

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIRURGIA

Luísa Ortiz Cabrera

**Avaliação da leptina e Hemoglobina Glicada em pacientes obesos e diabéticos submetidos à Cirurgia Bariátrica**

Porto Alegre

2019

LUÍSA ORTIZ CABRERA

**Avaliação da leptina em pacientes obesos e diabéticos submetidos à  
Cirurgia Bariátrica**

Dissertação apresentada à Universidade Federal  
do Rio Grande do Sul – Faculdade de Medicina,  
para obtenção de Título de Mestre em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Manoel Roberto Maciel Trindade  
Coorientador: Prof. Dr. Eduardo Neubarth Trindade

Porto Alegre

2019

À minha família, pela dedicação, apoio e suporte para realização deste trabalho.

*"Propor novos questionamentos e possibilidades remetendo sobre velhos problemas sob um novo ângulo requer imaginação criativa e marca um real avanço na ciência. **Albert Einstein (1879-1955).**"*

## AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor MANOEL ROBERTO MACIEL TRINDADE, professor titular do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, que sempre esteve disponível para a orientação pedagógica, pela dedicação e empenho em sempre me ajudar.

Ao Professor Doutor EDUARDO NEUBARTH TRINDADE, por me proporcionar essa oportunidade, me incentivar do início ao fim de todo o projeto, por estar sempre disponível a me ajudar, mesmo nos momentos mais difíceis ; por compartilhar comigo seus conhecimentos científicos e por sua amizade que levarei por toda a minha vida.

À equipe do Ambulatório de CIRURGIA BARIÁTRICA, funcionários, recepcionistas , enfermeiros , que sempre me ajudarem na coleta de dados durante todo o estudo.

Aos residentes da Cirurgia Geral e Aparelho Digestivo do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelo apoio nas coletas de material dos pacientes cirúrgicos.

Ao LUCIANO GUIMARAES , estatístico do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelo auxílio na análise de dados estatísticos.

A todos aqueles que, de alguma forma, colaboraram e/ou contribuíram para a realização deste trabalho e que aqui não foram nomeados.

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A leptina é um hormônio peptídico, que apresenta uma estrutura terciária semelhante a alguns membros da família das citocinas. É produzida pelos adipócitos e sua concentração varia de acordo com a quantidade de tecido adiposo, na obesidade, os níveis de leptina estão aumentados; em proporção à gordura corporal, levando a aumento da resistência insulínica e inflamação sistêmica de baixo grau. A perda de peso melhora a sensibilidade à insulina, reduzindo os níveis circulantes de leptina, IL - 8 e IL - 6. A cirurgia bariátrica, incluindo, Gastroplastia com derivação em Y de Roux (RYGB), restaura a função hepática e a sensibilidade periférica à insulina; muitas vezes provoca remissão do Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), na maioria dos casos, antes de qualquer perda de peso importante. Existe um aumento acentuado na sensibilidade hepática à insulina dentro de uma semana de pós-operatório, enquanto a sensibilidade à insulina periférica só é melhorada meses após a cirurgia, após a perda de peso. Vários estudos têm mostrado, que a cirurgia bariátrica diminui a leptina plasmática em jejum.

**OBJETIVO:** Avaliar relação da leptina com a hemoglobina glicada (HbA1c) em pacientes obesos e diabéticos tipo 2 (DM2) submetidos à RYGB.

**MÉTODOS:** Realizado um Estudo Coorte Prospectivo, onde foram avaliados 40 pacientes obesos que realizaram RYGB, com diagnóstico prévio de DM2, atendidos no Ambulatório de Cirurgia Bariátrica, do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), em Porto Alegre/RS, no período de 2016 a 2018. A leptina foi dosada nos pacientes do estudo, antes, um mês e três meses após a cirurgia bariátrica: após jejum de 8 a 12h, pelo método ELISA, utilizando os valores de referência para sexo feminino de 2 a 17 ng/ml e masculino de 1 a 11 ng/ml e HbA1c utilizando o método HPLC – Cromatografia de Alta Performance, com valor de referência 4 a 6%.

**RESULTADOS:** Foram analisadas as duas variáveis (leptina e HbA1c), a média da leptina basal foi de 30,8; IC95%: [25,4; 36,2]), 1 mês: 24,63; IC95%: [19,59; 29,68] e no 3º mês com média: 13,8; IC 95%: [9,3; 18,3]). A HbA1c apresentou diminuição de

seus valores ao longo dos meses, demonstrando uma média basal foi de : 6,7; IC95%: [6,1; 7,3], média de 2 meses de 6,0; IC95%: [5,7; 6,4] e média 3 meses: 5,4; IC95%: [5,1; 5,8]). As duas variáveis estudadas, Leptina e HbA1c, apresentaram correlação estatisticamente positivas, quando comparadas as médias em relação aos três tempos ( $p < 0,001$ ).

