

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Impacto do Comprimento da Ansa Biliopancreática do Bypass Gástrico na Diabetes Tipo 2

JOANA MAFALDA TEIXEIRA MONTEIRO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM **MEDICINA**

2016

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Artigo de Investigação Médica

Impacto do Comprimento da Ansa Biliopancreática do Bypass Gástrico na Diabetes Tipo 2

Joana Mafalda Teixeira Monteiro

Mestrado Integrado em Medicina do ICBAS/UP e HSA/CHP

Orientadora: Prof. Doutora Mariana Monteiro, ICBAS/UP

Porto, 2016

Agradecimentos

Gostaria de agradecer à Senhora Professora Doutora Mariana Monteiro por me ter possibilitado a oportunidade de desenvolver um trabalho de investigação científica e por todo o apoio prestado ao longo deste percurso.

Gostaria também de agradecer a Dra. Marta Guimarães e Dr. Mário Nora por todo o apoio prestado.

Não poderia deixar também de agradecer ao Mestre Tiago Morais por toda a dedicação, esforço e apoio informático imprescindíveis para a conclusão deste trabalho.

Por fim, um especial e eterno agradecimento aos meus pais por todo o apoio, ânimo, paciência, preocupação e carinho durante este percurso sobretudo nos momentos de maior exaustão, esforço e sacrifício implicados não só neste trabalho, mas também todo o meu percurso académico

Abstract

Background: Bariatric surgery is one the most effective treatments for obesity related diabetes, while Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) is among most frequently performed bariatric procedures. Previous reports suggest that type 2 diabetes (T2D) metabolic control and remission rate could be improved by increasing the RYGB biliopancreatic limb length, although the available data is scarce. The aim of this study was thus to assess the influence of the biliopancreatic limb length in T2D metabolic improvement and remission rate as compared to the classical RYGB procedure.

Methods: A cohort of obese T2D patients (n=104) submitted either to classical (n=41; mean BL length 84 ± 2 cm) or long biliopancreatic limb (n=74; BL = 200 cm) RYGB procedure were prospectively evaluated for weight loss and diabetes status up to 5 years after surgery.

Results: T2D remission rates were significantly higher in the long biliopancreatic limb RYGB group when compared to the classical variant (77.61% and 74.55% vs 56.76% and 50% at 36 and 48 months). In addition, diabetes relapse rate and the anti-diabetic drugs requirements in patients with persistent diabetes were also significantly lower in the long biliopancreatic limb RYGB group. Patients who underwent T2D remission had a significantly shorter preoperative duration of the disease when compared to the ones in whom the disease persisted in the classical RYGB group, a difference that was not found in the long limb RYGB group. Patients undergoing T2D remission after long biliopancreatic limb group were characterized by having a lower HOMA-IR, while those that remitted after the classical procedure presented higher HOMA- β levels, when compared to patients in whom T2D persisted. These differences persisted when comparing nondiabetic patients from both groups.

Conclusion: The long biliopancreatic limb RYGB increases T2D metabolic control and remission rate, while decreasing disease relapse rate when compared to the classic procedure control. The anti-diabetic effects of the long biliopancreatic limb RYGB are associated with a higher decrease in HOMA-IR and seem to be less influenced by the pre-operative duration of the disease.

Keywords: Obesity • Type 2 Diabetes • Gastric Bypass • Biliopancreatic Limb Length • Diabetes Remission • Weight Loss

Resumo

Introdução: A cirurgia bariátrica é considerada o tratamento mais eficaz para a diabetes associada à obesidade, sendo o bypass gástrico em Y de Roux (RYGB) um dos procedimentos mais utilizados. Resultados preliminares sugerem que o aumento do comprimento da ansa biliar poderá aumentar taxa de remissão da diabetes tipo 2 (T2D), apesar da evidência ser ainda escassa. O objetivo principal deste estudo é avaliar o impacto do comprimento da ansa biliopancreática na remissão ou melhoria metabólica da T2D.

Métodos: Um coorte de doentes obesos diabéticos (n=104) submetidos a RYGB clássico (n=30; BL média = 84 ± 2 cm) ou RYGB com ansa biliopancreática longa (n=74; BL média = 200 cm) foram prospectivamente avaliados ao longo de 5 anos após a cirurgia quanto à perda de peso e perfil de glicémico.

Resultados: Os doentes submetidos ao RYGB com ansa biliopancreática longa apresentam taxas de remissão da T2D superiores aos doentes submetidos ao procedimento clássico (77,61% e 74,55% vs 56,76% e 50% aos 36 e 48 meses). A taxa de recidiva da doença e necessidade de terapêutica anti-diabética foi ainda significativamente menor nos doentes submetidos à variante com ansa biliopancreática longa. Os doentes submetidos ao procedimento clássico que obtiveram remissão da T2D apresentavam uma duração de doença pré-operatória significativamente inferior à dos que permaneceram diabéticos, uma diferença que não se verificou após o procedimento com ansa biliopancreática longa. Os doentes que entraram em remissão após o RYGB com ansa biliopancreática longa caracterizaram-se por apresentar um HOMA-IR significativamente inferior enquanto os do grupo clássico se caracterizaram por apresentar um HOMA- β significativamente superior quando comparados com os doentes que permaneceram diabéticos. Estas diferenças prevalecem quando comparados os doentes em remissão dos dois grupos.

Conclusão: O RYGB com ansa biliopancreática longa aumenta a taxa de controle metabólico e remissão da T2D, e diminui a taxa de recidiva da doença quando comparado com o procedimento clássico. Estes efeitos parecem estar relacionados com a melhoria do HOMA-IR e parecem não ser influenciados pela duração pré-operatória da diabetes.

Palavras Chave: Obesidade • Diabetes tipo 2 • Bypass Gástrico • Tamanho da Ansa Biliopancreática • Remissão da diabetes • Perda de Peso

Index

Agradecimentos	II
Abstract	III
Keywords:	III
Resumo	IV
Palavras Chave:	IV
Introduction	2
Methods	4
Statistical Analysis:	5
Results	6
Discussion	14
Supplementary Data	24
Supplementary data 1: Summary in Portuguese Language.....	25
Supplementary Data 2: Submitted Application to the Research Ethics Committee	32

Introduction

The worldwide increase in obesity prevalence has been accompanied by the parallel rise in type 2 diabetes (T2D) (1, 2). It is estimated that in 2015, over 300 million people will be obese (3). Around 23% of patients with morbid obesity have T2D, and, as so, T2D associated to obesity also became a serious public health problem (4).

Bariatric surgery, originally devised as a weight management procedure, with the demonstration of the ability to improve glycemic control (4, 5), reduce cardiovascular events rate and mortality (6, 7), has soon emerged as an effective diabetes treatment. The significant and sustained weight loss obtained after bariatric surgery is an essential mechanism underlying the T2D metabolic improvement in overweight and obese diabetic patients (1, 8, 9). However, glycemic improvement has often been found to precede or extend beyond weight loss, particularly after Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) and biliopancreatic diversion (BD) procedures, which has led to raise the hypothesis that additional mechanisms besides weight loss might be involved in the phenomena (2, 5).

RYGB is one of the most frequently performed bariatric procedures, advocated by some authors to be the *gold standard* surgical treatment for obese patients with metabolic and cardiovascular comorbidities (9, 10). T2D remission rate observed after RYGB could be as high as 80%, which, although lower than the 95% reported for BD (11, 12), has a lower rate of metabolic complications than the experienced after BD (13, 14).

RYGB results from the combination of a restrictive procedure with a moderate degree of malabsorption that derives from reducing the gastric volume and excluding the duodenum and proximal jejunum from the gastro-intestinal transit, thus creating three intestinal limbs: an alimentary limb (AL), a biliopancreatic limb (BL) and a common limb (CL) (13). After the RYGB, most patients experience a significant and sustained weight loss (8, 15), although 5 to 15% will not achieve successful weight loss or significant resolution of obesity related comorbidities (14). Therefore, modifications into the classical RYGB technique have been used empirically based on the patients' body mass index (BMI) with the aim of enhancing efficacy, most of which involved altering the length of the various intestinal limbs (3). These have led to a series of reports using a wide range of procedures with variable AL and BL lengths, which render comparisons difficult to perform, as these are hampered by high variability of procedures for the same BMI range, small patient samples, short term follow-up times and different diabetes remission criteria used (10, 16, 17). In the absence of head-head comparison studies, uncertainty regarding the ideal RYGB limb lengths to achieve optimal metabolic outcomes persists (10, 18). Some previous reports, including

our series, have shown that diabetes remission rate and metabolic improvement over a short follow up time (< 5 years) was found to be higher than expected after the long BL RYGB (3, 19, 20), however long term studies comparing the long BL RYGB with the classical procedure for weight loss and metabolic outcomes focusing on diabetes remission were lacking.

The aim of this study was thus to assess the influence of the long BL RYGB as compared to the classical procedure in long term weight loss and metabolic improvement or remission of T2D.

Methods

Obese patients with a BMI ≥ 35 kg/m² that met the diagnostic criteria for T2D (HbA1c $\geq 6.5\%$ or fasting glucose ≥ 126 mg/dL on two different occasions with) at referral for surgical treatment were retrieved from our prospective database of patients submitted to bariatric surgery in a single public hospital between January of 2009 and December 2011 and enrolled in this study. Patients who became pregnant or died during the study period were excluded from the analysis.

Patients (n=114) were either submitted to the long BL RYGB (n=73) or the classical RYGB (n= 41). The two RYGB surgical procedures were performed laparoscopically and diverged only in the BL length, with a median of 84 ± 2 cm long (minimum 50 cm and maximum 90 cm) for the classical RYGB and of 200 cm for the long limb variant, from herein designated as short limb (SL) and long limb (LL) RYGB. The classical RYGB consisted in creating a 15-30 mL gastric pouch at the expenses of the lesser curvatures of the stomach, dividing it at His angle's right and excluding the gastric fundus. Afterwards the proximal jejunum (alimentary limb) was divided and anastomoses in an antero-colic position, regarding the gastric pouch, creating and 8 to 12 mm diameter calibrated anastomosis. The proximal jejunum was anastomosed to the AL 120 cm distally to the gastrojejunostomy. The long BL RYGB variant of the procedure was empirically developed to be used in patients with T2D and metabolic syndrome. This variant consists in creating a 120 cm length AL and a 200 cm length BL. The choice between of the surgical technique was performed in a non-random way according to the surgeon's preference empirically based on the patients' individual features in a "real world" scenario.

