleo-cecal e é anastomosado com a bolsa gástrica remanescente. Uma outra anastomose é efectuada a cerca

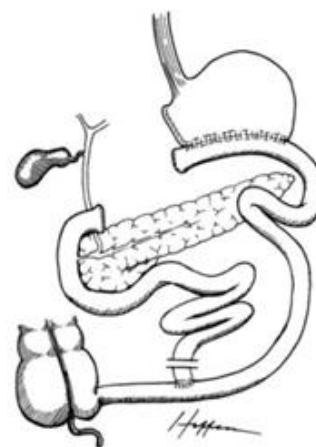


Fig. 11 - DBP. Retirado de: ³⁴

de 50 cm proximalmente à válvula íleo-cecal, unindo a porção do intestino anteriormente excluída (duodeno, jejuno e íleo proximal), que recebe as secreções biliares e pancreáticas, com o íleo distal ³⁶. Esta última porção, chamada de “canal comum”, com 50 cm de comprimento, é a única porção do intestino delgado onde os alimentos são misturados com as enzimas pancreáticas e biliares.

Nesta técnica cirúrgica a absorção intestinal é limitada à parte terminal do íleo, pois é unicamente a partir dessa região que os alimentos se encontram misturados com os sucos digestivos ³⁴.

Resultados: Na meta-análise realizada por Buchwald em 2009, verificou-se que esta técnica cirúrgica é a que apresenta melhores resultados, com remissão de DM2 (glicemia em jejum < 100mg/dL e HbA1c < 6,0%, sem terapêutica anti-diabética) a ocorrer em 95,1 % dos indivíduos ³⁵. A recorrência de DM2, 10 anos após a realização da cirurgia é de 1,3 % ³⁷.

Efeitos secundários: mal-absorção de lípidos, o que contribui para a melhoria da resistência à insulina, ao diminuir a deposição de triglicerídeos no interior dos miócitos.

Complicações: Embora a DBP promova perda de peso duradoura, com eficácia semelhante a qualquer outro procedimento bariátrico, ela está associada a um grau mais elevado e a uma maior incidência de deficiências nutricionais, tais como má-absorção de aminoácidos, vitaminas (sobretudo as vitaminas lipossolúveis)³⁷, hipocalcemia, esteatorreia e deficiência de ferro ^{21,34}. Por esta razão, este tipo de cirurgia é reservado para indivíduos com IMC > 50 kg/m² ³⁴.

5. Derivação biliopancreática com *switch* duodenal – DBP-SD

(Biliopancreatic Diversion with Duodenal Switch)

Esta técnica permite uma associação de mecanismos de restrição e de mal-absorção, devido ao uso combinado de gastrectomia em manga e de bypass intestinal. A gastrectomia consiste na remoção do lado esquerdo do estômago (grande curvatura), e de seguida o duodeno é dividido, logo após o piloro, e anastomosado com a parte mais distal do íleo (últimos 250cm) ³⁷. O intestino restante (da 2ª até à 4ª porção do duodeno, jejuno e



Fig. 12 - DBP-SD. Retirado de: ³⁴

íleo proximal) sofre um bypass e é anastomosado com o íleo a cerca de 100 cm da válvula íleo-cecal³⁰. O “canal comum” neste caso tem um comprimento de 100 cm, sendo neste segmento que ocorre a mistura dos alimentos com as enzimas pancreáticas e biliares.

Ao contrário da DBP, neste tipo de cirurgia há preservação do esfíncter do piloro, o que é mais fisiológico, e a gastrectomia em manga diminui o volume do estômago (sendo o fundo gástrico quase completamente ressecado) e a quantidade células parietais, com a intenção de reduzir a incidência de úlceras a nível da anastomose íleo-duodenal ³⁹.

Resultados: Este método é considerado como sendo o mais eficaz na remissão da DM2, tendo sido feito uma meta-análise por Buchwald que demonstrou que a remissão da DM2 (definida como glicémia em jejum < 100 mg/dL e HbA1c<6,0%, na ausência de tratamento farmacológico) ocorreu em 95,1% dos indivíduos submetidos a DBP-SD ³⁵.

6. Gastrectomia em manga (*sleeve gastrectomy - SG*)

Neste procedimento, é feita uma ressecção gástrica longitudinal, sendo o estômago transformado num tubo, com capacidade de até 200 mililitros (mL)³⁷. Embora o principal mecanismo de acção seja consequência da restrição de volume gástrico, este tipo de cirurgia pode também provocar alterações endócrinas^{37,39}, na medida que é ressecado o fundo gástrico, e grande parte do corpo gástrico e antro. Deste



Fig. 13 – SG. Retirado de:³⁹

modo, a SG reduz significativamente a secreção de grelina e pode ter influência a nível da regulação endócrina do apetite e da fome³⁷.

Resultados: É um procedimento relativamente novo, praticado desde o início dos anos 2000, e está associado a altas taxas de resolução da DM2, assim como outras comorbilidades relacionadas com a obesidade, tendo uma boa eficácia sobre o controle da hipertensão, dislipidémia e apneia do sono³⁹. A maioria dos estudos que compara a gastrectomia em manga com os outros tipos de cirurgia bariátrica, conclui que as taxas de remissão da DM2 após esta técnica são semelhantes às encontradas em indivíduos submetidos a RYGB^{23,39}, e maiores em relação aos indivíduos submetidos a banda gástrica ajustável ou unicamente a terapia medicamentosa²³.

7.2 Complicações da cirurgia bariátrica

A cirurgia bariátrica apresenta no geral, uma baixa taxa de mortalidade, sendo que uma meta-análise que inclui um total de 361 estudos (85 048 pacientes), a mortalidade total rondou os 0,28% nos primeiros 30 dias de pós-operatório, e os 0,35% entre os 30 dias e 2 anos seguintes à cirurgia²⁸. Um outro estudo realizado por

Buchwald *et al*, que analisou os resultados obtidos em 22 094 pacientes, demonstrou que a taxa de mortalidade aos 30 dias de pós-operatório é de 1,1% para a DBP, 0,5% para a RYGB e 0,1% caso se utilizem procedimentos restritivos ²⁹

A morbidade e mortalidade no pós-operatório têm registado taxas cada vez menores, devido ao crescente uso de métodos laparoscópicos. As complicações mais frequentes incluem deiscência da anastomose (até 3,1%), infecção da ferida cirúrgica (até 2,3%), complicações pulmonares (até 2,2%) e hemorragia (até 1,7%) ^{21,28}. As complicações nutricionais ocorrem principalmente depois de cirurgias de má-absorção, como a DBP.

7.3 Mecanismos intervenientes na melhoria da DM2 após cirurgia bariátrica

É já sabido que a perda de peso ajuda à normalização da glicémica em doentes diabéticos que sofrem concomitantemente de obesidade ou excesso de peso, sendo por isso fácil de atribuir o regresso para valores normoglicémicos após a cirurgia bariátrica à perda ponderal que se verifica. No entanto, apesar de a perda de peso ser fundamental para a manutenção da homeostasia da glicose, a impressionante normalização dos valores glicémicos é atingida dias ou semanas após a cirurgia bariátrica, muito antes que haja alguma perda de peso significativa ^{21,23,29,31,33,39,41,43-45}, havendo muitos pacientes com obesidade e DM2 que diminuem, ou descontinuem até, a insulina e/ou antidiabéticos orais, alguns dias após se submeter a cirurgia ⁴³.

Esta rápida normalização glicémica e a remissão a longo prazo da DM2 sugerem que haja a interveniência de outros mecanismos, que ocorrem devido à cirurgia, e que são independentes da perda de peso.

As principais hipóteses para explicar este fenómeno são:

1) Perda de peso e restrição calórica

Depois da cirurgia bariátrica ocorre uma restrição calórica forçada, balanço negativo de energia e perda de peso. A redução dos valores de glicémia (que ocorre devido à restrição calórica) vai resultar numa diminuição da secreção da insulina ⁴⁶, com consequente diminuição da lipogénese, baixando assim os níveis de TNF- α e aumentando os de adiponectina, que tem como resultado final um aumento da sensibilidade à insulina ^{23,29,46}.