**CONCLUSÃO:** No presente estudo, houve diminuição do hormônio leptina da HbA1c, após gastroplastia com RYGB.

Palavras - chave : obesidade, leptina, cirurgia-bariátrica

## SUMÁRIO

1. Introdução .....	10
2. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) ...	11
3. Fundamentação Teórica .....	13
3.1 Obesidade.....	13
3.2 Leptina.....	14
3.3 Hemoglobina Glicada .....	15
3.4 Obesidade e Diabetes .....	16
3.5 Gastroplastia em Y Roux .....	17
4. Objetivo .....	18
4.1 Objetivo Geral .....	18
4.2 Objetivo Específico .....	18
5. Métodos .....	19
5.1 Delineamento .....	19
5.2 Dosagem de leptina e Hemoglobina Glicada .....	19
5.3 Aspectos Éticos .....	20
5.4 Cálculo Amostral .....	21
5.5 Organograma .....	22
6. Grupo de estudos.....	23
6.1 Critérios de Inclusão .....	23



6.2 Critérios de Exclusão .....	23
7. Procedimentos .....	24
8. Estatística .....	25
9. Resultados .....	26
10. Discussão .....	27
11. Conclusão .....	31
12. Gráfico e Tabelas .....	32
13. Bibliografia .....	33

## INTRODUÇÃO

A leptina é um hormônio peptídico com um peso molecular de 16 kDa, que apresenta uma estrutura terciária semelhante a alguns membros da família das citocinas. É produzida principalmente pelos adipócitos ou células gordurosas, sendo que sua concentração varia de acordo com a quantidade de tecido adiposo. Na obesidade, os níveis de leptina estão aumentados.

Os efeitos da leptina sobre o apetite e o gasto energético sugerem que exista um defeito na atividade deste hormônio em pacientes com obesidade. Passou-se a considerar que na obesidade ocorra um estado de resistência aos efeitos de leptina, pois um acúmulo excessivo de leptina em curto prazo leva a uma diminuição nos receptores centrais e a um reajuste do efeito inibidor sobre o apetite (2,3).

Desta maneira, uma concentração supranormal de leptina, seria necessária para o mesmo efeito inibitório sobre o apetite. Outra possibilidade é a de que haja uma insuficiência do sistema de transporte da leptina para o interior do cérebro, pois pacientes obesos têm uma diminuição das concentrações líquóricas de leptina quando comparadas com as concentrações plasmáticas do hormônio (3).

Assim, o presente estudo visa avaliação as concentrações plasmáticas de leptina em pacientes obesos, portadores de DM2, submetidos à cirurgia bariátrica, atendidos no ambulatório de Cirurgia Bariátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: Avaliação da leptina em pacientes obesos e diabéticos submetidos à Gastroplastia com Derivação em Y Roux

Nº do CAAE \_\_\_\_\_

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa cujo objetivo é avaliar os níveis de leptina (proteína produzida pelas células de gordura) antes e após a cirurgia Bariátrica em pacientes com Diabetes tipo 2. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Ambulatório de Cirurgia Bariátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você aceitar participar da pesquisa, os procedimentos envolvidos em sua participação são os seguintes: será consultado o prontuário eletrônico para coletar informações sobre valor hemoglobina glicada e serão realizadas coletas de sangue (4 ml, que equivale a uma colher de chá), em jejum de 8 a 12 h, para avaliar a quantidade de leptina em três momentos: antes, 1 mês e 3 meses após a cirurgia. Essas coletas serão agendadas durante suas visitas no ambulatório de Cirurgia Bariátrica e serão realizadas no Centro de Pesquisa Clínica do HCPA. Após realização dessas análises a sua amostra de sangue será descartada.

Os possíveis riscos ou desconfortos decorrentes da participação na pesquisa são relacionados com punção para coleta de sangue, possível hematoma (mancha roxa) no local da punção.

Os possíveis benefícios decorrentes da participação são indiretos aos participantes, porém, contribuirá para o aumento do conhecimento sobre o assunto estudado, e, se aplicável, poderá beneficiar futuros pacientes.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Manoel Roberto Maciel Trindade ou Luísa Ortiz Cabrera pelo telefone (51) 33598232 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

\_\_\_\_\_  
Nome do participante da pesquisa

\_\_\_\_\_  
Assinatura

\_\_\_\_\_  
Nome do pesquisador que aplicou o Termo

\_\_\_\_\_  
Assinatura

Local e Data: \_\_\_\_\_

### **3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA**

#### **3.1 OBESIDADE**

A obesidade aumenta em proporções mundiais, está relacionada à causa de diversas doenças, e estima-se que mais de 400 milhões de pacientes no mundo apresentam sobrepeso, 127 milhões apresentam obesidade e mais de 9 milhões excedem os 40 kg/m<sup>2</sup> de índice de massa corporal.