Patients were monitored by the same Obesity Treatment Multidisciplinary Team (MDT) for a minimum of three years after the surgical procedures and by the patients' General Practitioner (GP) thereafter. The percentage of patients lost to follow-up at 6, 12, 24, 36, 48 and 60 months were, respectively, 4.9%, 9.8%, 9.8%, 12.2% and 2.4% for the SL group and 2.7%, 4.1%, 2.7%, 8.2%, 24.7%, 8.2% for the LL group, only with statistical difference at 48 months ($p < 0.01$).

Patients' data was either retrieved from our center prospective database of bariatric patients, collected from the GP registries or by inviting patients for in hospital reassessment of the diabetic status when the previous records were unavailable.

Collected data included height, body weight, HbA1c, fasting plasma glucose and insulin and ongoing diabetes drug therapies. The anthropometric and biochemical parameters were used to calculate the patient's BMI, percentage of excess BMI loss (% EBMIL, calculated as $[(\text{preoperative BMI} - \text{postoperative BMI}) \div (\text{preoperative BMI} - 25)] \times 100$), HOMA-IR

(calculated as $[(\text{insulin} \times \text{fasting glucose}) \div 22.5]$) and HOMA- β (obtained by $[(20 \times \text{Insulin}) \div (\text{Fasting glucose} - 3.5)]$).

T2D was considered to be in remission when HbA1c level was below 6.5% while off any anti-diabetic drugs for at least six months.

Statistical Analysis:

Qualitative variables are expressed as number of cases and percentage (%), and the quantitative variables are expressed as mean and standard error of the mean. The difference between two independent experimental groups was evaluated using the unpaired Student t test for normally distributed variables, and the Mann-Whitney U test for variables that did not meet the normal parameters. To compare 3 or more independent groups with normal distribution we used a simple analysis of variance (one-way ANOVA) with post-hoc Newman Keuls test. Kruskal-Wallis ANOVA with Dunns post hoc was used to compare 3 or more groups when a sample did not meet the criteria of normality. To compare 2 or more nominal variables, we used a chi-square test. To correlate the different groups, a Pearson or Spearman correlation was used as the normality of the samples. A p value <0.05 was considered statistically significant.

All statistical analyses were performed with the aid of the Graphpad Prism software version 7.00 and IBM SPSS Statistics version 24, both for Windows.

Results

Patients enrolled in this study were predominantly female, with a female to male ratio of F:M 90.4:9.6%, as observed in the entire cohort of patient that underwent bariatric surgery, and were either submitted to SL RYGB (n=41) or LL RYGB (n=73).

No significant differences between the two patient's groups regarding age, BMI, blood pressure, fasting lipid profile, HbA1c, diabetes duration, ongoing anti-diabetic therapy, HOMA-IR or HOMA-B were found before surgery (**Table I**).

Table I – Baseline patient's demographic, anthropometric and clinical features.

		Short Limb (n=41)	Long Limb (n=73)
Gender	F	28	66
	M	2	8
Age (years)		48.7 ± 1.6	48.3 ± 1.0
BMI (kg/m²)		41.82 ± 0.72	41.09 ± 0.55
Fasting Glucose (mg/dL)		161 ± 11	147 ± 6
HbA1c (%)		7.86 ± 0.48	7.15 ± 0.18
Anti-diabetic drugs (%)		27 (92.2)	66 (89.2)
	OAD	22 (75.9)	53 (71.6)
	Insulin+OAD	5 (17.2)	12 (16.2)
	Insulin	0	1 (1.4)
Diabetes duration (years)		8.42 ± 1.90	6.42 ± 0,75
Fasting Insulin (uU/mL)		16.7 ± 2.97	16.34 ± 2.15
HOMA IR		7.61 ± 1.65	5.52 ± 0.80
HOMA B		64.64 ± 17.59	104.72 ± 14.44
Systolic BP (mmHg)		144 ± 2	148 ± 2
Diastolic BP (mmHg)		85 ± 2	85 ± 1
Total Cholesterol (mg/dL)		194 ± 10	198 ± 4
Triglycerides (mg/dL)		148 ± 18	153 ± 9
HDL (mg/dL)		45 ± 2	48 ± 1
LDL (mg/dL)		119 ± 8	120 ± 4

Presented results as number, percentage or mean ± SEM. (OAD Oral Anti-diabetic drugs)

A significant difference in T2D remission rate was found between the LL and SL groups at 36 and 48 months of follow-up, favouring the LL group (77.61% and 74.55% vs 56.76% and 50% at 36 and 48 months, respectively, both with $p < 0.05$). This trend still persisted after 60 months, although not statically significant (73.3% vs 55%, $p = 0.055$) (**Figure 1A**). T2D relapse rate was also significantly lower in the LL group than in the SL group at the same three follow-up moments (**Figure 1B**).

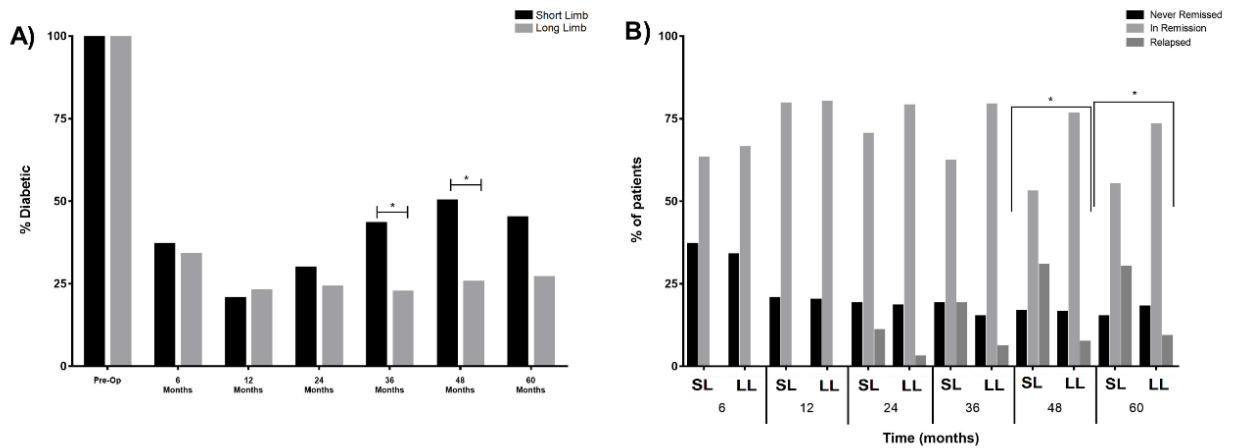


Figure 1: **A** –T2D remission rate (%) in patients submitted to SL or LL RYGB at each follow-up moment; *LL vs SL; **B** – Percentage of patients who remitted, relapsed or never remitted in SL or LL variant group at each follow-up time moment; *LL vs SL

There was also a higher percentage of patients reaching normal HbA1c levels ($< 5.4\%$) and a lower percentage of patients with HbA1c $> 5.4\%$ and $> 6.5\%$ in patients of the LL RYGB group at 36 and 60 months (**Figure 2A**), as well as, a higher percentage of patients discontinuing ongoing therapy or only using oral antidiabetic drugs (OAD) at 36 and 48 months of follow-up (**Figure 2B**), and decreasing the number/dose of anti-diabetic drugs at 48 and 60 months (**Figure 2C**), when compared to the SL RYGB group. The percentage of patients who needed to increase the number and/or dosage of the ongoing anti-diabetic drugs was also lower in the LL RYGB patient group (**Figure 2C**).

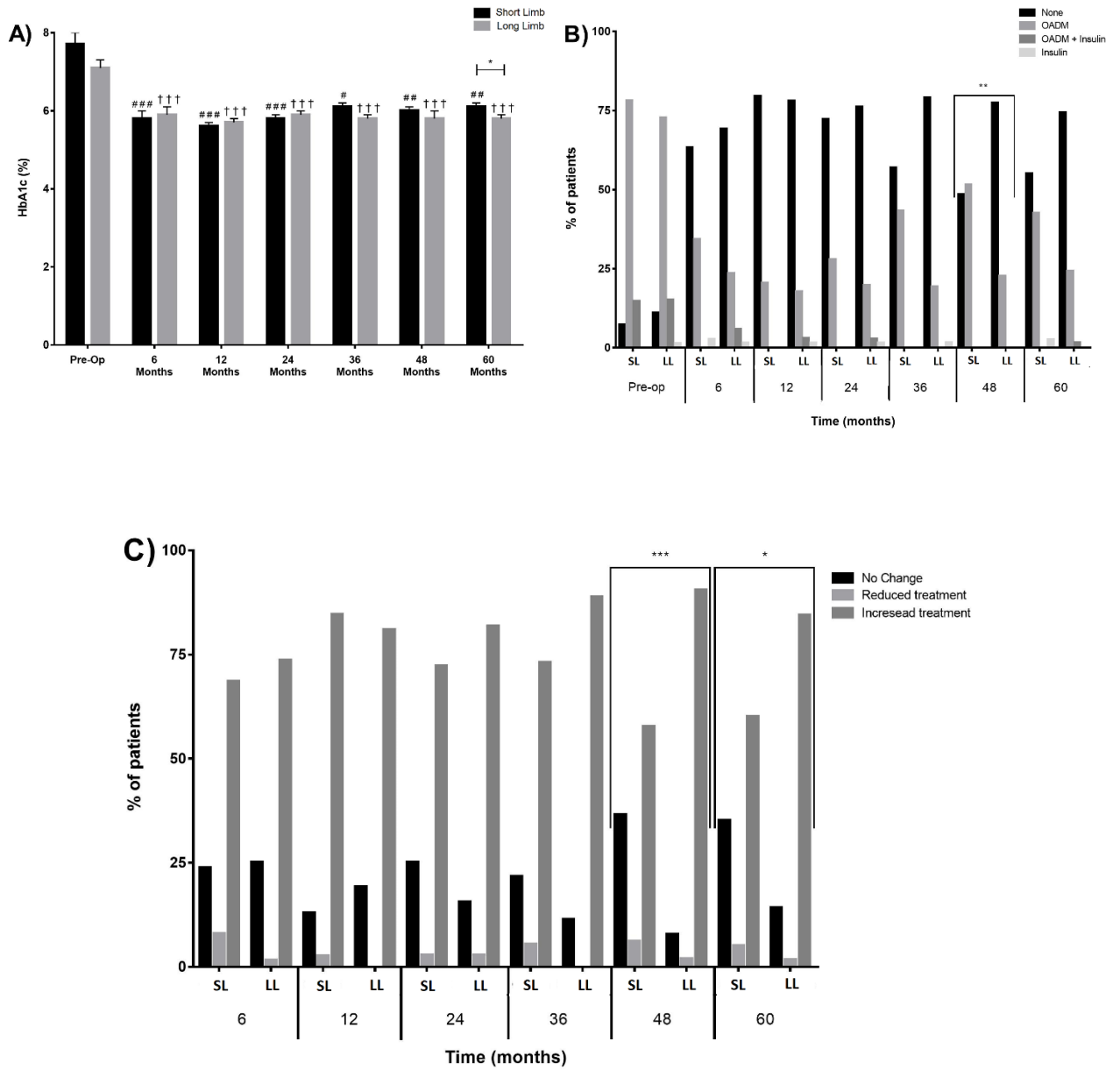


Figure 2: **A** – Differences in mean HbA1c% between SL and LL RYGB variants (SL vs LL) at each follow-up moment; *LL vs SL ; # vs pre-op, SL ; † vs 6 months, LL **B** – Percentage of patients without or with ongoing antidiabetic therapy (OAD alone, OAD with Insulin or Insulin alone) presented by RYGB variant (SL vs LL) at each follow up time; *LL vs SL **C** – Percentage of patients that had no change, reduced or increased the number or dosage of ongoing antidiabetic medications presented by RYGB variant (LL vs SL) comparing to pre-operative period at each follow up; *LL vs SL