Apesar de parecer uma hipótese razoável, ela não explica o porquê de a remissão da DM2 ocorrer num período muito mais precoce em indivíduos sujeitos a RYGB, em comparação com aqueles que são submetidos a banda gástrica ajustável, sendo que ambos envolvem restrição alimentar peri-operatória seguida de perda ponderal considerável ⁴³. Um outro facto que põe em causa esta teoria, é que a maioria dos estudos relata um retorno a valores de euglicémia e normalização dos níveis de insulina apenas alguns dias após a cirurgia, muito antes de ocorrer perda de peso significativa ^{27,28}.

2) Efeito das hormonas intestinais

Esta hipótese é considerada a mais pertinente e refere-se às alterações das secreções das hormonas intestinais que ocorrem, após as cirurgias bariátricas ²⁹. A descoberta da participação de hormonas gastrointestinais no processo de libertação de glucagina e insulina pelas células pancreáticas despertou o interesse dos cientistas, tendo sido feitos nos últimos anos inúmeros estudos no sentido de investigar quais as alterações dessas hormonas que ocorrem nos pacientes submetidos a cirurgia bariátrica.

➤ **Incretinas: GLP-1, GIP**

As incretinas são hormonas gastrointestinais que aumentam a libertação de insulina após a ingestão oral de glicose²⁹. Elas promovem também a entrada de glicose para o fígado e para as células musculares, assim como inibem a secreção de glucagina pelas células α do pâncreas⁴⁷. Em 1969 surge um novo conceito, o eixo entero-insular, que relaciona o papel do intestino na secreção de insulina pelas células pancreáticas⁴⁸ e em 1979, Creutzfeldt actualiza esta teoria, sugerindo que os nutrientes e vários sinais neuronais e hormonais provenientes do intestino participam na regulação da função das células β pancreáticas⁴⁹. É neste mecanismo que as incretinas assumem um papel muito importante, sendo libertadas após o contacto dos nutrientes com a mucosa gastrointestinal e desempenhando muitas das suas acções a nível pancreático.

O **peptídeo glucagina-like 1 (GLP-1)** e **peptídeo insulínico glicose-dependente (GIP)** são incretinas secretadas, respectivamente, pelas células L do íleo e pelas células K duodenais, e juntos são responsáveis por cerca de 50% da secreção pós-prandial de insulina^{36,50}. Estas incretinas são secretadas durante uma refeição e circulam no sangue durante um curto período de tempo (têm uma semi-vida de cerca de 3-7 minutos)²⁴, devido à sua rápida inactivação pela enzima dipeptidil peptidase 4 (DPP-4)⁵⁰.

Para além de estimular a secreção de insulina^{24,36,43,51}, o GLP-1 inibe a glucagina^{24,36}, atrasa o esvaziamento gástrico^{24,36,48}, induz saciedade^{29,48,50}, aumenta a sensibilidade à insulina^{24,50}, e pode até provocar uma diminuição da neoglicogénese a nível hepático^{24,48} e a nível do músculo esquelético⁴⁸.

Em relação ao GIP, o seu principal papel consiste na estimulação das células β para a secreção de insulina^{47,48}, tendo também influências na indução da proliferação das células β e inibição da sua apoptose^{36,42,51}, juntamente com o GLP-1^{47,51}.

Vários estudos evidenciam uma redução do efeito das incretinas nos indivíduos que sofrem de DM2, não só devido a uma diminuição dos valores séricos de GLP-1, mas também devido a uma resistência à acção da GIP^{24,26}.

Os pacientes submetidos RYGB demonstram um aumento acentuado dos níveis pós-prandiais de GLP-1^{23,24,37,43,50,52} e GIP⁵⁰ após a realização da cirurgia, o que não se verifica em pacientes submetidos a uma dieta alimentar, com igual perda ponderal^{50,53}, o que comprova a teoria de que a cirurgia bariátrica tem efeitos na homeostase da glicose que são independentes da perda de peso. Este aumento dos valores de GLP-1 não se verifica em indivíduos submetidos a cirurgias bariátricas puramente restritivas²⁴, e os níveis de GIP são variáveis, na medida em que os resultados observados entre os estudos são discrepantes, alguns evidenciando mesmo diminuição dos seus níveis²³.

Este aumento dos níveis de GLP-1 e GIP mantém-se estável durante anos após a cirurgia⁵⁰, ao contrário de alguns parâmetros, como glicémia em jejum, níveis de insulina em jejum ou adiponectina, que continuam a aumentar em função da perda de peso, no primeiro ano após o bypass gástrico^{50,53}. Assim, é possível inferir que algumas alterações se devem à própria cirurgia, enquanto outras estão relacionadas com a perda de peso.

➤ Outras hormonas

As incretinas não são as únicas hormonas que contribuem para a melhoria da DM2 após cirurgia bariátrica.

A **grelina** é uma hormona orexigénica⁴⁶ produzida predominantemente (90%) pelas células do fundo gástrico⁴³, que para além de estimular o apetite^{29,47} através da sua acção no hipotálamo em receptores próprios³⁶, promove também a supressão da adiponectina⁴⁶, a resistência periférica à insulina, a diminuição da sua secreção^{36,43,46,49}

e aumenta a lipólise³⁷. As alterações que ocorrem nos níveis de grelina após cirurgia bariátrica são mais complexas do que inicialmente se pensava, revelando a maioria dos estudos que após uma diminuição inicial dos seus níveis nas semanas seguintes à RYGB, verifica-se de seguida um aumento marcado^{50,52}, desproporcional à perda de peso⁵². Apesar desta incongruência, todos os estudos são unânimes quanto ao aumento dos níveis de grelina após a perda de peso derivada de uma dieta alimentar^{24,29,36}, o que poderá explicar, em parte, o insucesso da perda ponderal a longo prazo, com novo aumento de peso.

O **peptídeo YY (PYY)**, assim como o GLP-1, é secretado pelas células L do íleo, e é responsável pela estimulação da saciedade e pelo atraso do esvaziamento gástrico, depois das refeições^{24,29}. Vários estudos mostram dados consistentes de aumento do PYY após RYGB^{24,29,52}, o que pode em parte explicar a reduzida ingestão calórica e a melhoria da homeostase glicémica no pós-operatório. Tal como a grelina, isso não se verifica nos casos em que a perda de peso se deve puramente a dieta alimentar^{24,50}.

Também se verifica um aumento dos níveis de **adiponectina**^{34,39,50} e uma diminuição da **leptina**^{24,27,39,50} em indivíduos sujeitos a RYGB ou DBP, confirmando assim os efeitos endócrinos destas cirurgias. Esta diminuição da leptina ocorre independentemente do IMC no pós-operatório, o que nos leva a pensar que não é unicamente a composição de gordura corporal o único factor que regula os níveis de leptina. Rubino propôs a existência de um “factor” desconhecido, produzido a nível do duodeno ou jejuno, em resposta à estimulação pelos alimentos, que provoca uma resistência à leptina, com consequente aumento dos níveis plasmáticos desta hormona²⁷, achado este muito comum nos obesos. Assim, quando o duodeno e o jejuno sofrem

um bypass, como ocorre tanto na RYGB como na DBP, este factor de resistência à leptina vai ser abolido, havendo uma normalização dos valores de leptina.

Duas teorias foram propostas para explicar qual o papel destas hormonas no mecanismo de controlo glicémico atingido após a cirurgia bariátrica, a “*hindgut hypothesis*” e a “*foregut hypothesis*”:

→ A “*hindgut hypothesis*” ou hipótese distal, criada por Cummings *et al*, sugere que o trânsito acelerado de nutrientes altamente concentrados (como a glicose) para o intestino distal, resulta num aumento de produção de GLP-1 pelas células L⁴³, localizadas no íleo, resultando num aumento da produção de insulina^{29,41,50} e diminuição da secreção de glucagina⁴¹. Por outro lado, a passagem rápida dos nutrientes para o íleo vai desencadear uma série de respostas neurológicas e hormonais, que provocam uma supressão da mobilidade gastrointestinal, lentificação do esvaziamento gástrico e restante trânsito intestinal, diminuindo por isso a ingestão alimentar³⁴.

→ Por outro lado, a “*foregut hypothesis*”, ou hipótese proximal, proposta por Rubino *et al*, afirma que o mecanismo pelo qual a RYGB e a DBP provocam uma melhoria do controlo glicémico se deve à exclusão do duodeno e parte proximal do jejuno, do trânsito intestinal⁵¹. Isto porque, segundo propôs Rubino, existe um factor aberrante e hiperglicemiante, produzido a nível do intestino proximal (factor anti-incretina), que terá uma acção contrária à das incretinas (ou seja provoca uma diminuição da secreção e acção da insulina, e uma diminuição do crescimento das células β pancreáticas), de modo a evitar uma possível hipoglicémia induzida pelas incretinas⁴⁴.