Diagnosticada e classificada através da medida antropométrica IMC (calculado através da divisão do peso em kg pela altura em metros elevada ao quadrado, kg/m<sup>2</sup>), esse é o cálculo mais usado para avaliação da adiposidade corporal. Na população brasileira (8). Convenciona-se chamar de sobrepeso o IMC de 25 a 29,9 kg/m<sup>2</sup> e obesidade, quando o IMC apresentar-se maior ou igual a 30 kg/m<sup>2</sup>, sendo classificada em obesidade grau 1, os pacientes com IMC entre 30 - 34,9 (leve), obesidade grau 2, IMC entre 35 - 39,9 (moderada) e obesidade grau 3 IMC acima de 40 (grave).

O tratamento da obesidade exige uma equipe multidisciplinar, visando mudanças alimentares, atividade física, tratamento medicamentoso precoce, acompanhamento psicológico e comportamental e, se quando não apresentar resposta ao tratamento clínico e comportamental, indica-se o tratamento cirúrgico .

As modalidades cirúrgicas, de melhor resultado em longo prazo são a gastroplastia com derivação em Y de Roux e a derivação biliodigestiva (Switch Duodenal), que se mostraram as técnicas mais promissoras na redução de peso desses pacientes.

### 3.2 LEPTINA

As concentrações de leptina são influenciadas pela adiposidade, fatores hormonais e nutricionais. Em pacientes obesos, os níveis de leptina são aumentados, em proporção à gordura corporal, levando a aumento da resistência insulínica e inflamação sistêmica de baixo grau. A resistência à leptina pode, provavelmente, auxiliar na manutenção do fluxo de ácidos graxos livres e excessiva acumulação intracelular, que conduz a resistência à insulina e também contribui para a disfunção das células beta (2).

A leptina é uma proteína composta por 167 aminoácidos e possui uma estrutura, semelhante às citocinas, que consiste em um complexo de quatro hélices. Seu gene está localizado no cromossomo 7 alfa31.3. Após a sua produção, a leptina é secretada na corrente sanguínea, ligando-se a proteínas, sendo que a porcentagem de ligação é maior em indivíduos magros (aproximadamente 45%) do que em obesos (aproximadamente 20%), sendo transportada até o cérebro, onde estimula ou inibe a liberação de vários neurotransmissores. A leptina plasmática cruza a barreira hemato-encefálica, através de um transporte ativo, e age sobre os receptores nas regiões lateral e medial do hipotálamo, para diminuir o apetite e aumentar o gasto energético por meio da estimulação simpática. A entrada da leptina no cérebro acontece por um mecanismo de transporte saturável, através da membrana hemato-encefálica ou via líquido cefálico-raquidiano. Esta idéia é sustentada pela presença de grande número de receptores de leptina Ob-R nos microvasos cerebrais, os quais, embora não sejam capazes de expressar o gene da leptina, são capazes de ligar e internalizar este hormônio (1).

### **3.3 HEMOGLOBINA GLICADA**

Consiste em um tipo de hemoglobina que é formada a partir de reações não enzimáticas entre a hemoglobina e a glicose. Quanto maior a exposição da hemoglobina a concentrações elevadas de glicose no sangue, maior é a formação dessa hemoglobina glicada.

O tempo médio de vida de um glóbulo vermelho é de cerca 120 dias. Durante este período, a hemoglobina presente dentro dos glóbulos vermelhos fica exposta a certos elementos como a glicose plasmática. Desta forma e dependendo da concentração de glicose plasmática, a glicose vai reagir com a hemoglobina de forma espontânea e não enzimática, formando-se assim a HbA1c. Esta reação é irreversível e permite identificar a concentração média de glicose no sangue, durante períodos longos de tempo, ignorando alterações de concentração episódicas. Isto é útil no diagnóstico de diabetes, mesmo que o doente se abstenha de consumir produtos com glicose dias antes da consulta, de forma a esconder a sua situação ou a incorrecta ingestão de alimentos, tendo em conta a sua condição (15,16).

Por essa razão , o presente estudo optou em dosar a HbA1c, no intervalo de três meses, para melhor precisão nos resultados.

### **3.4 OBESIDADE E DIABETES**

Sabe-se que a obesidade é um fator de risco independente para o desenvolvimento do diabetes . Indivíduos com sobrepeso ou obesidade têm um aumento significativo do risco de desenvolverem diabetes, cerca de 3 vezes superior ao da população com peso considerado normal. Nos indivíduos portadores de DM2, uma redução de 11% no peso corporal foi associada a uma diminuição de 28% do risco de morte causada por diabetes (1,7).

O diabetes mellitus é a doença metabólica mais comum dos países ocidentais. Existe uma forte associação entre obesidade e DM2, sendo que 80% dos pacientes com DM2 apresentam algum grau de obesidade. O diabetes é uma das principais causas de mortalidade e incapacidade precoce (17).

A resistência à insulina e a obesidade abdominal estão associadas com baixa concentração da forma solúvel do receptor de leptina e com baixa relação da leptina ligada e leptina livre.



### **3.5 GASTROPLASTIA EM Y ROUX**

A obesidade é uma condição clínica crônica, de etiologia multifatorial cujo fracasso no tratamento clínico, levam a necessidade da intervenção cirúrgica. Dentre as técnicas, a derivação gástrica em Y de Roux, consiste em uma técnica mista, atualmente mais indicada nos pacientes com diagnóstico de DM2. Apresenta, destaque devido a sua elevada eficiência e baixa morbimortalidade.