The mean %EIBML was higher in LL than the SL group at 12, 24, 36 and 48 months of follow-up, with a mean value of 85.61 ± 2.61 vs 76.63 ± 3.02 , 84.50 ± 2.80 vs. 74.23 ± 3.94 , 82.84 ± 3.01 vs 70.56 ± 3.47 , 78.96 ± 2.81 vs 68.20 ± 3.24 in LL and ($p < 0.05$) (**Figure 3**).

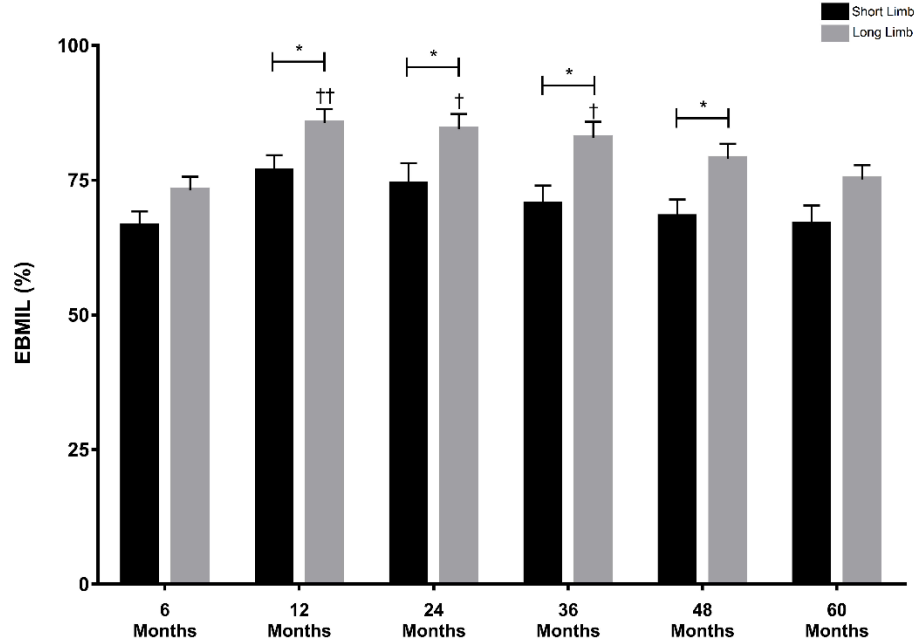


Figure 3 – Percentage of EBMIL after SL and LL RYGB (SL vs LL) at each follow-up time; *LL vs SL, † vs 6 months, SL

No significant differences in the preoperative demographic, anthropometric and clinical features were found when comparing patients that remitted (non-diabetic, ND) or remained diabetic (D) after each procedure. After 24 months, the percentage of ND patients that reached an $\text{HOMA-IR} < 2.15$ (100% vs. 86.36%, respectively) was significantly higher in patients submitted to LL RYGB and the mean HOMA-IR value was also significantly lower when compared to ND submitted to SL RYGB (4.95 ± 0.23 vs 6.37 ± 0.49). This trend persisted along the following post-operative time, with mean HOMA-IR values of NDLL inferior to the NDSL (**Figure 4A and 4B**). While at 48 and 60 months, the NDSL group presented significantly higher mean values HOMA- β (72.42 ± 6.07 and 86.41 ± 6.61 vs 59.67 ± 4.69 and 72.62 ± 6.69 in NDSL and NDLL respectively) and 45.99% and 44.62% more patients reach the category of normal HOMA- β at 36 and 60 months (**Figure 4C and 4D**).

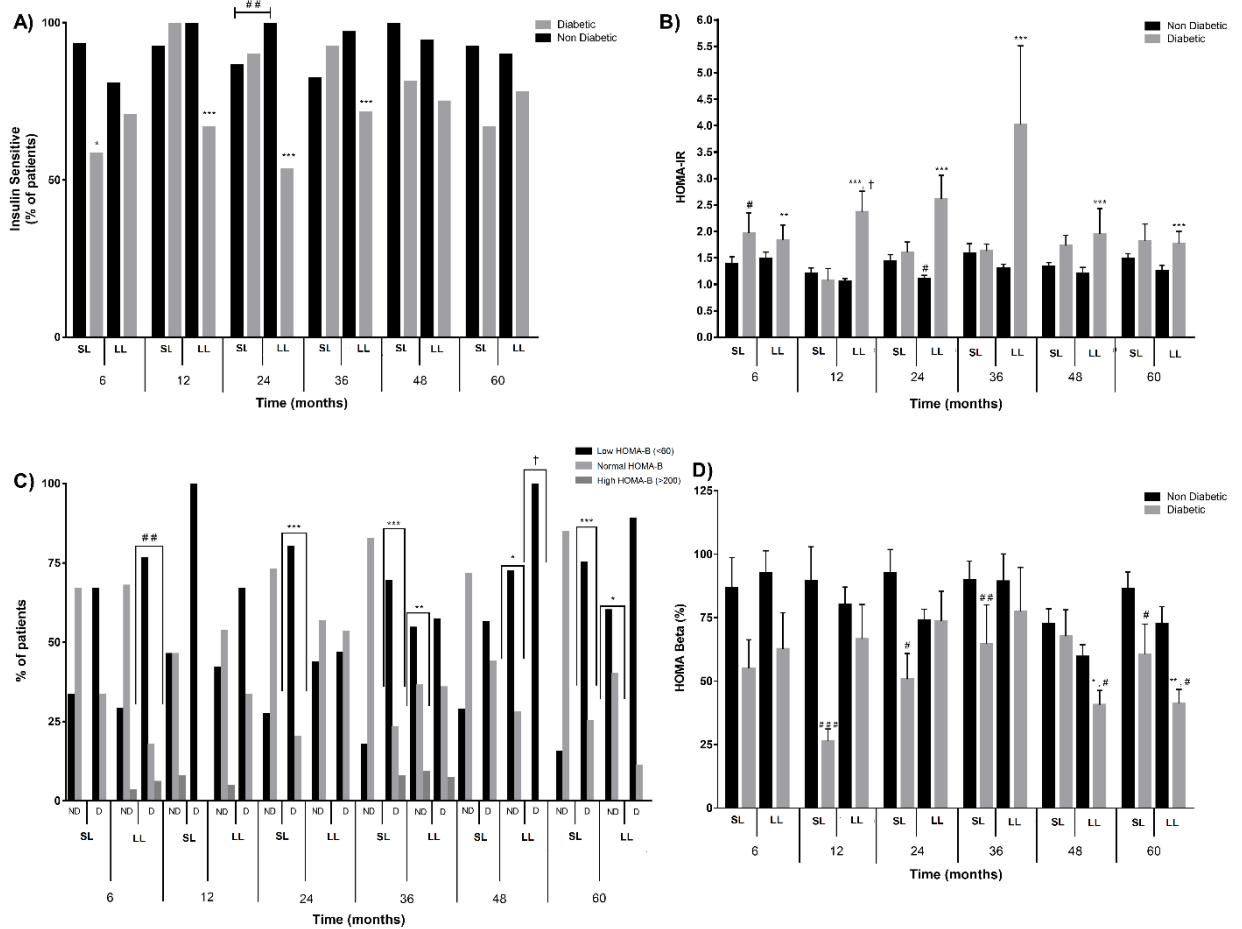


Figure 4: **A** – Percentage of NDLL and NDSL patients and DLL and DSL patients that reached normal HOMA-IR values (insulin sensitivity range) by follow-up time; * Diabetic vs Non-diabetic, # vs SL vs LL, Non-diabetic **B** – Significant differences in mean HOMA-IR between NDLL and NDSL and DLL and DSL patients by follow-up time. * vs Non diabetic, LL; # vs Non Diabetic, SL; † vs Diabetic, SL **C** – Percentual distribution of NDLL and NDSL patients and DLL and DSL patients within low (<60), normal and high(>200) HOMA-β categories by follow-up time. * vs non diabetic, SL # vs non diabetic LL † vs diabetic, SL; **D** - Significant differences in mean HOMA-β between NDLL and NDSL and DLL and DSL patients by follow-up time; * vs non diabetic, LL, # - vs non diabetic, SL

The percentage of T2D patients with longer pre-operative duration of the disease (> 5 years; LPD) that became ND was significantly different between NDSL and NDLL group at 6 and 60 months, with the majority of NDSL patients displaying a short pre-operative disease duration (≤ 5 years; SPD) while there were no significant differences in pre-operative disease duration in NDLL patients (**Figure 5D**).

There were more 12.92% patients in the NDLL with an EBMI>50% and more 34.16% presented with a normal or excessive weight range BMI comparing to NDSL at 36 months as observed in **Figure 5B**. There is also a tendency for a higher percentage of DLL patients present

with a successful %EBMIL and normal or excessive weight BMI category, reaching a $p < 0.05$ at 24 months (data not shown). No significant differences were found in mean BMI and %EBMIL values between the groups (Figure 5A and 5C).