Em condições fisiológicas existe uma produção coordenada e balanceada de incretinas e factor anti-incretina, de modo a manter a glicémia dentro de valores normais. Caso haja uma desregulação deste equilíbrio, (por exemplo, uma estimulação crónica e excessiva por hidratos de carbono ou gordura, em indivíduos susceptíveis) com aumento da produção do factor anti-incretina, vai haver uma diminuição da secreção de insulina, insulino-resistência, e depleção das células β pancreáticas, ou seja, DM2 ^{27,39,44,51}.

Com a exclusão da parte proximal do intestino delgado, nomeadamente o duodeno, vai haver uma redução ou mesmo supressão da secreção destas hormonas anti-incretinas ⁴¹, provocando hiperinsulinémia, hipoglicémia e proliferação das células β pancreáticas ⁴⁴. Assim, se por um lado um aumento da produção do factor anti-incretina pode estar envolvido na patofisiologia da DM2, uma diminuição da produção deste factor incretina após cirurgia bariátrica com bypass intestinal pode explicar as raras complicações da cirurgia bariátrica, como crises de hipoglicémia e nesiodioblastose após RYGB ⁴⁴.

Em 2006, Rubino e os colaboradores realizaram um bypass duodeno-jejunal, em modelos animais, que apoiou esta hipótese, pois a exclusão da parte proximal do intestino conduziu a uma remissão da DM2, e assim que procederam a reestruturação do trânsito intestinal com anulação desse bypass, a doença regressou ³⁹. Tanto os estudos realizados em animais como em humanos demonstrou que esta exclusão da passagem de nutrientes pelo duodeno e jejuno apenas provoca melhoria do controlo glicémico em diabéticos, indicando assim a presença de um mecanismo de sinalização aberrante, que só existe em casos de diabetes, e que é removido quando o intestino proximal sofre um bypass ³⁹.

A “*foregut theory*” é apoiada por um procedimento endoluminal de bypass duodenal em manga (*endoluminal duodenal bypass sleeve procedure* – fig. 14), que consiste no implante de um tubo flexível, de plástico, na parte proximal do intestino delgado, provocando a passagem alimentar do estômago directamente para o jejuno, sem entrar em contacto com a mucosa duodenal ^{28,43}. Um estudo realizado em 4 diabéticos com obesidade classe III, demonstrou que esta técnica possibilita o controlo glicémico ⁴³, que

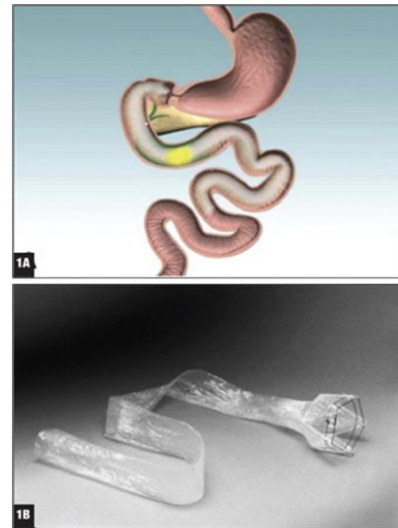


Fig. 14 – “*Endobarrier duodenojejunal bypass sleeve*”

começa a ser significativo apenas 1 semana após a realização do procedimento e se manteve durante todo o estudo, com uma diminuição dos valores de HbA1c de cerca de 2,9% ²⁸.

A “*foregut hypothesis*” é refutada por estudos recentes que demonstram que a gastrectomia em manga, um procedimento que não inclui o desvio duodenal, parece provocar as mesmas alterações endócrinas, semelhante perda de peso e remissão de DM2, que se verifica nos indivíduos submetidos a RYGB ^{43,50}.

3) Efeitos agudos da cirurgia bariátrica na secreção e sensibilidade à insulina

Apesar de ainda não ser claro quais os mecanismos implicados, está já provado que a sensibilidade à insulina pode aumentar cerca de 70%, ou até mais, após a realização de uma cirurgia bariátrica ⁴¹, valores muito superiores aos que se verificam com as terapêuticas convencionais.

Estudos demonstram que após cerca de 6 semanas da realização de uma cirurgia bariátrica com bypass intestinal (RYGB ou DBP), tanto a secreção ^{29,37} como

sensibilidade ^{24,29,39,52} à insulina sofrem aumentos marcados, proporcionando uma homeostasia da glicose, o que não se verifica em procedimentos puramente restritivos, como a banda gástrica ajustável ²⁹. Pensa-se que o aumento da sensibilidade à insulina possa dever-se não só à perda ponderal e restrição alimentar (causando uma diminuição da toxicidade às células β pela glicose e ácidos gordos livres), como também aos vários factores hormonais já mencionados atrás, como o GLP-1, PYY e grelina ²⁴. Esta diminuição da resistência à insulina possibilita que, mesmo que a sua produção seja limitada, ela vai exercer eficazmente os seus mecanismos, permitindo um controlo da glicémia ⁵⁴.

Um facto curioso é que a RYGB difere da DBP no que concerne aos efeitos na sensibilidade e secreção da insulina, pois enquanto que na DBP verifica-se uma rápida melhoria da sensibilidade à insulina, o que tem como consequência a diminuição da sua secreção, a RYGB melhora o controlo glicémico através de um aumento da secreção da insulina, como resultado do aumento marcado dos níveis de GLP-1 e GIP ⁴¹. Assim, este grande aumento dos valores séricos de insulina, juntamente com a rápida absorção celular da glicose ingerida, pode explicar os casos relatados de hipoglicémia que se verificam após RYGB.

4) Neoglicogénese hepática

Apesar de ainda haver pouca pesquisa sobre esta hipótese, estudos realizados recentemente demonstram existir uma diminuição da neoglicogénese hepática em pacientes submetidos a bypass gástrico, o que se deve principalmente à perda ponderal e ao aumento dos níveis de GLP-1 verificados no pós-operatório ^{23,24}. Por outro lado, o fígado é particularmente susceptível a mudanças de curto prazo no balanço energético, pelo que a restrição calórica que se verifica após a cirurgia bariátrica, poderá também justificar a inibição da neoglicogénese hepática ²³.

5) Efeitos a nível das células β pancreáticas

Estudos recentes demonstraram a possibilidade de regenerar e aumentar a massa de células β pancreáticas usando hormonas e factores de crescimento, como o GLP-1, gastrina, factor de crescimento epidérmico e outros ⁴⁶. Para além disso, também o facto de ocorrerem as crises de hipoglicémia hiperinsulinémica após a RYGB, muitos anos após cirurgia (1 a 9 anos), sugere que existe uma multiplicação e crescimento das células β durante vários anos após a intervenção cirúrgica ²⁸.

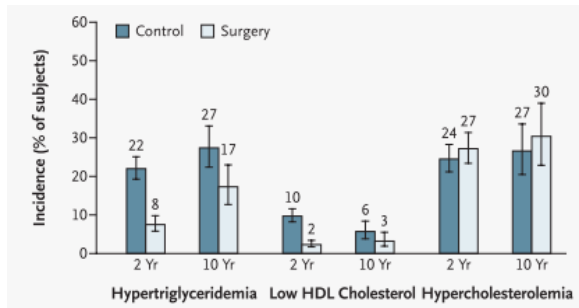
7.4 Efeitos da cirurgia bariátrica a longo prazo

Na maioria dos casos verificam-se consideráveis melhorias a nível da qualidade de vida, associadas a um aumento da esperança média de vida dos pacientes submetidos a cirurgia bariátrica, em comparação com aqueles que não foram. Isto deve-se principalmente à redução de factores de risco cardiovascular, DM2 e cancro ²⁹.

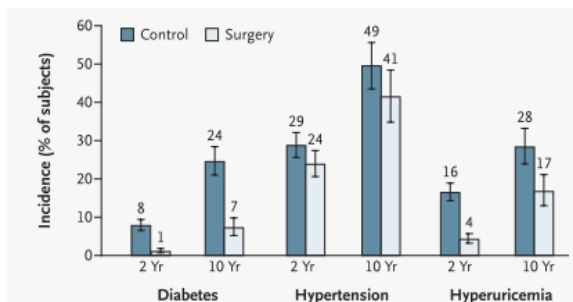
Contudo, alguns estudos realizados a longo termo evidenciam a existência de uma percentagem significativa de pacientes que sofrem aumento de peso e/ou recidiva de DM2, e essa taxa de recorrência aumenta com o passar dos anos.