O método consiste na redução da capacidade gástrica. O estômago remanescente, assim como o duodeno e os primeiros segmentos do jejuno, ficam permanentemente excluídos do trânsito alimentar. O pequeno reservatório gástrico é então anastomosado a uma alça jejunal isolada, em Y (daí a origem do nome, sendo Roux o cirurgião criador da técnica), seu esvaziamento limitado por um anel de silicone, colocado distal à transição esofagogástrica e proximal à anastomose gastrojejunal, reduzindo o diâmetro da luz gástrica (27).

Nota-se a diminuição, no pós-operatório, dos níveis de grelina (único hormônio orexígeno conhecido, e adipogênico) e uma sinalização precoce do GLP-1, hormônio capaz de reduzir a velocidade de esvaziamento gástrico, aumentar a secreção de insulina, promovendo saciedade central, e do PYY (polipeptídio Y), diminuindo a motilidade intestinal e aumentando a saciedade.

Como efeitos principais, tem-se, a estimulação precoce do centro da saciedade e a melhora da síndrome metabólica. A eficácia da técnica é de 75% de diminuição do excesso do peso inicial. Suas complicações mais comuns são fístulas, estenoses, úlceras anastomóticas, hérnias internas e embolia pulmonar, que também estão presente nas técnicas predominantemente mal absorptivas (18, 19, 20, 23).

## **4. Objetivo**

### 4.1 Geral

Avaliar relação da leptina em pacientes obesos e diabéticos submetidos a RGYR.

### 4.2 Específico

Analisar e comparar os níveis de leptina e hemoglobina glicada antes e após a cirurgia bariátrica .

## **5. Método**

### **5.1 Delineamento**

Trata-se de um Estudo Coorte Prospectivo, projetado para avaliar 40 pacientes (poder 80%, 5% significância), obesos que irão se submeter à RYGB, com diagnóstico prévio de DM2, onde será dosada a leptina antes da cirurgia, um mês e três meses após o procedimento.

Os pacientes selecionados ao estudo são oriundos do ambulatório de Cirurgia Bariátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre / RS.

### **5.2 Dosagem de Leptina e Hemoglobina Glicosilada**

A leptina será dosada nos pacientes do estudo, após jejum de 8 a 12h, pelo método ELISA, utilizando os valores de referência para sexo feminino, IMC 14 -18: 0,5 – 0,7 ng/ml, 19 – 24: 0,5 – 0,9 ng/ml, 25 – 29: 4,1–14,5 ng/ml, 30 – 56: 5,5 – 40,4 ng/ml e sexo masculino, IMC 18 – 24: 0,5 – 3,2 ng/ml, 25 – 29: 0,5 – 14,6 ng/ml, 30 – 56: 2,5 – 42,1 ng/ml. A HbA1c será dosada nos pacientes, utilizando o método HPLC – Cromatografia de Alta Performance, com valor de referência 4 a 6%.

### **5.3 Aspectos éticos**

O protocolo foi aprovado pelo Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e pela Comissão de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

#### **5.4 Cálculo Amostral**

Calculo realizado no Software Winpepi versão 11.44, admitindo-se uma diferença de 0,5 do valor de referência na HbA1c, começando com um valor de 7 (DP 0,9), segundo artigo (6) com um poder de 90% e um nível de significância de 5%, o cálculo amostral foi de 35; admitindo –se 10% a mais, premeditando perdas.

## **5.5 ORGANOGRAMA**

**POPULAÇÃO —> OBESOS E DIABÉTICOS**

**PRÉ - OPERATÓRIO —> LEPTINA E HBA1C**

**1 MÊS APÓS CIRURGIA —> LEPTINA**

**3 MESES APÓS CIRURGIA —> LEPTINA E HBA1C**

## 6. GRUPO DO ESTUDO

O estudo foi composto por 40 pacientes, com diagnóstico de diabetes , que realizaram cirurgia de gastroplastia com derivação em Y de Roux, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no período de março de 2016 a dezembro de 2018.

### 6.1 Critérios de inclusão

- 1) Pacientes atendidos no ambulatório de Cirurgia Bariátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre que concordam com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE);
- 2) Pacientes com diagnóstico de Obesidade Mórbida e com indicação de cirurgia bariátrica (IMC>40 ou IMC>35 com comorbidades) e diagnóstico de diabetes;
- 3) Pacientes maiores de 18 anos e menores de 60anos.

### 6.2 Critérios de exclusão

- 1) Pacientes sem diagnóstico de diabetes;
- 4) Pacientes que não preenchem a indicação para realização de cirurgia bariátrica ;

## **7. PROCEDIMENTOS**

Os pacientes foram atendidos durante a rotina no ambulatório, sendo informados quanto ao protocolo de pesquisa. Ao concordarem em participar, foram colhidos os dados referentes aos critérios de inclusão e exclusão.