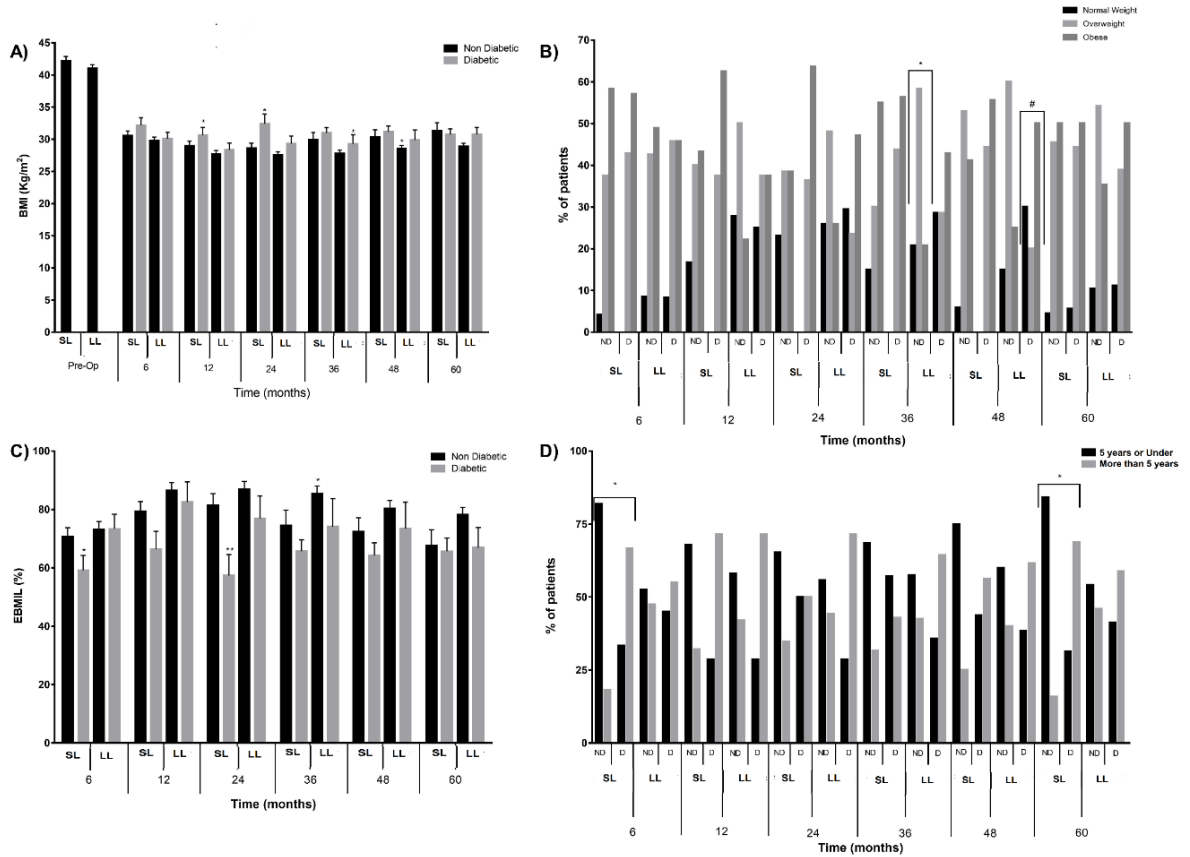


Figure 5: **A** - Significant differences in mean BMI between NDLL and NDLL patients and DLL and DLL patients by time. * vs non-diabetic, SL **B** – Percentage of NDLL and NDLL patients and DSL and DSL patients in normal, overweight and obese categories by follow up time; * vs non diabetic SL, # - vs diabetic SL **C** - Significant differences in mean %EBMIL between NDLL and NDLL patients and DSL and DSL patients by time. * vs non-diabetic, SL **D** – Percentage of patients with pre-operative duration of T2DM over 5 years and under 5years that had remission (ND) or remained diabetic (D) in LL and SL RYGB by follow-up time. * vs non diabetic SL

ND and D patients in each surgical procedure group (NDSL vs DSL and NDLL vs DLL) when compared before surgery did not differ regarding any anthropometric, glycemic, metabolic or ongoing therapy parameters (data not shown).

In all of the follow-up moments, the mean HOMA-IR (always < 2.15) was significantly inferior in the NDLL patients (1.84 ± 0.28 vs 1.48 ± 0.13 , 2.37 ± 0.39 vs 1.05 ± 0.06 , 2.61 ± 0.45 vs 1.11 ± 0.06 , 4.02 ± 1.49 vs 1.30 ± 0.08 and 1.77 ± 0.23 vs 1.25 ± 0.11 , at 6, 12, 24, 36 and 60 months) and the percentage of patients that reach normal HOMA-IR was higher in the NDLL patients regarding DLL and no significant differences in HOMA- β between those two groups, with the

exception of the 60th month of follow-up when mean HOMA- β (41.28 ± 5.45 vs 72.62 ± 6.69) also became significantly different and of the 6th and 60th month when 50.1% and 59.3% more NDLL patients reached normal HOMA- β values compared to DLL (**Figure 4C and 4D**). The opposite occurred between the NDSL and DSL patients, differing always in the mean HOMA- β and percentage of patients that has normal HOMA- β values, except at 6th and 60th months when HOMA-IR mean and the percentage of patients reach the normal values that differs (**Figure 4A and 4B**). At 6 and 60 months the NDSL differs from DSL regarding the pre-operative duration of T2D, with a higher percentage of NDSL presenting with short pre-operative duration (**Figure 5D**).

At time zero, fasting glucose levels, HbA1c%, HOMA-IR and HOMA- β did not differ between the patients with longer or shorter pre-operative T2D duration in each surgery group (SL with SPD vs SL with LPD and LL with SPD vs LL with LPD) as well as between groups. Our data show a statistical significant difference in HOMA- β mean values at 6 and 60 months between DLL with LPD and NDLL with LPD patients, while HOMA-IR had significant different mean values at 12 and 24 months between those groups (**Table II**). In the SL group there were significant differences in mean HOMA- β at 24, 36 and 60 months. The mean HOMA- β values were also significantly different between NDLL with LPD and NDSL with LPD patients at 36 and 60 months (**Table II**), while there was a significant difference in HOMA-IR at 24 months between these groups (1.11 ± 0.10 vs. 1.61 ± 0.29 , respectively).

Table II – Mean HOMA-IR and HOMA-β for D and ND patients by type of surgery and pre-operative duration of T2D at each follow-up moment.

Follow-up Time	Pre-operative T2DM duration	Type of surgery	Diabetic Status	HOMA-IR	HOMA-B
Pre-operative	< 5 years	SL	D	5.35 ± 1.39	69.03 ± 20.72
		LL	D	4.23 ± 0.86	95.59 ± 18.29
	> 5 years	SL	D	8.49 ± 4.97	122.03 ± 113.92
		LL	D	7.61 ± 1.81	90.38 ± 28.22
6 Months	< 5 years	SL	ND	1.48 ± 0.15	83.07 ± 12.22
			D	1.22 ± 0.51	54.96 ± 14.82
		LL	ND	1.30 ± 0.17	93.81 ± 9.90
			D	2.00 ± 0.37	103.29 ± 33.30
	> 5 years	SL	ND	0.80 ± n.a.	180.00 ± n.a.
			D	2.48 ± 0.56	46.47 ± 16.82
		LL	ND	1.53 ± 0.22	95.29 ± 22.51 *
			D	1.95 ± 0.49	31.33 ± 6.86 •
24 Months	< 5 years	SL	ND	1.38 ± 0.15	89.97 ± 9.80
			D	1.32 ± 0.47	75.73 ± 18.79
		LL	ND	1.07 ± 0.08 ##	77.50 ± 7.37
			D	2.50 ± 1.03	107.56 ± 23.50
	> 5 years	SL	ND	1.61 ± 0.29 ¥	98.80 ± 25.89 †
			D	1.77 ± 0.16	31.07 ± 5.38 ‡
		LL	ND	1.11 ± 0.10 ***	68.76 ± 6.64
			D	3.06 ± 0.66	63.60 ± 16.28
60 Months	< 5 years	SL	ND	1.42 ± 0.09 ¥	81.46 ± 6.76
			D	1.71 ± 0.80	66.50 ± 26.32
		LL	ND	1.12 ± 0.08 #	76.04 ± 14.11
			D	1.79 ± 0.29	48.24 ± 9.02
	> 5 years	SL	ND	1.83 ± 0.42	113.62 ± 3.98 ¥, †
			D	1.82 ± 0.38	48.48 ± 12.11
		LL	ND	1.46 ± 0.32	70.16 ± 7.90 *
			D	1.75 ± 0.38	35.71 ± 6.36

Presented as mean ± SEM. SL – Short Limb; LL – Long Limb; ND – Non diabetic; D – Diabetic; * vs D, LL, > 5 years; • vs D, LL, < 5 years; # vs D, LL, < 5 years; † vs D, SL, > 5 years; ¥ vs ND, LL, > 5 years; ‡ vs < 5 years, D, SL.

Discussion

As previously demonstrated by several clinical trials, like the ones from *Schaeur et al.*(21) and *Mingrone et al.*(4), weight loss undoubtedly plays an important role in inducing T2D metabolic improvement and even remission (4, 9, 21). However, diabetes metabolic improvement within days after some bariatric surgery procedures, despite no significant weight loss has yet occurred, has led *Pories et al.*(22) to raise the provocative question whether bariatric surgery could cure T2D (10, 12, 16).

Furthermore, by comparing different bariatric procedures, T2D metabolic improvement and even resolution rates were found to be significantly higher after malabsorptive (BPD and DS) and mixed (RYGB) than purely restrictive procedures (23-26), rendering to consider that additional endocrine mechanisms could also be involved. Therefore, based on the anatomical rearrangement of the GI tract, two hypothesis postulations have been proposed as possible explanations for the observed phenomena. These were the *foregut hypothesis*, postulating that by diverting the gastro-intestinal transit from the foregut would prevent the release of putative “anti-incretin” factors leading to metabolic deterioration; and the *hindgut hypothesis*, postulating that the early arrival of undigested nutrients to the distal small intestine would promote the increase of incretin hormones (GLP-1 and GIP) enhancing glucose stimulated insulin production and release, both of which could possibly occur after malabsorptive or mixed procedures’ such as RYGB (8, 13). Recently, bile acid (BA) fluids and gut microbiome were also recognized as relevant components of the enteroendocrine axis and thought to contribute to T2D resolution in both weight dependent and weight independent mechanisms after RYGB (27-29). RYGB is amongst one of the most frequently performed bariatric procedures worldwide, as result of its high success rate regarding weight loss and T2D resolution with lower complication rates when compared to malabsorptive procedures (12, 18, 24). Nevertheless, 20 to 30% of the patients who undergo RYGB do not experience T2D remission or relapse in long term follow up often but not always in result of weight regain (10, 14, 30).