O estudo “Swedish Obese Subjects” (SOS) é o maior estudo referente a efeitos a longo prazo da cirurgia bariátrica, sendo que foram estudados 4 047 pacientes obesos, dos quais 1 703 tiveram um seguimento de 10 anos (os restantes foram avaliados apenas durante os 2 anos seguintes à intervenção cirúrgica). Este estudo teve como objectivo avaliar se os benefícios verificados a curto prazo após cirurgia bariátrica se mantinham ao longo do tempo. Para isso comparou o peso, incidência de DM2, níveis de triglicéridos, colesterol HDL, e ácido úrico no grupo submetido a cirurgia bariátrica e no grupo controlo, em que a obesidade foi tratada segundo os métodos convencionais. Assim, verificou-se que, após 10 anos, o peso aumentou 1,6% no grupo controlo, e no

grupo tratado cirurgicamente diminuiu 16,1%; as taxas de incidência de diabetes, hipertrigliceridemia e hiperuricemia foram nitidamente menores no grupo tratado cirurgicamente em comparação com o grupo controle, como é ilustrado na figura 15.



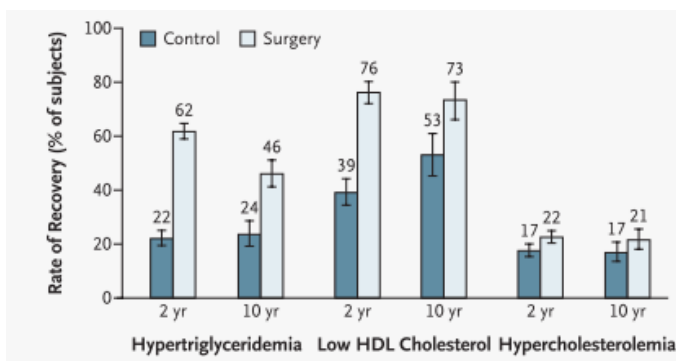
(A)



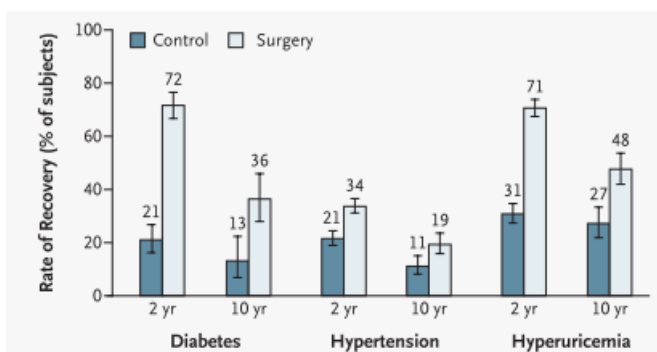
(B)

Fig. 15 – Incidência de distúrbios lipídicos (A), DM2, hipertensão e hiperuricemia (B) nos doentes do estudo SOS aos 2 e aos 10 anos de pós operatório. Retirado de: ⁵⁷

A figura 16 refere-se à evolução dos distúrbios lipídicos, DM2, hipertensão e hiperuricemia nos dois grupos estudados, aos 2 e aos 10 anos, sendo possível observarmos uma melhoria de todas estas condições no grupo tratado cirurgicamente, excepto em relação aos níveis de hipercolesterolemia, que não diferiram significativamente entre os dois grupos.



(A)



(B)

Fig. 16 – Melhoria de distúrbios lipídicos (A), DM2, hipertensão e hiperuricemia (B) nos doentes do estudo SOS aos 2 e aos 10 anos de pós operatório. Retirado de: ⁵⁷

Assim, este estudo mostra-nos que, aos 2 anos, houve uma remissão da DM2 em 72% dos indivíduos submetidos a cirurgia, em comparação com os 21% verificados no grupo controlo. Apesar de aos 10 anos se verificar uma queda para 36% no grupo submetido a cirurgia e para 13% no grupo controlo, a cirurgia continua a demonstrar maior eficácia, na medida em que as taxas de resolução de DM2 continuam a ser quase três vezes maiores do grupo tratado cirurgicamente. A população diabética neste estudo tinha uma média de 42,1 kg/m² de IMC inicial, e a remissão da DM2 após cirurgia correlaciona-se com uma menor duração de diagnóstico de DM2 e com uma maior perda de peso nos primeiros 2 anos, enquanto que a recorrência da DM2 é maior dos pacientes que tinham um diagnóstico de DM2 há mais tempo, maior peso corporal e uma menor perda ponderal nos 2 primeiros anos ¹⁹. Este estudo mostrou também que o grupo com DM2, que foi tratado cirurgicamente evidenciou uma taxa de mortalidade de 9% aos 9 anos, enquanto que no grupo controlo esta taxa sobe para 28%, devido principalmente a mortes relacionadas com eventos cardiovasculares ⁵⁵. Em resumo, este estudo mostra-nos que a cirurgia bariátrica continua a ser uma opção favorável no tratamento da obesidade grave, com melhoria das comorbilidades que lhe estão associadas. Apesar disso, existe um número significativo de doentes que sofre remissão da DM2, sendo esta mais frequente quanto maior for o número de anos de seguimento.

A tabela 2 mostra-nos os resultados obtidos em outros estudos realizados.

Author	Surgical procedure	Number of patients with diabetes	Number (%) with remission of diabetes	Number (%) with relapse of diabetes	Time at relapse (years)
Sjostrom et al. [8]	Vertical banded gastroplasty (71 %)	345	229 (72 %)	0 %	2 years
	Gastric banding (24 %)			50 %	10 years
	Gastric bypass (5 %)			58.3 %	15 years
Kim and Richards [36]	Gastric bypass	219	156 (71 %)	11 (7.1 %)	2 to 5 years
DiGiorgi et al. [34]	Roux-en-Y-gastric bypass	42	27 (64 %)	10 (24 %)	≥3 years
Chikunguwo et al. [33]	Roux-en-Y gastric bypass	177	157 (89 %)	68 (43 %)	Within 5 years
Ramos et al. [35]	Not specified	72	66 (91.6 %)	14 (21.2 %)	5 < 2 years
					3 at year 3
					3 at year 4
					3 at year 5

Tabela 2 – Re-emergência de DM2 depois de resolução com cirurgia bariátrica, durante seguimento de longo tempo. Retirada de: ¹⁹

DiGiorgi *et al* realizaram um estudo retrospectivo, em 42 diabéticos submetidos a RYGB, com IMC médio prévio à cirurgia de 51,4 kg/m², e que em 6 meses após a cirurgia, todos os doentes apresentaram uma melhoria do controlo glicémico, havendo mesmo remissão da DM2 em 64% dos casos. No entanto, após 3 anos, 26% desses doentes que tinham atingido a remissão da DM2, sofreram uma recorrência (definida quer pela HbA1c > 6%, glicémia em jejum > 124mg/dL ou recomeço do uso de medicação anti-diabética após uma remissão documentada). Os pacientes que sofreram uma recorrência ou agravamento da DM2 (24% do total), apresentavam um IMC no pré-operatório mais baixo, recuperaram uma maior percentagem do peso anteriormente perdido e tiveram taxas de perda ponderal inferiores, comparativamente com o grupo dos indivíduos que não sofreu recorrência/agravamento da DM2 ⁵⁴.

Estes achados sugerem que a cirurgia bariátrica atrasa, mas não evita, a progressiva deterioração das células β pancreáticas em doentes com DM2. Por outro lado, uma atenuação dos efeitos hormonais do intestino proximal e distal, possivelmente

devido a “*downregulation*” dos receptores a nível das células β pancreáticas ou dos tecidos periféricos ⁵⁴, podem também explicar a recorrência da DM2 após alguns anos.

Os dados actuais permitem-nos concluir que menor perda ponderal ⁵⁴, DM2 de longa duração ^{19,54}, hiperglicémia severa ¹⁹ e menor IMC ⁵⁴ no pré-operatório, predis põem a uma taxa mais elevada de recorrência de DM2 após a remissão atingida com a cirurgia bariátrica.

A menor perda ponderal, ou mesmo recuperação de peso que ocorre em alguns indivíduos submetidos a cirurgia bariátrica, devido a maior consumo calórico, pode aumentar a necessidade de insulina, ao mesmo tempo que diminui a sua sensibilidade ⁵⁴, o que poderá explicar as maiores taxas de recorrência da DM2 nestes pacientes.