As amostras de sangue eram coletadas nos dias de suas cirurgias, 1 mês após a cirurgia e 3 meses após . As amostras eram encaminhadas para laboratório de análises de referência. A pesquisadora acompanhava todas as coletas e essa enviava para os locais de análise.



## 8. Estatística

A organização dos dados será realizada por **REDCAP** e para análise de dados será utilizada SPSS – Versão 18. Primeiramente, será utilizada média e desvio padrão ou Análise Descritiva, utilizando-se mediana e percentis para variáveis quantitativas e frequências para variáveis qualitativas. Será utilizado, quando necessário, gráficos e boxplot.

## 9. Resultados

As duas variáveis estudadas, Leptina e HbA1c, foram significativas, quando comparadas as médias em relação aos três tempos ( $p < 0,001$ ) (gráfico 1).

As médias da leptina nos três meses diferem entre si, sempre diminuindo-as. A média no momento da realização do procedimento foi de 30,8 ng/ml; IC 95%: [25,4; 36,2]. Assim como, a média do primeiro após o procedimento de 17,9 ng/ml; IC 95%: [14,0; 21,8] e a média do 3º mês de 13,4 ng/ml; IC 95%: [9,4; 17,3]) (tabela 1).

Observou-se, também, com a variável HbA1c, as três medições diferem entre si, reduzindo as médias. Assim obtivemos uma média de hemoglobina glicada no momento do procedimento de 6,6%; IC 95%: [6,1; 7,0]. Sendo a média 6,0% , no primeiro mês após procedimento; IC 95%: [5,7; 6,4] e média de 5,5% nos três meses posteriores; IC 95%: [5,3; 5,7]) (tabela 2).

## 10. Discussão

O presente estudo, objetivou desenvolver a análise da leptina e HbA1C, antes e após a realização da cirurgia bariátrica em pacientes diabéticos, analisando a melhora do controle glicêmico após esse procedimento cirúrgico.

A obesidade é um fator de risco independente para o desenvolvimento de diversas doenças associadas, como DM2. Destaca-se pelo grave problema de saúde pública mundial, acometendo países desenvolvidos e em desenvolvimento. Pessoas com  $IMC > 30\text{Kg/m}^2$  representam 7% da população global. Segundo pesquisa organizada pela Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica, 51% dos brasileiros estão acima do peso ideal.(25).

Os estudos atuais sobre a obesidade, vem mostrando papel funcional do tecido adiposo, como um órgão endócrino ativo. Muitos outros peptídeos inflamatórios têm sido associados à adiposidade, que finalmente caracterizou a obesidade como um estado de inflamação sistêmica de baixo grau, que explica o mecanismo fisiológico da obesidade às suas comorbidades (7, 15, 16, 24).

O tratamento cirúrgico da obesidade tem sido documentado, como o mais efetivo para a obesidade grave, tanto para a perda do excesso de peso, quanto para manutenção em longo prazo. Ocorre melhora das comorbidades, dentre estas, o DM2, demonstrando uma resolução clínica do DM2 em 48%, dos pacientes submetidos à banda gástrica ajustável, 84% após gastroplastia vertical com derivação em Y-de-Roux e 98% após derivação biliopancreática. As mudanças iniciaram logo após a cirurgia, sendo mais evidentes no terceiro mês de pós-operatório. Por esse motivo, em nosso estudo, foi realizada a análise da relação da HbA1C antes e três meses após a RYGR. O presente estudo demonstrou, melhora significativa nos níveis de HbA1C ao longo dos 3 meses estudados, com uma média de HbA1C em torno de 5,4%, com  $p < 0,001$ .

Esse procedimento cirúrgico, pode ser realizado por laparotomia ou via videolaparoscópica, com a derivação gástrica e reconstituição do trânsito intestinal em Y-de-Roux, sendo essa última técnica a mais indicada, pois apresenta menor risco de complicações no pós-operatório. Trata-se de uma técnica cirúrgica classificada como mista, disabsortiva, pois reduz o volume do estômago e restringe a absorção de nutrientes pelo intestino (26).

Nesse estudo, os pacientes foram submetidos a laparotomia, que é técnica liberada aos pacientes atendidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS), no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

A RGYD é a técnica cirúrgica, hoje mais indicada para pacientes com diagnóstico de diabetes, pois ocorre uma alteração do trânsito intestinal, com melhora na ação e liberação das incretinas (8). A melhora significativa no controle glicêmico, encontrado após a cirurgia bariátrica em pacientes com diabetes, geralmente antecede uma grande perda de peso. A remissão ocorre em pouco tempo, sugerindo que há outros efeitos, como a liberação de GLP-1 (glucagon-like-peptide-1), GIP (Glucose-dependent insulinotropic polypeptide) e PYY (peptide YY), que são hormônios produzidos no íleo mediante estímulo gerado pelo alimento nesta região, atuando diretamente no pâncreas, estimulando a secreção de insulina. Além disso, a grelina, hormônio orexígeno produzido no fundo gástrico, tem a capacidade de reduzir a produção pancreática de insulina, sugerindo assim, o efeito positivo das incretinas, na melhora do controle glicêmico (27).