Thus, the ability to tailor an operation to the specific needs of any given patient has been a tempting quest over the past few decades of the bariatric surgery era. Although this has been hampered by the lack of reliable data concerning the precise relationship between limb lengths, weight loss, resolution of associated comorbidities and complications (25, 31).

The classical RYGB consists of a Roux-en-Y gastrojejunal anastomosis bypassing the excluded stomach, duodenal and proximal jejunum, by creating a BL ranging from 50 cm up to 120 cm long, an AL ranging from 100 to 250 cm long and a CC with an estimated average length of 150 cm based on the mean intestinal length (20, 32, 33). The majority of RYGB variants

previously proposed relied on increasing the AL length as a means to promote additional weight loss, thus the main outcome of the studies that compared the results of the classical RYGB to the long AL RYGB was either %EWL or %EIBML with no reports regarding the procedure effectiveness in the resolution of the associated metabolic comorbidities (31, 34-36). Nevertheless, the benefits from AL enlargement were only found to be significant in the superobese patients (BMI > 50) (15, 31).

Inspired in the favorable metabolic results of purely malabsorptive procedures, RYGB variations relying on BPD metabolic assumptions although without increasing the incidence of wasting and malnutrition resulting from the reduced CC, the surgeons have hypothesized that by preserving the CC limb length while enlarging the BL at the expense of the AL would produce a better outcome regarding weight loss and comorbidities resolution without increasing the malabsorption and the incidence of adverse nutritional and metabolic side-effects (20, 31). These new goals if attained would be transforming the previous “bariatric” classical bypass into a patient tailored “metabolic” procedure (5).

Pinheiro et al. (19) reported, in a total of 105 patients, significantly higher weight loss, T2D resolution rate and improved lipid profile over 2 years of follow-up in patients submitted to long BL RYGB as compared to the classical one (100 cm vs 50 cm). However, in the same procedure the AL was also lengthened (250 cm vs 150 cm), rendering difficult to discern whether the observed differences were due to the increased AL or BL lengths. *Kaska et al.* (3) and one ongoing study from *Berends et al.* (37), using an elongated BL RYGB procedure (comparing BL with 50-75 cm to BL=100-150 cm), also reported a significantly higher weight loss and T2D remission rate over 2 years of follow up, in 93% of the 42 patients and 83% of the 70 patients, respectively to each study, submitted to the extended BL group as compared to the 73% of the 51 patients and 74% of the 74 patients, respectively, in the SL group. In the attempt of achieving better results in T2D by tailoring the RYGB procedure into a metabolic perspective, our center’s surgical team has devised the LL RYGB, with a 200cm long BL. In our previous observational report, we have shown that patients submitted to the long BL RYGB had a higher percentage of diabetes remission as compared to those reported in the literature (20). However, no comparison between the classical SL RYGB was done to demonstrate the superiority of the LL RYGB regarding T2D metabolic outcomes. Using a similar technique to the one reported by us in the herein study, *Nergaard et al* (38) in a randomized controlled trial (RCT) comparing the effect on weight loss of an elongated BL (150 cm) with a 2 m long BL (LL group) in 187 patients, reported a significantly higher weight loss in the LL group in the first 18 months which was maintained

thru the 2 years of follow up. However, no significant differences were found in the rate of T2D resolution and BP control. *Martinez-Hernandez J. and Calvo-Ros M.A.* (14) in another RCT comparing the long BL RYGB, ranging from 2 m to over 3 m long, to shorter and longer alimentary limb, the authors found no differences in EWL or in metabolic outcomes in the first 150 patients.

Our results show significant differences at the mean EIMCP% from 12 months to 48 months of follow up, showing a bigger weight loss in the LL limb group as did the study of *Nergaard et al.*(38), although, unlike this one, a significant difference were found in the T2DM remission at longer follow-up periods. This difference is probably due to the fact that the study only had a 2 year follow up, as we only found significant differences between the groups at 3, 4 and 5 years. Our results support that increasing the BL length enhances T2D remission rates as previously reported by *Kaska* and *Berend's* studies(3, 37) and reinforce the role of the long BL as the responsible for the higher success rate of RYGB in T2D remission.

Most of the previously available studies are characterized by the short follow up time with an average of 2 years, compromising the evaluation of surgical effectiveness regarding diabetes remission over the long term follow-up, as the few studies with a follow-up over 5 years are limited to the classical RYGB (39). In these studies, the rate of diabetic remission can range from 76 to 92% over 14 years (8, 33), although these rates are not comparable as T2D remission definitions used were often different throughout literature leading to a variable percentage of remission (12, 16). Moreover, some of the nondiabetic patients in earlier studies, would be considered either pre-diabetic or diabetic range and continue on anti-diabetic medication according to current standards (16). Understandably, the more recent reports taking into to account the new diabetes definition report a lower remission rate ranging from 23% to 58% over 5 to 10 years (12, 40-43). The remission rate at five years of follow-up found in our study falls in the range of the more recent reports, since we also used the newer and current diabetes definition.

Other possible confounding factors that have been implied as predictors of T2D short term response to RYGB, are pre-operative duration of the disease, insulin treatment duration and dose requirements, C-peptide levels, HbA1c and HOMA-IR (30, 44). All together these factors, plus the fact that studies englobe a wide range of obese patients ($35 < \text{BMI} > 60 \text{ kg/m}^2$), can contribute to the large heterogeneity of the populations involved in the different studies thus decreasing comparability of their results.

Our results showed a curious finding regarding the pre-operative duration of T2D. In the SL group there was a significant difference between the percentages of patients with long or shorter disease that experienced remission, favoring the ones that had a short disease duration.

However, this difference was not found in the LL group. *Gavin et al.*(30) suggested that insulin sensitivity is very important in glycemic control in patients with T2D and has a predictive value for T2D remission in the different treatment options available (30). Indeed, in its natural history T2D disease results from a progressive insulin resistance that is not overcome by increased insulin secretion due to progressive decline of pancreatic function and β cell-mass (HOMA- β) as times passes by (30). When comparing the remitting to diabetic patients in each surgical group, HOMA-IR and HOMA- β were found to be significantly different. When comparing the ND with D, HOMA-IR values were significantly lower in the NDLL with long disease duration compared to DLL with long disease duration. In the NDSL group patients with long disease duration a significant difference between D and ND was seen only the mean HOMA- β . Regarding the theories explaining the mechanisms of weight loss and glucose homeostasis improvement, one could hypothesize that the increased luminal content of undiluted bile in the BL and terminal ileum would be responsible for the increased HOMA-B observed at 6 months in the LL group. Longer BL have been linked to an increased density of L cells and GLP-1 plasma levels in obese patients submitted to RYGB (45) and augmented luminal free BA can increase L-cells activation through TGR5 luminal receptor has been reported by some authors (27), but not in a consistent manner(28). On the other hand, studies comparing different bariatric surgeries that differ in the BL lengths show that there is a fast improvement in insulin resistance in the first days to months after the surgery (46). In addition, *Salinari et al.*(47) demonstrated that an increased bypass of the jejunum by nutrients, as it occurs in our technique, leads to a marked and fast improvement of insulin sensitivity in both controls and T2D patients. Although we cannot comment about earlier moments before 6 months it is plausible this decrease in IR is prolonged beyond the 6 months post-surgery and, our results reflect this improvement in insulin sensitivity throughout the 60 months follow up in the LL group which, in line with *Gavin et al.* findings, show that decreasing the insulin resistance is one of the most important factors in T2D pancreas function recovery, especially for patients with longer preoperative duration of the disease (30). The significant decrease in the HOMA-IR would, together with the GLP-1 increased stimulus, also reflect in an improvement of the B-cell function, reserves and response to GLP-1 levels throughout time (higher HOMA- β at 60th month) as the pancreas faces a high insulin sensible environment. Studies focusing in BA improvement after RYGB show a biphasic increase in BA plasma levels that reach significant higher values at first months and then at 2-4 years post-surgery (27, 28). It is plausible to think that the increases in plasma BA are responsible for glycemic improvement and decreased HOMA-IR (48), and that they could explain the significant lower mean HOMA-IR values at 24th month in

the NDLL patients comparing to NDSL patients as well as in >5years pre-operative duration NDLL and >5years pre-operative duration NDSL at 24 months. Although evidence suggest the role of BA in BMI, HOMA and HbA1c% improvement the mechanisms by which they do so are still unclear (29, 49).

The major strength of the present study has been to be able to assess the impact of BL length on weight loss and T2D metabolic improvement over a long follow up time, which has allowed to conclude the existence of a significant higher diabetes remission rate and glyceimic control at longer follow up moment that would not be noticed if the study had been stopped 2 years after surgery as it happens in the majority of the published studies. The fact that all patients were treated on a single surgical center and medically managed by the same team, has allowed to decrease the variability not only of the surgical techniques as performed by different surgeons, but also of the drug prescription practices for diabetes management by different physicians, thus increasing the robustness of the results. One of major limitations of the study was to have been conducted in a non-randomized way not allowing us to exclude the potential interference of medication in the results obtained in the patients that remained diabetic.

In conclusion, our results show that LL RYGB is able to induce a higher rate of T2D metabolic control and remission as compared to the SL variant. Besides, this variant seems to be more beneficial to patients with longer disease duration.