Também aqueles indivíduos que são propensos a desenvolver DM2 com menor IMC, poderão produzir menos insulina ou sofrer insulino-resistência com um ganho de peso mínimo ⁵⁴, o que explica a maior percentagem de remissão da DM2 nos pacientes com menor IMC no pré-operatório.

7.5 Cirurgia bariátrica em indivíduos com DM2 e IMC < 35 kg/m²

Segundo a Direcção-Geral de Saúde de Portugal consideram-se critérios de elegibilidade para realização de cirurgia bariátrica os previstos na Circular Normativa n.º20/DSCS/DIGID de 13/08/2008, a saber:

1. índice de massa corporal (IMC) ≥ 40 kg/m² (obesidade classe 3), com ou sem comorbilidades ou;
2. IMC ≥ 35 kg/m² (obesidade classe II) com presença de, pelo menos, uma das seguintes comorbilidades:
 - (i) diabetes mellitus tipo 2;

- (ii) dislipidémia;
 - (iii) síndrome de apneia obstrutiva do sono;
 - (iv) síndrome de hipoventilação do obeso;
 - (v) hipertensão arterial (especialmente se de difícil controlo);
 - (vi) patologia degenerativa osteoarticular, com marcada limitação funcional.
3. idade entre os 18 e os 65 anos, inclusive;
 4. insucesso das medidas não-cirúrgicas na redução ponderal, durante, pelo menos, um ano;
 5. obesidade que não seja secundária a doença endócrina clássica;
 6. capacidade para compreender o procedimento cirúrgico e para aderir a um programa de seguimento a longo prazo;
 7. ausência de distúrbios psiquiátricos;
 8. ausência de dependência de álcool ou estupefacientes;
 9. relação risco operatório e o risco clínico.

Contudo, a grande maioria dos indivíduos com obesidade tem um IMC entre 30 e 35 kg/m² ³¹, e, apesar de muitos sofrerem de DM2 mal controlada (pois não atingem os objectivos terapêuticos esperados com a medicação farmacológica e alterações do estilo de vida), eles não preenchem os critérios exigidos para se submeterem a cirurgia metabólica.

Com todos os excelentes resultados obtidos com a cirurgia metabólica em indivíduos com DM2 e obesidade classe II ou III, levanta-se hoje a hipótese de aplicar esta terapêutica cirúrgica a diabéticos com graus de obesidade menos severos, ou até em indivíduos não obesos.

Desde o primeiro relato de melhoria da DM2 após realização de gastrectomia sub-total em não obesos, em 1955 ⁵⁶, muitos estudos têm sido feitos e surgem cada vez

mais novos procedimentos cirúrgicos, baseados no actual conhecimento dos mecanismos da cirurgia bariátrica, de que são exemplos a derivação duodeno-jejunal e a interposição ileal.

Um estudo realizado por Rubino em ratos de Goto-Kakizaki (ratos não obesos com DM2) demonstrou que a realização de um **bypass duodeno-jejunal (BDJ)** (fig.17) melhora significativamente a glicémia em jejum e a tolerância à glicose, de um modo independente à perda ponderal ou restrição calórica ^{44,51}, e sem a existência de restrição de volume gástrico ²⁸.

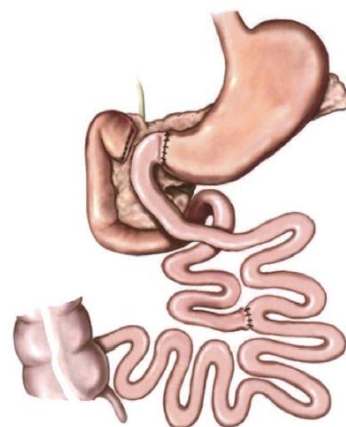


Fig. 17 – BDJ. O duodeno e a parte proximal do jejuno são excluídas do trânsito intestinal, passando o bolo alimentar directamente do estômago para o jejuno, cerca de 10 cm após o ângulo de Treitz. Retirado de: ⁴⁴

Mais tarde, Cohen e colaboradores realizaram uma BDJ em dois diabéticos com IMC < 40kg/m², que embora não tenha causado restrição alimentar nem alterações significativas no IMC ou no peso corporal, estes pacientes obtiveram valores de glicémia e HbA1c normais ⁴⁴, atingindo valores < 100mg/dL de glicémia em jejum passado 1 mês e valores de HbA1c normais aos 3 meses e estabilizados em 5-6% aos 9 meses ²⁸. Este procedimento é hoje realizado em diabéticos não obesos em vários centros hospitalares por todo o mundo, apesar de não haver dados sobre os seus efeitos a longo prazo.

Já em 1999, Mason e colaboradores propuseram a **interposição ileal** como sendo um tratamento eficaz para a DM2, e em 2008 DePaula e colaboradores realizaram um estudo em 29 doentes que sofriam de DM2 e que possuíam IMC < 35kg/m² (variando entre 23,4 e 34,9 kg/m²), com o objectivo de determinar qual a influência de uma

interposição ileal do decurso da DM2 (seguimento de 4 a 16 meses) . Foram realizados dois procedimentos diferentes, sendo eles a interposição ileal com gastrectomia em manga (IIGM) e a interposição ileal associada a gastrectomia em manga desviada (IIGMD) (fig. 18).

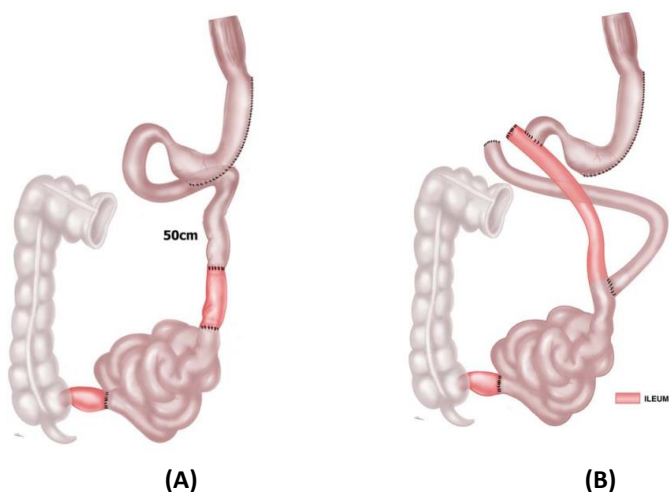


Fig. 18 – IIGM (A) e IIGMD (B). Retirado de: ²⁶

A tabela 3 mostra os resultados obtidos nos dois tipos de cirurgia, sendo que se obteve uma resolução da DM2 (definida como glicémia em jejum < 100mg/dL e HbA1c < 6%, sem necessidade de terapêutica anti-diabética) em cerca de 50% dos pacientes, e uma melhoria do controlo glicémico (definida como valores de HbA1c < 7%) em cerca de 87% dos casos ²⁶.

Tabela 3 – Resultados pré e pós-operatório, da glicémia em jejum e HbA1c nos dois tipos de cirurgia de interposição ileal. Adaptado de: ²⁶

		Total	IIGM	IIGMD
Glicémia em jejum (mg/dL)	Pré-op.	210,7	204,6	219,4
	Pós-op.	116,7	113,4	121,2
HbA1c (%)	Pré-op.	8,8	8,7	8,9
	Pós-op.	6,3	6,3	6,4

Em indivíduos não obesos que tenham tolerância diminuída à glicose ou mesmo DM2, a diminuição da secreção precoce de insulina após a ingestão de glicose é um factor chave no desenvolvimento da patologia, sendo esta deficiência da função das células β associada ou causada pelo défice de secreção de GLP-1²⁶. Assim, esta interposição do íleo distal a nível do jejuno proximal permite um contacto precoce dos alimentos com as células L produtoras de GLP-1, o que estimula a sua secreção precoce^{26,28,48}, assim como de PPY²⁸, com conseqüente correcção da secreção da insulina. As taxas de mortalidade e morbidade foram de 2,6% e 10,3%, respectivamente, sendo que o doente que veio a falecer teve como complicação no pós operatório insuficiência renal aguda.

Apesar de promissor, são necessários mais estudos a longo prazo e com uma população de estudo maior, para um melhor conhecimento das possíveis complicações e para uma avaliação da segurança.