Os principais mecanismos para a remissão do DM2 após RGYD são a restrição da ingestão calórica, redução da grelina, que estimula a redução do apetite e má absorção intestinal. A perda ponderal, com redução da gordura visceral, diminui a resistência insulínica, aumenta a taxa metabólica, e, principalmente, a modulação de hormônios gastrintestinais, as incretinas. As incretinas são peptídeos intestinais que estimulam a secreção de insulina após a ingestão de alimentos. As principais incretinas são o GIP (gastric inhibitory peptide) e o GLP-1 (glucagon-like peptide-1). O GIP é secretado pelas células K, localizadas principalmente no duodeno e jejuno proximal, enquanto o

GLP-1 é secretado pelas células L, encontradas principalmente no íleo. Essas são rapidamente secretadas durante uma refeição, apresentam uma meia vida curta (3-7 min.), sendo rapidamente inativadas pela DPP-IV (dipeptidyl peptidase-IV). Certamente, a participação de outros hormônios, como a grelina, o PYY (peptide YY) e a leptina tem papel importante na homeostase da glicose. Os resultados deste estudo, corroboram com outros anteriores, na medida que associam a RGYR com a modulação hormonal, de modo a proporcionar uma melhora do controle glicêmico e nos níveis do hormônio leptina, ao longo dos três meses analisados, demonstrando uma correlação estaticamente significativa.

A leptina é um hormônio derivado de adipócitos. Na deposição de gordura, o nível de leptina plasmática aumenta, estimula os receptores de leptina hipotalâmica, causando uma diminuição dos níveis de neuropeptídeo Y no núcleo ventromedial. Ocorre redução do apetite e aumento simultâneo da taxa metabólica. O aumento fisiológico da leptina plasmática, tem demonstrado inibir significativamente a secreção de insulina estimulada pela glicose e contribuir para a melhora da resistência à insulina.

A concentração plasmática de leptina geralmente reflete a quantidade total de gordura presente no organismo, níveis mais baixos de leptina no plasma, têm sido relatados entre pacientes com perda de peso. Diversos estudos mostram uma redução significativa dos níveis de leptina precocemente após o bypass gástrico, quando o IMC ainda está na faixa de obesidade grave. Esses estudos, documentaram níveis mais baixos de leptina em pacientes submetidos a bypass gástrico, apesar do IMC estável em relação a um grupo controle de pacientes obesos mórbidos pareados por IMC, mas não submetidos a cirurgia. Esses dados sugerem que os níveis de leptina, podem ser regulados por mecanismos influenciados pelo bypass gástrico e não refletem apenas o conteúdo de gordura corporal (11,12,13,14).

A normalização dos níveis de leptina, reflete uma melhora da sensibilidade à insulina, induzida cirurgicamente. Desse modo, desempenha um papel, direta ou indiretamente, na indução da perda de peso e controle do diabetes após RGYR (9). A diminuição nas concentrações de leptina um ano após a cirurgia, foi associada com melhora do IMC e da resistência insulínica (10).

Está bem estabelecido que o RYGB é eficaz na melhoria da resistência à insulina e na melhoria da diabetes tipo 2. Os efeitos metabólicos benéficos do RYGB foram inicialmente atribuídos à substancial redução de peso obtida com a cirurgia; entretanto, investigações subseqüentes revelaram uma melhora na sensibilidade à insulina em 6 dias após a RYGB, sem perda de peso apreciável. Demonstrando uma melhora de 25% na sensibilidade à insulina dentro de uma semana após o BGYR. Alterações na leptina após a RYGB, têm sido atribuídas à perda de massa gorda e são responsáveis pela melhora da resistência à insulina em longo prazo.

No presente estudo, as médias da leptina e HbA1C diminuíram significativamente ao longo dos 3 meses analisados, mostrando uma correlação significativa, com  $p < 0,001$ , vindo de acordo com as evidências científicas já estudadas até o momento.

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

Com isso, deve-se sempre considerar que a cirurgia bariátrica pode acarretar efeitos adversos por toda a vida do paciente, como deficiências nutricionais e osteoporose, que podem aparecer e se agravar após anos de seguimento. Sendo assim, é fundamental a indicação de equipes multidisciplinares para a assistência aos candidatos à cirurgia. O controle clínico, endocrinológico, nutricional, fisioterápico, psicológico e a atividade física regular e orientada devem fazer parte do seguimento dos pacientes, melhorando, assim, os resultados cirúrgicos.

Em suma, o diabetes é uma doença crônica, expressões como cura, remissão e melhora da doença, devem ser utilizadas com toda prudência.

## **11. Conclusão**

No presente estudo , houve diminuição do hormônio leptina da HbA1c, após gastroplastia com RYGB.