References

1. Serrot JF, Dorman BR, Miller JC, Slusarek B, Sampson B, Sick TB, et al. Comparative effectiveness of bariatric surgery and nonsurgical therapy in adults with type 2 diabetes mellitus and body mass index $<35 \text{ kg/m}^2$. *Surgery*. July 22, 2011;150(4).
2. Dixon JB, le Roux CW, Rubino F, Zimmet P. Bariatric surgery for type 2 diabetes. *The Lancet*. 2012;379(9833):2300-11.
3. Kaska L, Kobiela J, Proczko M, Stefaniak T, Sledzinski Z. Does the length of the biliary limb influence medium-term laboratory remission of type 2 diabetes mellitus after Roux-en-Y gastric bypass in morbidly obese patients? *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. 2014;9(1):31-9.
4. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaiconelli A, Leccesi L, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012;366(17):1577-85.
5. Petry TB, Caravatto PP, Pechy FQ, Correia JL, Guerbali CC, da Silva RM, et al. How Durable Are the Effects After Metabolic Surgery? *Curr Atheroscler Rep*. 2015;17(9):54.
6. Sjoström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *Journal of internal medicine*. 2013;273(3):219-34.
7. Sjoström L, Narbro K, Sjoström CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med*. 2007;357(8):741-52.
8. Greenway SE, Greenway FL, 3rd, Klein S. Effects of obesity surgery on non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 2002;137(10):1109-17.
9. Liang Z, Wu Q, Chen B, Yu P, Zhao H, Ouyang X. Effect of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery on type 2 diabetes mellitus with hypertension: a randomized controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;101(1):50-6.
10. Stefanidis D, Kuwada TS, Gersin KS. The importance of the length of the limbs for gastric bypass patients--an evidence-based review. *Obes Surg*. 2011;21(1):119-24.
11. Buchwald H, Estok R, Fahrenbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *The American journal of medicine*. 2009;122(3):248-56.e5.

12. Brethauer SA, Aminian A, Romero-Talamas H, Batayyah E, Mackey J, Kennedy L, et al. Can diabetes be surgically cured? Long-term metabolic effects of bariatric surgery in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg.* 2013;258(4):628-36; discussion 36-7.
13. Mingrone G, Castagneto-Gissey L. Mechanisms of early improvement / resolution of type 2 diabetes after bariatric surgery. *Diabetes & Metabolism.* 2009;35(6, Part 2):518-23.
14. Hernandez-Martinez J, Calvo-Ros MA. Gastric by-pass with fixed 230-cm-long common limb and variable alimentary and biliopancreatic limbs in morbid obesity. *Obes Surg.* 2011;21(12):1879-86.
15. Leifsson GB, Gislason GH. Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass with 2-metre Long Biliopancreatic Limb for Morbid Obesity: Technique and Experience with the First 150 Patients. *Obesity Surgery.* 2005;15:15-42.
16. Blackstone R, Bunt JC, Cortes MC, Sugerman HJ. Type 2 diabetes after gastric bypass: remission in five models using HbA1c, fasting blood glucose, and medication status. *Surg Obes Relat Dis.* 2012;8(5):548-55.
17. Brethauer SA, Aminian A, Romero-Talamás H, Batayyah E, Mackey J, Kennedy L, et al. Can Diabetes Be Surgically Cured?: Long-Term Metabolic Effects of Bariatric Surgery in Obese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Surg.* 2013;258(4):628-37.
18. Abellan I, Lujan J, Frutos MD, Abrisqueta J, Hernandez Q, Lopez V, et al. The influence of the percentage of the common limb in weight loss and nutritional alterations after laparoscopic gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis.* 2014;10(5):829-33.
19. Pinheiro JS, Schiavon CA, Pereira PB, Correa JL, Noujaim P, Cohen R. Long-long limb Roux-en-Y gastric bypass is more efficacious in treatment of type 2 diabetes and lipid disorders in super-obese patients. *Surg Obes Relat Dis.* 2008;4(4):521-5; discussion 6-7.
20. Nora M, Guimaraes M, Almeida R, Martins P, Goncalves G, Freire MJ, et al. Metabolic laparoscopic gastric bypass for obese patients with type 2 diabetes. *Obes Surg.* 2011;21(11):1643-9.
21. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Brethauer SA, Navaneethan SD, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes--3-year outcomes. *N Engl J Med.* 2014;370(21):2002-13.
22. Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, Long SB, Morris PG, Brown BM, et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg.* 1995;222(3):339-50; discussion 50-2.

23. Schauer PR, Burguera B, Ikramuddin S, Cottam D, Gourash W, Hamad G, et al. Effect of Laparoscopic Roux-En Y Gastric Bypass on Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Surg.* 2003;238(4):467-85.
24. Severino A, Castagneto-Gissey L, Raffaelli M, Gastaldelli A, Capristo E, Iaconelli A, et al. Early effect of Roux-en-Y gastric bypass on insulin sensitivity and signaling. *Surg Obes Relat Dis.* 2016;12(1):42-7.
25. Gracia JA, Martinez M, Elia M, Aguilera V, Royo P, Jimenez A, et al. Obesity surgery results depending on technique performed: long-term outcome. *Obes Surg.* 2009;19(4):432-8.
26. Dicker D, Yahalom R, Comaneshter DS, Vinker S. Long-Term Outcomes of Three Types of Bariatric Surgery on Obesity and Type 2 Diabetes Control and Remission. *Obes Surg.* 2015.
27. Patti M-E, Houten SM, Bianco AC, Bernier R, Larsen PR, Holst JJ, et al. Serum Bile Acids Are Higher in Humans With Prior Gastric Bypass: Potential Contribution to Improved Glucose and Lipid Metabolism. *Obesity.* 2009;17(9):1671-7.
28. Steinert RE, Peterli R, Keller S, Meyer-Gerspach AC, Drewe J, Peters T, et al. Bile acids and gut peptide secretion after bariatric surgery: A 1-year prospective randomized pilot trial. *Obesity.* 2013;21(12):E660-E8.
29. Sachdev S, Wang Q, Billington C, Connett J, Ahmed L, Inabnet W, et al. FGF 19 and Bile Acids Increase Following Roux-en-Y Gastric Bypass but Not After Medical Management in Patients with Type 2 Diabetes. *Obes Surg.* 2016;26(5):957-65.
30. Gavin TP, Ernst JM, Caudill SE, Dohm GL, Pories WJ, Dar M, et al. Insulin sensitivity is related to glycemic control in type 2 diabetes and diabetes remission after Roux-en Y gastric bypass. *Surgery.* 2014;155(6):1036-43.
31. Choban PS, Flancbaum L. The effect of Roux limb lengths on outcome after Roux-en-Y gastric bypass: a prospective, randomized clinical trial. *Obes Surg.* 2002;12(4):540-5.
32. Nora C, Morais T, Nora M, Coutinho J, do Carmo I, Monteiro MP. Gastrectomia vertical e bypass gástrico no tratamento da síndrome metabólica. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo.* 2016;11(1):23-9.
33. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2004;292(14):1724-37.
34. Svanevik M, Risstad H, Hofso D, Schou CF, Solheim B, Sovik TT, et al. Perioperative Outcomes of Proximal and Distal Gastric Bypass in Patients with BMI Ranged 50-60 kg/m(2)-- A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Obes Surg.* 2015;25(10):1788-95.

35. Nelson WK, Fatima J, Houghton SG, Thompson GB, Kendrick ML, Mai JL, et al. The malabsorptive very, very long limb Roux-en-Y gastric bypass for super obesity: results in 257 patients. *Surgery*. 2006;140(4):517-22, discussion 22-3.
36. Orci L, Chilcott M, Huber O. Short versus long Roux-limb length in Roux-en-Y gastric bypass surgery for the treatment of morbid and super obesity: a systematic review of the literature. *Obes Surg*. 2011;21(6):797-804.
37. Berends F, Betzel B, Aarts E, Laarhoven Kv, Janssen I, Homan J. A longer biliopancreatic limb in Roux-en-Y gastric bypass results in more weight loss and remission of type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled trial. *IFSO15; 26th - 29th August 2015; Viena, Austria: Obesity Surgery; 2015. p. S49.*
38. Nergaard BJ, Leifsson BG, Hedenbro J, Gislason H. Gastric bypass with long alimentary limb or long pancreato-biliary limb--long-term results on weight loss, resolution of co-morbidities and metabolic parameters. *Obes Surg*. 2014;24(10):1595-602.
39. Chikunguwo SM, Wolfe LG, Dodson P, Meador JG, Baugh N, Clore JN, et al. Analysis of factors associated with durable remission of diabetes after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis*. 2010;6(3):254-9.
40. DiGiorgi M, Rosen DJ, Choi JJ, Milone L, Schrope B, Olivero-Rivera L, et al. Re-emergence of diabetes after gastric bypass in patients with mid- to long-term follow-up. *Surg Obes Relat Dis*. 2010;6(3):249-53.
41. Davies SW, Efird JT, Guidry CA, Penn RI, Sawyer RG, Schirmer BD, et al. Long-term diabetic response to gastric bypass. *The Journal of surgical research*. 2014;190(2):498-503.
42. Beleigoli AMR, Coelho ALB, Diniz MTC, Lages Savassi-Rocha A, Diniz MdfHS. Outcomes in glycemic control in the intermediate follow-up of Roux-en-Y gastric bypass: a Brazilian cohort study. *Surgery for Obesity and Related Diseases*.10(6):1022-7.
43. Obeid NR, Malick W, Concors SJ, Fielding GA, Kurian MS, Ren-Fielding CJ. Long-term outcomes after Roux-en-Y gastric bypass: 10- to 13-year data. *Surg Obes Relat Dis*. 2016;12(1):11-20.
44. Park JY, Kim YJ. Prediction of Diabetes Remission in Morbidly Obese Patients After Roux-en-Y Gastric Bypass. *Obes Surg*. 2016;26(4):749-56.
45. Nergard BJ, Lindqvist A, Gislason HG, Groop L, Ekelund M, Wierup N, et al. Mucosal glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide cell numbers in the super-obese human foregut after gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis*. 2015;11(6):1237-46.

46. Kaska L, Proczko M, Wisniewski P, Stankiewicz M, Gill D, Sledzinski Z. A prospective evaluation of the influence of three bariatric procedures on insulin resistance improvement. Should the extent of undiluted bile transit be considered a key postoperative factor altering glucose metabolism? *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. 2015;10(2):213-28.
47. Salinari S, Carr RD, Guidone C, Bertuzzi A, Cercone S, Riccioni ME, et al. Nutrient infusion bypassing duodenum-jejunum improves insulin sensitivity in glucose-tolerant and diabetic obese subjects. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*. 2013;305(1):E59-E66.
48. Simonen M, Dali-Youcef N, Kaminska D, Venesmaa S, Kakela P, Paakkonen M, et al. Conjugated bile acids associate with altered rates of glucose and lipid oxidation after Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg*. 2012;22(9):1473-80.
49. Albaugh VL, Flynn CR, Cai S, Xiao Y, Tamboli RA, Abumrad NN. Early Increases in Bile Acids Post Roux-en-Y Gastric Bypass Are Driven by Insulin-Sensitizing, Secondary Bile Acids. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(9):E1225-33.