Um estudo realizado em 30 indivíduos com DM2 e IMC < 35kg/m² demonstrou uma diminuição da HbA1c de 8,02±1,77 % para 5,59±1,02 %, 12 meses após a realização de RYGB, sendo que em 9 casos houve mesmo uma resolução da DM2, com descontinuação da medicação anti-diabética⁴².

Um estudo realizado em 22 indivíduos com DM2 e IMC entre 25 e 34,9 kg/m², e que foram submetidos a RYGB por via laparoscópica, demonstrou que em 63,6% dos casos houve remissão da DM2, em 27,3% houve controlo glicémico sem necessidade de terapêutica anti-diabética (com HbA1c < 7,0%) e nos restantes 9,1% houve melhoria do controlo glicémico, com redução de >25mg/dL na glicémia em jejum e redução de pelo menos 1% dos valores de HbA1c⁵⁶ (fig.19).

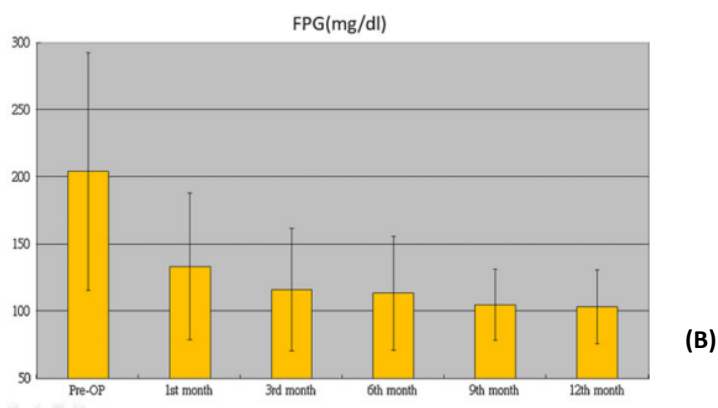
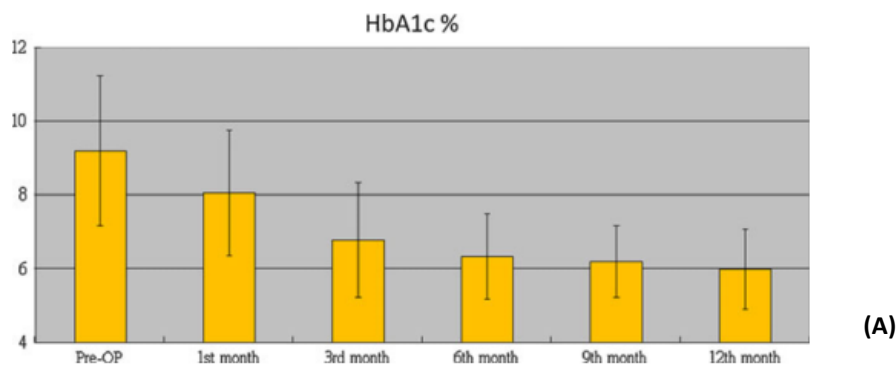


Fig. 19 – Evolução dos valores médios de HbA1c (A) valores de glicemia em jejum (B), nos 12 meses de pós operatório. Retirado de: ⁵⁶

O tempo médio de cirurgia e de internamento hospitalar foram 72,86 minutos e 2,41 dias, respectivamente, sendo metade dos valores correspondentes em indivíduos com obesidade classe III submetidos a RYGB laparoscópica (153,6 minutos e 4,5 dias, respectivamente). Em termos de segurança, não se verificou nenhum caso de mortalidade, no entanto ocorreram complicações em dois pacientes, tendo um sofrido hemorragia pós anastomose gastrojejunal e outro sofreu episódios de diarreia.

O estudo com seguimento mais longo e completo feito em indivíduos diabéticos e IMC < 35 kg/m² que foram tratados com cirurgia metabólica, foi publicado em 2012 por Cohen e colaboradores. Eles submeteram 60 indivíduos diabéticos (com diagnóstico de DM2 há cerca de 12,5 ± 7,4 anos e valores de HbA1c de 9,7 ± 1,5 %) a RYGB por via laparoscópica, sendo que todos tinham obesidade classe I (IMC entre 30 e 34,9 kg/m²) e avaliaram a evolução da DM2 durante 6 anos após a cirurgia.

Os resultados foram muito encorajadores, com 88% dos indivíduos a atingir a remissão da DM2 (definida como HbA1c < 6,5% na ausência de qualquer medicação anti-diabética) e sem recorrências durante os 6 anos de seguimento ³¹. A figura 20 mostra a evolução dos valores de HbA1c e da glicémia em jejum obtidos nos 6 anos subsequentes à cirurgia.

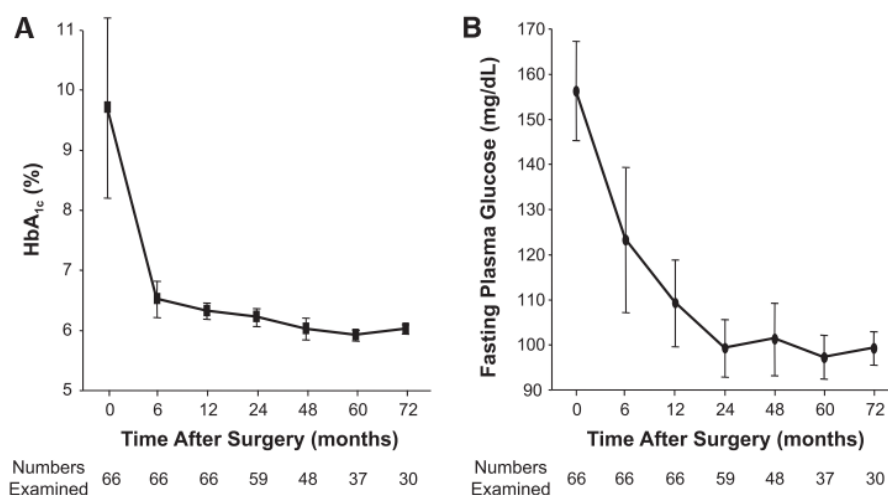


Fig.20 – Evolução do controlo glicémico (HbA1c e glicémia em jejum), durante 6 anos após RYGB. Retirado de : ³¹

Neste estudo verificou-se também uma redução significativa da hipertensão arterial e dislipidémia, com redução consequente do risco de doença cardiovascular fatal e não fatal. Não se verificaram casos de mortalidade ou morbilidade grave, mostrando haver um perfil de segurança e eficácia semelhante ao observado no uso de cirurgia metabólica em pacientes com IMC > 35 kg/m² ³¹.

Com todos os conhecimentos actuais e a melhor compreensão dos mecanismos intervinientes na remissão da DM2 em obesos que se submeteram a cirurgia bariátrica, surge então a dúvida, será a cirurgia uma hipótese terapêutica para indivíduos **não obesos**? Esta teoria é apoiada pelo facto de a remissão da DM2 ocorrer muito antes de haver perda de peso significativa, devido aos vários mecanismos já descritos anteriormente.

Assim, em 2012 é feito um estudo nos primeiros indivíduos não obesos a serem submetidos a bypass gástrico com a intenção se “curar” a DM2. O grupo de estudo consistiu em 13 indivíduos diabéticos (DM2), não obesos (IMC < 30kg/m²), tendo sido submetidos a um bypass gástrico com uma anastomose (fig.