## 12. Tabela e Gráficos

		Média	IC 95%	p
Leptina	Basal	27,35	[21,61;33,09]	<0,001
	1 mês	17,89	[13,97;21,80]	<0,001
	3 meses	13,39	[9,34;17,34]	<0,001

Tabela 1

		Média	IC 95%	p
HbA1c	Basal	6,58	[6,14;7,03]	<0,001
	1 mês	6,03	[5,71;6,35]	<0,001
	3 meses	5,51	[5,34;5,68]	<0,001

Tabela 2

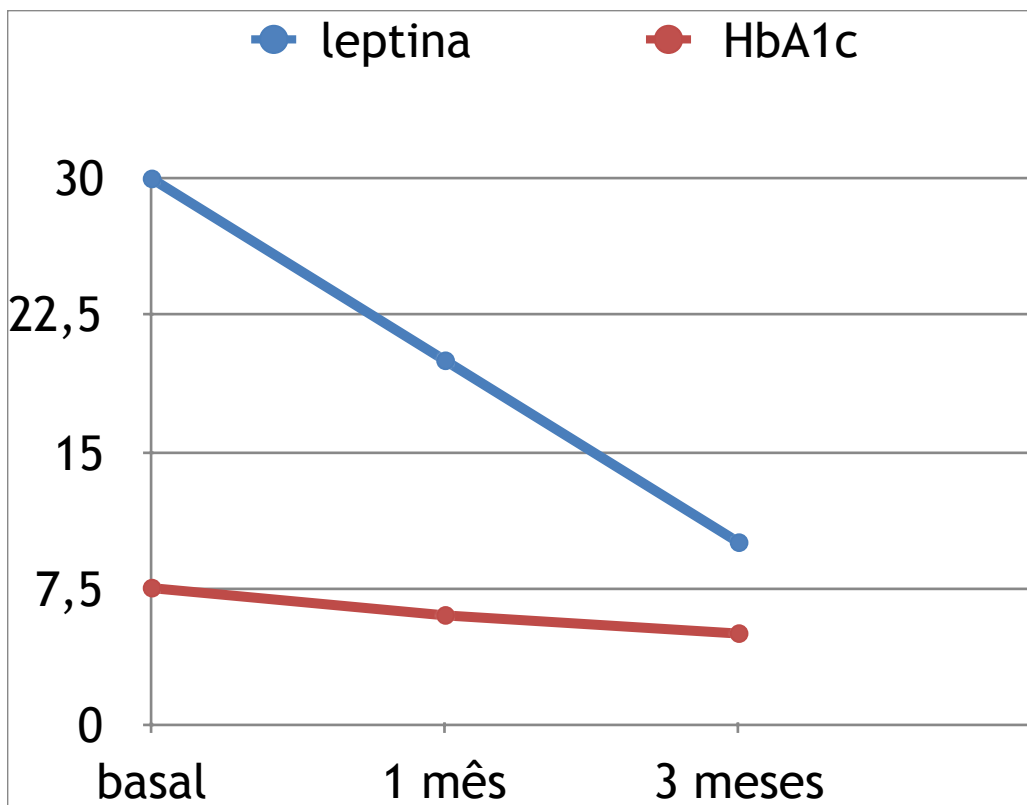


Gráfico 1



### 13. Referências Bibliográficas

1. BRANDS et al., 2000; CISTERNAS, 2002; LOPES et al., 2004; PARACCHINI; PEDOTTI; TAIOLI, 2005;
2. Saeid Ghavamzadeh et al, The Effect of Vitamin D Supplementation on Adiposity, Blood Glycated Hemoglobin, Serum Leptin and Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  in Type2 DiabeticPatients, 2014 Sep;5(9):1091-8;
3. AB Negrão, J Licinio Leptina: o diálogo entre adipócitos e neurônios Arq Bras Endocrinol Metab vol.44 no.3 São Paulo June 2000;
4. Kirsten Katrine Lindegaard et AL, Effect of Roux-en-Y gastric bypass on fasting and postprandial inflammation-related parameters in obese subjects with normal glucose tolerance and in obese subjects with type 2 diabetes, *Diabetology and Metabolic Syndrome* 2015; 7-12;
5. Marek Buzga et al, Effect of the Intra-gastric Ballon MedSil on Weight Loss, Fat Tissue, Lipid Metabolism, and Hormones Involved in Energy Balance, *Obes Sug* (2014), 909-915;
6. Effects of Roux-en-Y gastric bypass on fasting and postprandial inflammation-related parameters in obese subjects with normal glucose tolerance and in obese subjects with type 2 diabetes Kirsten Katrine Lindegaard<sup>1</sup>, Nils Bruun Jorgensen, Rasmus Just<sup>1</sup> , Peter MH Heegaard and Sten Madsbad, Lindegaard et al. *Diabetology & Metabolic Syndrome* (2015) 7:12 DOI 10.1186/s13098-015-0012-9;
7. Obesity and inflammation: the effects of weight loss. Forsythe LK<sup>1</sup>, Wallace JM, Livingstone MB;
8. Diretrizes Brasileiras de Obesidade 2016, ABESO;
9. The Early Effect of the Roux-en-Y Gastric Bypass on Hormones Involved in Body Weight Regulation and Glucose Metabolism , Francesco Rubino, MD, Michel Gagner, MD, FACS, Paolo Gentileschi, MD, Subhash Kini, MD, Shoji Fukuyama, MD, John Feng, MD, and Ed Diamond, MD, *Annals of Surgery* • Volume 240, Number 2, August 2004;