Supplementary Data

Supplementary data 1: Summary in Portuguese Language

Introdução:

A prevalência global da obesidade tem sido acompanhada de perto pelo aumento da prevalência da diabetes mellitus tipo 2 (DMT2). A DMT2 associada à obesidade apresenta-se como um grave problema de saúde pública, já que 23 % dos doentes obesos apresentam DMT2.

A cirurgia bariátrica, cujo objetivo era promover uma perda de peso bem-sucedida e sustentada no tempo, rapidamente demonstrou também a sua capacidade na melhoria do controlo do perfil glicémico dos doentes submetidos a este procedimento. Apesar da perda de peso ser um dos mecanismos subjacentes à melhoria das comorbilidades dos doentes submetidos à cirurgia bariátrica, o rápido controlo da glicémico observado após cirurgias como o bypass gástrico em Y de Roux (BGYR) e a diversão biliopancreática (DB) sugerem que existem mecanismos independentes da perda de peso e restrição calórica que estão adicionalmente envolvidos na melhoria do controlo ou remissão da DMT2 após a cirurgia bariátrica.

As taxas de remissão DMT2 relatadas após BGYR podem alcançar os 80%, pelo que este procedimento bariátrico é um dos mais frequentemente realizados, sendo considerado por alguns autores como o *gold standard* para tratamento de doentes obesos com comorbilidades metabólicas ou cardiovasculares. O procedimento consiste na redução do volume gástrico (componente restritiva) e na exclusão do duodeno e jejuno proximal do transito gastrointestinal (componente malabsortiva) criando três ansas intestinais: a ansa alimentar (AA), a ansa biliopancreática (AB) e a ansa comum (AC). Apesar dos ótimos resultados na maioria dos doentes, 5 a 15% dos mesmos não conseguem alcançar uma perda de peso satisfatória ou resolução das comorbilidades, pelo que, na tentativa de aumentar a sua eficácia, têm sido executadas alterações à técnica cirúrgica que envolvem variações dos comprimentos das várias ansas intestinais. Não existindo uma definição clara dos comprimentos ideais de cada ansa, existem diversos estudos a avaliar uma ampla variedade de comprimentos das AL e AB que, juntamente com os pequenos tamanhos amostrais, curtos tempos de seguimento e diferentes critérios usados para a definição de remissão de diabetes, contribuem para a incerteza de qual será o tamanho ideal das ansas intestinais associado a uma maior eficácia do BGYR. Alguns estudos, com seguimento até aos 2 anos, parecem revelar maiores taxas de remissão quando se aumenta o comprimento do comprimento da AB. No entanto, estudos com maior tempo de seguimento são necessários para comprovar o maior sucesso do aumento do tamanho da AB, na resolução da diabetes e perda ponderal.

Neste âmbito o presente estudo surge com a o objetivo de verificar a influencia do comprimento da AB do BGYR na perda ponderal e remissão ou melhoria metabólica da DMT2 ao longo de 5 anos de seguimento.

Métodos

Neste estudo foram incluídos doentes obesos com $IMC > 35$ kg/m² e critérios de diagnóstico da DMT2 (glucose em jejum ≥ 126 mg/dL em duas ocasiões diferentes ou HbA1c acima de 6,5%) encaminhados para o BGYR no Hospital de São Sebastião, CHEVD entre Janeiro de 2009 e Dezembro de 2011. Foram excluídos os doentes que engravidaram ou faleceram durante o tempo de seguimento do estudo.

A técnica clássica do BGYR consiste na criação de uma AL com 120 cm e uma AB de 50 a 90 cm, enquanto a variante metabólica, desenvolvida empiricamente pela equipa cirúrgica do CHEVD para aplicação num grupo específico de doentes com comorbilidades como a DMT2 e a síndrome metabólica, consiste na criação de uma AA 120 cm e uma AB com 200 cm.

O estudo englobou uma amostra total de 114 doentes, 73 dos quais foram submetidos à variante metabólica do BGYR e 41 à variante clássica. Os dois procedimentos cirúrgicos diferiram apenas no comprimento da AB, com uma média 84 ± 2 cm para a variante clássica e de 200 cm para a variante metabólica, doravante designadas por ansa curta (AC) e ansa longa (AL), respetivamente. Os doentes foram monitorizados pela mesma equipa Multidisciplinar de Tratamento da Obesidade (MTO) por um mínimo de 3 anos após o procedimento cirúrgico e, nos anos subsequentes, vigiados pelos respetivos médicos de família. A percentagem de doentes perdidos para follow-up nos seis momentos de seguimento (aos 6, 12, 24, 36, 48 e 60 meses) foram, respetivamente, 4,9%, 9,8%, 9,8%, 12,2% e 2,4% para o grupo AC e 2,7%, 4,1%, 2,7%, 8,2%, 24,7% e 8,2% para o grupo AL, com uma diferença significativa apenas aos 48 meses.

Os dados incluídos nos estudos foram obtidos da base de dados prospetiva do Hospital de São Sebastião, dos registos do médico de família ou através da marcação de consulta médica hospitalar para reavaliação da remissão da DMT2 sempre que não existissem registos disponíveis.

Os dados coletados incluíram: altura, peso, HbA1c, glucose em jejum sérica, insulina e a utilização ou não de terapêutica antidiabética. Os antropométricos e bioquímicos foram utilizados para calcular o IMC, percentagem de excesso de IMC perdido, HOMA-IR e HOMA- β . Definiu-se remissão da DMT2 como conjugação de HbA1c $< 6,5\%$ na ausência de utilização de fármacos antidiabéticos nos últimos 6 meses.

Resultados:

Os doentes englobados no nosso estudo eram predominantemente do sexo feminino com uma proporção de M:H de 90,4:9,6%. Não existiam diferenças significativas entre os grupos AC e AL no pré-operatório relativamente ao perfil glicémico, metabólico, lipídico e tensional. Os grupos também não diferiam relativamente à medicação antidiabética, anti hipertensora e hipolipemiantes.

Relativamente à remissão da diabetes, encontrou-se uma diferença estatisticamente significativa aos 36 e 48 meses, favorecendo o grupo AL. Esta tendência manteve-se apesar de aos 60 meses valor p não alcançar significância estatística. A percentagem de recorrências foi também mais baixa aos 36, 48 e 60 meses.

Aos 36 e 60 meses uma maior percentagem de doentes do grupo AL atingiram níveis $HbA1c < 5,4\%$.

Aos 36 e 48 meses observou-se que havia também mais doentes a descontinuarem ou a necessitarem apenas de antidiabéticos orais (ADO) para controlo da glicemia no grupo AL. Quando comparados ao pré-operatório, uma maior percentagem de doentes do grupo AL apresenta melhorias do seu perfil medicamentoso (incluindo a descontinuação, diminuição da dose, número de ADO ou modificação do tipo de medicação usada – de Insulina para ADO, por exemplo) superiores às observadas no grupo AC aos 36 e 48 meses. Nos mesmos momentos de seguimento, o grupo AL apresenta também menores percentagens de doentes com agravamento e incremento na medicação necessária para controlo do seu perfil glicémico.

A %EIMCP média foi superior nos doentes de AL aos 12, 24 e 48 meses de seguimento ($p < 0,05$).

Comparando os doentes que remitem (ND) de AC com os NDAL (NDAC vs. NDAL) e procedendo da mesma forma para os que permanecem diabéticos (DAC vs. DAL), verificou-se que os grupos não diferiam entre si no pré-operatório. Aos 24 meses, havia uma maior percentagem de NDAL que alcançavam um $HOMA-IR < 2,15$ e os valores médios $HOMA-IR$ eram também significativamente inferiores aos dos doentes NDAC. Esta tendência verifica-se ao longo dos restantes momentos de seguimento apesar de não se alcançar um $p < 0,05$. Aos 48 e 60 meses, o grupo NDAC apresenta valores médios $HOMA-\beta$ significativamente mais altos que os NDAL e uma maior percentagem de doentes ND alcançam valores normais $HOMA-\beta$ aos 36 e 60 meses.

Relativamente à duração DMT2, verificou-se que os doentes com maior duração pré-operatória da doença (> 5 anos; DPL) que remitem apresentam diferenças significativas entre o NDAC e os NDAL. A maioria dos doentes NDAC apresentam 5 ou menos anos de duração da

diabetes (DPC). Já no grupo AL os doentes ND não apresentam diferenças significativas entre os anos de duração pré-operatória da DMT2.

Relativamente ao IMC e %EIMCP, uma maior percentagem de doentes NDAL apresentam EIMCP>50% e ocupam as categorias de IMC normoponderal ou de excesso peso relativamente aos NDAC aos 36 meses. Verificou-se também que uma percentagem significativamente maior de DAL apresentam uma %EIMCP>50 e uma categoria IMC normoponderal ou de excesso de peso quando comparados aos NDAL, alcançando $p<0,05$ aos 24 meses. Não se encontraram diferenças significativas entre os valores médios de IMC e %EIMCP entre os grupos.

Afim de verificar quais os parâmetros que diferiam entre os doentes que remitem e os que permanecem diabéticos em cada grupo, compararam-se os ND com os D em cada cirurgia (NDAC vs. DAC e DAC vs. DAL). No pré-operatório não se encontraram diferenças significativas entre os grupos relativamente aos dados antropométricos, perfil glicémico e metabólico ou terapêutica antidiabética.

Nos vários momentos de seguimentos, o valor médio de HOMA-IR (sempre $<2,15$) foi significativamente inferior nos doentes NDLL e a percentagem de doentes NDAL que alcançou a categoria de HOMA-IR $<2,15$ foi também significativamente maior do que nos DAL, à exceção do sexagésimo mês onde o valor médio de HOMA- β se tornou significativamente diferente entre os dois grupos assim como, ao sexto e sexagésimo mês, uma maior percentagem de doentes NDLL alcançou valores normais de HOMA- β relativamente aos doentes DLL. O oposto verifica-se entre os doentes NDAC e DAC os quais diferem na maioria dos tempos nos valores médios de HOMA- β e percentagem de doentes com valores HOMA- β normais, à exceção do sexto e sexagésimo mês altura em que os valores médios de HOMA-IR e a percentagem de doentes que atinge valores HOMA-IR $<2,15$ é que diferem entre os doentes NDAC e DAC.