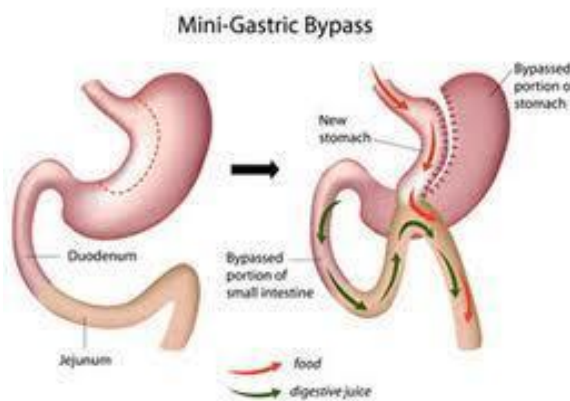
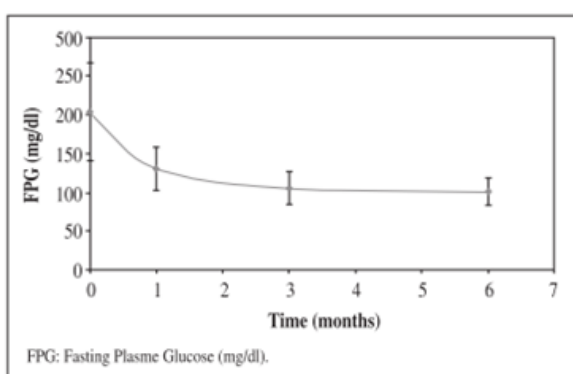
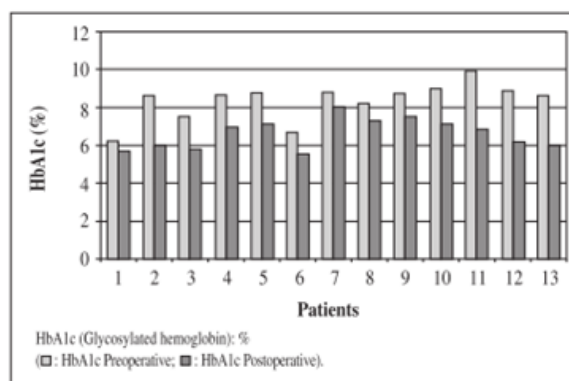


Fig. 21 – Bypass gástrico com uma anastomose.

21), por via laparoscópica, e um seguimento de 6 meses. Após a cirurgia verificou-se uma melhoria marcada dos valores de glicémia em jejum e/ou HbA1c (fig. 22) em todos os doentes (com uma redução média dos valores de glicémia em jejum de 203 mg/dL para 100mg/dL e dos valores de HbA1c de 8,3% para 6,6%), havendo mesmo retorno para valores normais em alguns casos. Registou-se uma resolução da DM2 em 77% dos indivíduos, uma melhoria do perfil lipídico (caracterizada por uma diminuição dos níveis totais de colesterol, do colesterol LDL e dos triglicerídeos, e por um aumento dos níveis de colesterol HDL) e uma resolução da HTA em todos os doentes que sofriam desta patologia, não tendo mais necessidade de terapia farmacológica ⁴⁵.



(A)



(B)

Fig. 22 – (A): Evolução da glicémia em jejum em pacientes submetidos a cirurgia. (B): Valores de HbA1c antes e depois da cirurgia. Retirado de: ⁴⁵

O principal factor que influencia os resultados do pós-operatório é o tempo de evolução de DM2 previamente à cirurgia, sendo que indivíduos com diagnóstico de DM2 há menos tempo determinam melhores resultados no que concerne ao controlo glicémico e/ou remissão de DM2 ^{45,56}, o que apoia a noção de que uma intervenção cirúrgica precoce nos diabéticos com excesso de peso ou obesidade classe I é necessária, para melhores resultados terapêuticos.

Assim, todos estes estudos demonstram os surpreendentes efeitos da cirurgia bariátrica aplicada a diabéticos com IMC < 35kg/m², com melhoria ou até remissão da DM2, pelo menos a curto/médio prazo. Os melhores resultados são obtidos nos indivíduos com diagnóstico de DM2 há menos tempo, pois têm ainda um funcionamento significativo das células β pancreáticas.

8. Conclusão

Nos casos em que as alterações comportamentais e terapia farmacológica se mostram ineficazes, a cirurgia bariátrica demonstrou ser uma peça-chave no tratamento da DM2 em indivíduos obesos, podendo mesmo causar a sua remissão. De entre os vários procedimentos cirúrgicos, o RYGB mostrou ser o que tem melhores resultados a nível de benefício/risco, tendo um elevado grau de eficácia e baixas complicações, enquanto que a DBP, embora seja ainda mais eficaz, implica alguns riscos, sendo necessário um estudo personalizado para cada doente, de modo a calcular o benefício/risco individualmente.

Embora a restrição calórica seja um factor muito importante, os principais mecanismos implicados nesta melhoria/remissão da DM2 são independentes da perda ponderal, na medida em que se verifica uma melhoria do controlo glicémico em apenas alguns dias de pós-operatório, muito antes de haver perda de peso significativa. A principal explicação para este facto consiste nas alterações hormonais decorrentes da modificação da anatomia do intestino que a cirurgia bariátrica proporciona, nomeadamente ao nível da secreção das incretinas. Tanto a exclusão do intestino proximal, como a rápida passagem dos nutrientes para o intestino distal, são duas hipóteses que poderão explicar este aumento da secreção das incretinas, com consequente aumento da sensibilidade e/ou secreção de insulina.

Apesar destes resultados a curto prazo serem encorajadores, estudos realizados a longo prazo evidenciam uma taxa de recorrência de DM2 que aumenta ao longo do tempo, indicando que a cirurgia bariátrica não impede, mas sim atrasa, a progressiva deterioração das células β pancreáticas.

As indicações actuais para a realização de cirurgia bariátrica limitam a sua utilização em indivíduos com obesidade classe III ou classe II com comorbilidades graves (desde que não haja contra-indicações). No entanto, estas orientações foram criadas em 1991, numa conferência patrocinada pela “National Institutes of Health”, numa altura em que as cirurgias bariátricas não eram feitas com técnicas minimamente invasivas, ainda não havia muitos dados sobre os efeitos da cirurgia a longo prazo e não havia todas as hipóteses cirúrgicas que existem actualmente ²³. Assim, e tendo em conta os óptimos resultados obtidos com o tratamento cirúrgico da DM2 nos doentes com obesidade de classe II e III, tem-se colocado nos últimos anos a hipótese de oferecer este tipo de tratamento a pacientes com menor IMC. Todos os estudos realizados demonstraram resultados promissores, com elevadas taxas de remissão de DM2, mesmo em doentes com IMC < 30 kg/m² ⁴⁵. Apesar de serem necessários mais estudos a longo prazo e com um universo de estudo maior, os dados obtidos até agora parecem sugerir que o “*cut-off*” de 35kg/m² não é o mais adequado.

Assim, estamos a presenciar o início de uma nova era no tratamento da DM2, embora ainda haja um longo caminho a percorrer. A comunidade médica e científica devem estar receptivas a estas mudanças no tratamento desta doença crónica e, até hoje, incurável. O desafio para os próximos anos será a identificação de critérios de selecção de pacientes com indicação para tratamento cirúrgico da DM2, a determinação da melhor altura para se iniciar a terapêutica cirúrgica e o aperfeiçoamento das técnicas, criando assim melhores condições de segurança ⁴⁵.

9. Referências bibliográficas

1. World Health Organization. *Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity*. WHO: Geneva (2000).
2. Haslam, D. W. & James, W. P. T. Obesity. *Lancet* **366**, 1197–209 (2005).
3. International Obesity Task Force. Available from: <http://www.iaso.org/iotf/obesity/obesitytheglobalepidemic/>.
4. Do Carmo, I. *et al.* Overweight and obesity in Portugal: national prevalence in 2003-2005. *Obes. Rev.* **9**, 11–9 (2007).
5. Branca, F., Nikogosian, H. & Lobstein, T. *The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response*. World Health Organization: Copenhagen, 2007.
6. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 6th edn. *Brussels, Belgium Int. Diabetes Fed. 2013*. <http://www.idf.org/diabetesatlas>
7. Peiris, A. N., Mueller, R. A., Smith, G. A., Struve, M. F. & Kissebah, A. H. Splanchnic insulin metabolism in obesity. Influence of body fat distribution. *J. Clin. Invest.* **78**, 1648–57 (1986).
8. Bosello, O. & Zamboni, M. Visceral obesity and metabolic syndrome. *Obes. Rev.* **1**, 47 – 56 (2000).

9. World Health Organization. *Waist Circumference and Waist-Hip Ratio Report of a WHO Expert Consultation*. WHO: Geneva. (2008).
10. Tan, C. K., Chong, H. C., Tan, E. H. P. & Tan, N. S. Getting “Smad” about obesity and diabetes. *Nutr. Diabetes* **2**, 1 – 13 (2012).
11. Kahn, B. & Flier, J. Obesity and insulin resistance. *J. Clin. Invest.* **106** (4), 473–481 (2000).
12. Rabe, K., Lehrke, M., Parhofer, K. G. & Broedl, U. C. Adipokines and Insulin Resistance. *Mol. Med.* **14**(11-12), 741–751 (2008).
13. Leite, L. D., Rocha, É. D. D. M. & Neto, J. B. Obesity: an inflammatory disease. *Ciência & Saúde* **2**(2), 85–95 (2009).
14. Prado, W. L. do, Lofrano, M. C., Oyama, L. M. & Dâmaso, A. R. Obesity and inflammatory adipokines: practical implications for exercise prescription. *Rev Bras Med Esporte* **15** (5), (2009).
15. Lee, H., Lee, I. S. & Choue, R. Obesity, Inflammation and Diet. *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.* **16**(3), 143–152 (2013).
16. Eckel, R. H., Grundy, S. M. & Zimmet, P. Z. The metabolic syndrome. *Lancet* **365**, 1415–1428 (2005).
17. Guilherme, A., Virbasius, J. V., Puri, V. & Czech, M. P. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **9**, 367–377 (2008).