10. Changes in Gastrointestinal Hormones and Leptin After Roux- en-Y Gastric Bypass Surgery Lauren M. Beckman, MS, RD, Tiffany R. Beckman, MD, MPH, Shalamar D. Sibley, MD, MPH, William Thomas, PhD, Sayeed Ikramuddin, MD, Todd A. Kellogg, MD, Mohammad A. Ghatei, PhD, Stephen R. Bloom, MD, PhD, Carel W. le Roux, MD, PhD, and Carrie P. Earthman, PhD, RD, *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2011 March ; 35(2): 169–180. doi:10.1177/0148607110381403.
11. Prospective Study of Gut Hormone and Metabolic Changes After Adjustable Gastric Banding and Roux-en-Y Gastric Bypass, [Judith Korner](#),<sup>1</sup> [William Inabnet](#), [Gerardo Febres](#), [Irene M. Conwell](#), [Donald J. McMahon](#), [Rocio Salas](#), [Carmen Taveras](#), [Beth Schrope](#) and [Marc Bessler](#);
12. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting, Rexford S. Ahima, Daniel Prabakaran, Christos Mantzoros, Daqing Qu, Bradford Lowell, Eleftheria Maratos-Flier & Jeffrey S. Flier;
13. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis, [Buchwald H1](#), [Estok R](#), [Fahrbach K](#), [Banel D](#), [Jensen MD](#), [Pories WJ](#), [Bantle JP](#), [Sledge I](#).
14. Obesity and inflammation: the effects of weight loss. [Forsythe LK1](#), [Wallace JM](#), [Livingstone MB](#).
15. Update on glycated hemoglobin for assessment of glycemic control and the diagnosis of diabetes: clinical and laboratory aspects Augusto Pimazoni Netto, Adagmar Andriolo, Fadlo Fraige Filho, Marcos Tambascia, Marília de Brito Gomes, Murilo Melo, Nairo Massakazu Sumita, Ruy Lyra, Saulo Cavalcanti, 20/02/09;
16. K. Eeg-Olofsson, B. Eliasson, B. Zethelius, A.-M. Svensson, S. Gudbjörnsdottir, J. Cederholm. Glycaemic treatment responders in real life have lower risk of cardiovascular disease and total mortality - an observational study from the Swedish NDR. *Annals of 2012 EASD - Berlin*;
17. Type 2 Diabetes Mellitus remission eighteen months after Roux-en-Y gastric bypass Marcelo GoMes Girundi
18. Lee CM, Cirangle PT, Jossart GH. Vertical gastrectomy for morbid obesity in 216 patients: report of two-year results. *Surg Endosc.* 2007;21(10):1810-6.

19. O'Brien PE. Bariatric surgery: mechanisms, indications and outcomes. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25(8):1358–65.
19. Almeida N, Gomes D, Gonçalves C, et al. O balão intragástrico nas formas graves de obesidade. *GE - J Port Gastreterol.* 2006;13:220-5.
20. Galloro G, De Palma GD, Catanzano C, et al. Preliminary endoscopic technical report of a new silicone intragastric balloon in the treatment of morbid obesity. *Obes Surg.* 1999;9(1):68-71.
21. Genco A, Bruni T, Doldi SB, et al. Bioenterics intragastric balloon: the Italian experience with 2515 patients. *Obes Surg.* 2005;15(8):1161–4.
22. De Waele B, Reynaert H, Urbain D, et al. Intra-gastric balloons for preoperative weight reduction. *Obes Surg.* 2000;10(1):58-60.
23. Scopinaro N, Adami GF, Marinari GM, et al. Biliopancreatic diversion: two decades of experience. In: Deitel M, Cowan SM, et al. *Update: surgery for the morbidly obese patient.* Toronto, Canada: FD- Communications Inc; 2000:227–58.
24. Frühbeck G, Diez-Caballero A, Gil MJ, et al. The decrease in plasma ghrelin concentrations following bariatric surgery depends on the functional integrity of the fundus. *Obes Surg.* 2004;14(5):606–2;
25. Type 2 Diabetes Mellitus remission eighteen months after Roux-en-Y gastric bypass  
Marcelo GoMes Girundi;
26. Influence of Bariatric Surgery in DM2 and other comorbidities: literature review;  
Efficiency Roux-En-Y gastric-bypass in control and or the “cure” of type 2 diabetes mellitus in obese  
Larissa Beatrice Granciero Barbosa, Renata Costa Fortes, Maycon Luiz S. Oliveira, Sérgio L. de Matos Arruda;
27. *Tratado de Obesidade*, Marcio Mancini, 2 edição;