18. Kahn, S. E., Hull, R. L. & Utzschneider, K. M. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes (Review). *Nature* **444**, 840–846 (2006).
19. Lebovitz, H. E. Metabolic surgery for type 2 diabetes with BMI <35 kg/m² : an endocrinologist's perspective. *Obes. Surg.* **23**, 800–8 (2013).
20. Bariatric Surgical and Procedural Interventions in the Treatment of Obese Patients with Type 2 Diabetes: A position statement from the International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention.
21. Van Gaal, L. F. & De Block, C. E. M. Bariatric surgery to treat type 2 diabetes: what is the recent evidence? *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes. Obes.* **19**, 352–8 (2012).
22. Correia, L. G. *et al.* *Diabetes: Factos e Números 2013: Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes em Portugal.* *Vasa* (2013).
23. Bradley, D., Magkos, F. & Klein, S. Effects of bariatric surgery on glucose homeostasis and type 2 diabetes. *Gastroenterology* **143**, 897–912 (2012).
24. Bose, M., Oliván, B., Teixeira, J., Pi-Sunyer, F. X. & Laferrère, B. Do Incretins play a role in the remission of type 2 diabetes after gastric bypass surgery: What are the evidence? *Obes. Surg.* **19**, 217–29 (2009).
25. Tuomilehto, J. *et al.* Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N. Engl. J. Med.* **344**, 1343–50 (2001).

26. DePaula, A. L. *et al.* Laparoscopic treatment of type 2 diabetes mellitus for patients with a body mass index less than 35. *Surg. Endosc.* **22**, 706–16 (2008).
27. Rubino, F. & Gagner, M. Potential of surgery for curing type 2 diabetes mellitus. *Ann. Surg.* **236**, 554–9 (2002).
28. Rubino, F., Schauer, P. R., Kaplan, L. M. & Cummings, D. E. Metabolic surgery to treat type 2 diabetes: clinical outcomes and mechanisms of action. *Annu. Rev. Med.* **61**, 393–411 (2010).
29. Kashyap, S. R., Gattmaitan, P., Brethauer, S. & Schauer, P. Bariatric surgery for type 2 diabetes: weighing the impact for obese patients. *Cleve. Clin. J. Med.* **77**, 468–76 (2010).
30. Arroyo, K., Kini, S. U., Harvey, J. E. & Herron, D. M. Surgical Therapy for Diabetesity. *Mt. Sinai J. Med.* **77**, 418–430 (2010).
31. Cohen, R. V *et al.* Effects of gastric bypass surgery in patients with type 2 diabetes and only mild obesity. *Diabetes Care* **35**, 1420–8 (2012).
32. Pories, W. J. *et al.* Who Would Have Thought It ? An Operation Proves to Be the Most Effective Therapy for Adult-Onset Diabetes Mellitus. *Ann. Surg.* **222**, 339–350 (1995).
33. Toghaw, P., Matone, A., Lenbury, Y. & De Gaetano, A. Bariatric surgery and T2DM improvement mechanisms: a mathematical model. *Theor. Biol. Med. Model.* **9**, 16 (2012).

34. Cummings, D. E., Overduin, J. & Foster-Schubert, K. E. Gastric bypass for obesity: mechanisms of weight loss and diabetes resolution. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **89**, 2608–15 (2004).
35. Buchwald, H. *et al.* Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am. J. Med.* **122**, 248 – 261 (2009).
36. Papamargaritis, D., Miras, A. D. & Le Roux, C. W. Influence of diabetes surgery on gut hormones and incretins. *Nutr. Hosp.* **28**, 95 – 103 (2013).
37. Castagneto-Gissey, L. & Mingrone, G. Insulin sensitivity and secretion modifications after bariatric surgery. *J. Endocrinol. Invest.* **35**, 692–8 (2012).
38. Dixon, J. B. *et al.* Adjustable Gastric Banding and Conventional Therapy for Type 2 Diabetes. *JAMA* **299**, 316 – 323 (2008).
39. Rizzello, M., De Angelis, F., Campanile, F. C. & Silecchia, G. Effect of gastrointestinal surgical manipulation on metabolic syndrome: a focus on metabolic surgery. *Gastroenterol. Res. Pract.* **2012**, 1 – 10 (2012).
40. Salinari, S. *et al.* Insulin sensitivity and secretion changes after gastric bypass in normotolerant and diabetic obese subjects. *Ann. Surg.* **257**, 462–8 (2013).
41. Mingrone, G. & Castagneto-Gissey, L. Mechanisms of early improvement/resolution of type 2 diabetes after bariatric surgery. *Diabetes Metab.* **35**, 518–23 (2009).
42. Zhu, L. *et al.* Effect of laparoscopic Roux-en-Y gastroenterostomy with BMI<35 kg/m² in type 2 diabetes mellitus. *Obes. Surg.* **22**, 1562– – 1567 (2012).

43. Allen, R. E. *et al.* Mechanisms behind the immediate effects of Roux-en-Y gastric bypass surgery on type 2 diabetes. *Theor. Biol. Med. Model.* **10**, 45 (2013).
44. Rubino, F. Is type 2 diabetes an operable intestinal disease? A provocative yet reasonable hypothesis. *Diabetes Care* **31**, 290 – 296 (2008).
45. Valle, M. *et al.* Resolution of diabetes mellitus and metabolic syndrome in normal weight 24-29 BMI patients with one anastomosis gastric bypass. *Nutr. Hosp.* **27**, 623–631 (2012).
46. Martínez-Moreno, J. M. & Garciacaballero, M. Influences of the diabetes surgery on pancreatic B-cells mass. *Nutr. Hosp.* **28**, 88 – 94 (2013).
47. Drucker, D. J. The role of gut hormones in glucose homeostasis. *J. Clin. Invest.* **117**, 24 – 32 (2007).
48. Patrìti, A., Facchiano, E., Sanna, A., Gullà, N. & Donini, A. The enteroinsular axis and the recovery from type 2 diabetes after bariatric surgery. *Obes. Surg.* **14**, 840–8 (2004).
49. Gumbs, A. a, Modlin, I. M. & Ballantyne, G. H. Changes in insulin resistance following bariatric surgery: role of caloric restriction and weight loss. *Obes. Surg.* **15**, 462–73 (2005).
50. Laferrère, B. Do we really know why diabetes remits after gastric bypass surgery? *Endocrine* **40**, 162–167 (2011).

51. Rubino, F. *et al.* The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Ann. Surg.* **244**, 741–9 (2006).
52. Chronaiou, A. *et al.* Lower ghrelin levels and exaggerated postprandial peptide-YY, glucagon-like peptide-1, and insulin responses, after gastric fundus resection, in patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass: a randomized clinical trial. *Obes. Surg.* **22**, 1761–70 (2012).
53. Laferrère, B. Effect of gastric bypass surgery on the incretins. *Diabetes Metab.* **35**, 513 – 517 (2009).
54. DiGiorgi, M. *et al.* Re-emergence of diabetes after gastric bypass in patients with mid- to long-term follow-up. *Surg. Obes. Relat. Dis.* **6**, 249–53 (2010).
55. Buchwald, H. *et al.* Bariatric Surgery: a systematic review and meta-analysis. **292**, 1724 – 1738 (2004).
56. Huang, C.-K. *et al.* Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for the treatment of type II diabetes mellitus in Chinese patients with body mass index of 25-35. *Obes. Surg.* **21**, 1344–9 (2011).
57. Sjöström, L. *et al.* Lifestyle, Diabetes, and Cardiovascular Risk Factors 10 Years after Bariatric Surgery. *N. Engl. J. Med.* **351**, 2683–2693 (2004).

ⁱArtigo redigido segundo o antigo Acordo Ortográfico.