Compararam-se também os doentes com CDP e LDP da DMT2, verificando-se que estes não diferiam no pré-operatório quanto aos seus valores de glicemia em jejum, HbA1c%, HOMA-IR e HOMA- β . Aos 6 e 60 meses observou-se uma diferença significativa dos valores médios de HOMA- β entre os doentes DAL com LDP e NDAL com LDP, enquanto aos 12 e 24 eram os valores médios de HOMA-IR que diferiam. Entre os doentes DAC com LDP e os NDAC com LDP apenas o HOMA- β difere significativamente aos 24, 36 e 60 meses. Os valores médios HOMA- β foram significativamente diferentes entre os NDAL com LDP e os NDAC com LDP aos 36 e 60 meses, enquanto se verificou uma diferença significativa do HOMA-IR entre esses dois grupos.

Discussão:

Diversos estudos demonstraram que a melhoria do controlo metabólico e a remissão da DMT2 estão relacionados à perda de peso. No entanto, as melhorias verificadas logo após alguns dias a semanas após procedimentos cirúrgicos, como o BGYR e a DB, antes que qualquer perda ponderal se verificasse apontavam que a cirurgia bariátrica pudesse ser considerada um procedimento curativo para a DMT2.

Os procedimentos bariátricos malabsortivos e mistos (como BGYR) demonstraram ser mais eficazes na melhoria do controlo e remissão da DMT2 dos que os puramente restritivos, pelo que, com base nas alterações anatómicas induzidas pelos primeiros, surgiram duas hipóteses explicativas dos mecanismos subjacentes à resolução da DMT2. Na teoria da exclusão do intestino proximal, a remoção do trânsito alimentar desta porção do duodeno leva à diminuição de fatores anti-incretínicos que levam à deterioração metabólica observada na obesidade. A segunda teoria (*hindgut hypothesis*) sugere que a chegada acelerada do trânsito alimentar ao intestino distal promove a libertação de hormonas incretínicas (como a GLP-1) aumentando a produção e secreção de insulina dependente da glucose. Recentemente, o papel dos ácidos biliares (AB) e as suas interações com os microrganismos intestinais (microbioma intestinal) têm sido alvo de crescente relevância enquanto componentes importantes do eixo enteroendócrino que contribuem através de mecanismos independentes (e também dependentes) da perda ponderal para a resolução da DMT2.

Apesar do BGYR apresentar uma elevada taxa de sucesso na perda ponderal e resolução da DMT2 cerca de 20 a 30% dos doentes não conseguem alcançar uma perda ponderal de sucesso e/ou a resolução das comorbilidades. Apesar das tentativas para estabelecer os comprimentos ideais das ansas para obtenção de melhores resultados, a falta de estudos de qualidade relativos às variações de comprimento das ansas intestinais, perda de peso e resolução de comorbilidades tem interferido na capacidade de se alcançar uma conclusão definitiva.

A variante clássica do BGYR consiste na redução estomacal associada à exclusão de 50 a 120 cm do duodeno e jejuno proximal (BL) do trânsito alimentar e criação de uma AL de 100 a 250 cm, com uma AC de cerca de 150 cm. A maioria dos estudos anteriores focou a sua atenção na variação do tamanho da AL e do seu impacto na perda ponderal, sem efetuarem uma avaliação do impacto destas variações nas comorbilidades dos doentes. No entanto, os resultados não revelaram grandes ganhos na perda ponderal através desta variação apesar de melhores resultados serem relatados em subgrupos de doentes superobesos (IMC>50).

Os melhores resultados na resolução de DMT2 e perda ponderal observados com os procedimentos malabsortivos, como a DB, levaram à aplicação desses mesmos princípios no

BGYR, através do aumento da AB em função da AL preservando a AC de forma e evitar consequências nutricionais e metabólicas adversas associadas aos procedimentos puramente malabsortivos.

Os resultados relatados são contraditórios, havendo autores a reportar melhores taxas na resolução DMT2 perante aumentos da ansa BL enquanto outros afirmam o oposto. No entanto, os diferentes tamanhos da AB utilizados, os pequenos e diferentes tamanhos amostrais, os curtos tempos de follow-up (geralmente 2 anos) e diferentes definições da DMT2 utilizadas parecem contribuir para essas discrepâncias e incapacidade de comparar os resultados obtidos.

No nosso estudo verificou-se que um comprimento de 200 cm da BL está associado a maiores taxas de remissão da DMT2 e maior percentagem de doentes a alcançar uma perda ponderal bem sucedida (%EIMCP>50). Apesar de ligeiramente mais baixas do que as reportadas nos ensaios clínicos randomizados mais recentes, que levam já em conta a mais recentes definições de DMT2, tal pode dever-se ao desenho retrospectivo do nosso trabalho que leva a perdas no seguimento dos doentes, o que não ocorre nos ECR, que poderão afetar as taxas de remissão encontradas.

Existem vários fatores confundidores considerados como fatores preditivos a curto prazo da resolução das comorbilidades após o BGYR. Esses fatores são: duração pré-operatória da DMT2, necessidade de tratamento insulínico e a dose de insulina necessária, níveis de péptido C, HbA1c e HOMA-IR. Todos juntos estes fatores contribuem, juntamente com a grande variabilidade de doentes obesos englobados ($35 < \text{IMC} < 60 \text{ kg/m}^2$), promove a existência de uma grande heterogeneidade de populações envolvidas em cada estudo contribuindo ainda mais para a diminuída comparabilidade de resultados obtidos em cada um deles.

Relativamente à duração pré-operatória da diabetes, os resultados do presente estudo revelaram que enquanto, tal como descrito na literatura, nos doentes submetidos ao procedimento AC se verificava a existência de uma diferença significativa entre a percentagem de doente com LDP e CDP que remítiam e que permaneciam diabéticos, os doentes submetidos ao procedimento AL não apresentavam essas diferenças. Um outro estudo sugeria que um dos fatores preditivos na resolução da diabetes nos doentes com LD era a diminuição da insulinoresistência (IR) e o presente estudo aponta que o parâmetro significativamente diferente entre os doentes que remitem e se mantêm diabéticos no grupo de ansa longo é ao longo de vários tempos de seguimento o HOMA-IR (valores médios do HOMA-IR são significativamente inferiores nos NDAL relativamente aos DAL) e que entre os NDAL e NDAC há tendencialmente valores de HOMA-IR mais baixos que alcançam significância estatística aos 24 meses. O mesmo se verifica quando

comparamos NDAL com LD com DAL com LD enquanto nos clássicos o HOMA- β é o parâmetro que difere entre os NDAC e NDAL assim como nos NDAC com LD e DAC com LD. Os resultados sugerem que a AL favorece a remissão da diabetes através da diminuição dos níveis de IR, enquanto a AC o faz através do aumento da atividade pancreática (HOMA- β). Tal como sugerido no outro estudo parece ser benéfico para os doentes com LDP da DMT2 já que, geralmente, uma maior duração da diabetes reflete menores reservas e atividade de secreção insulina pancreática. O aumento da AB foi já relacionado a uma diminuição rápida e significativa da insulina resistência que, à luz das teorias explicativas dos mecanismos subjacentes às melhoria metabólicas promovidas pelo BGYR, parece relacionar-se com os aumentos bifásicos de ácidos biliares plasmáticos descritos nos primeiros meses e 2 a 4 anos pós BGYR, que, inicialmente por uma maior síntese hepática e posteriormente por uma melhor reabsorção intestinal, parecem diminuir a insulinoresistência (hepática e periférica), apesar dos mecanismos pelos quais o fazem ainda não estarem totalmente esclarecidos.

Uma das principais vantagens deste estudo consiste no fato de avaliar o impacto do comprimento da AB ao longo de um tempo superior aos da maioria dos estudos já publicados, que nos permitiu concluir a existência de maiores taxas de remissão da DMT2 aos 3, 4 e 5 anos que não seria possível se o estudo tivesse terminado aos 2 anos. O facto de todos os doentes serem tratados num único centro cirúrgico e avaliados pela mesma equipa multidisciplinar permitiu-nos reduzir a variabilidade das técnicas cirúrgicas realizadas e das práticas medicamentosas para o tratamento da diabetes, aumentando a robustez dos resultados alcançados.

A principal limitação deste estudo reside no seu design retrospectivo e não randomizado que não nos permitiu caracterizar toda a coorte no momento pré-operatório, que não permite controlar as perdas de doentes para follow-up e também não permite excluir a potencial interferência da medicação nos resultados obtidos nos doentes que permaneceram diabéticos.

A título de conclusão, os resultados obtidos sugerem uma maior eficácia do BGYR metabólico nas taxas de remissão da DMT2 assim como na perda de peso relativamente à variante clássica. Além disso, parecem também sugerir que o mecanismo subjacente à melhoria da DMT2 na variante metabólica beneficia a remissão nos doentes com maior duração pré-operatória da DMT2 uma vez que os doentes ND e D não diferem nas taxas de remissão.

Supplementary Data 2: Submitted Application to the Research Ethics Committee

SUBMISSÃO DE PROJECTO DE INVESTIGAÇÃO

CENTRO HOSPITALAR DE ENTRE O DOURO E VOUGA, EPE

Cirurgia bariátrica e Diabetes Mellitus tipo 2

Impacto do comprimento da ansa biliopancreática do bypass gástrico na melhoria do controlo metabólico e na remissão clínica da diabetes tipo 2

Joana Mafalda Teixeira Monteiro
Mestrado Integrado em Medicina (MIM) do ICBAS/UP e HSA/CHP

Disciplina de Dissertação/Projeto/Estágio
Responsável: Prof. António Martins da Silva, HSA/CHP e ICBAS-UP

Orientador: Prof. Doutora Mariana Pereira Monteiro, ICBAS-UP

1. IDENTIFICAÇÃO DO ESTUDO/PROJECTO

Investigador principal:

Joana Mafalda Teixeira Monteiro: Aluna do Curso de Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto (ICBAS-UP). ta_xe_bem@hotmail.com

Orientador do projeto:

Mariana P. Monteiro: MD, PhD. Médica especialista em Endocrinologia; Professora Associada do ICBAS-UP; Grupo de Investigação em Endocrinologia Clínica e Experimental da Unidade Multidisciplinar de Investigação Biomédica do ICBAS-UP. mpmonteiro@icbas.up.pt .

Colaboradores do estudo do Hospital de São Sebastião (HSS) do Centro Hospitalar de Entre-o-Douro e Vouga (CHEDV):

Mário Nora: MD. Especialista em Cirurgia; Diretor do Serviço de Cirurgia Geral do HSS do CHEDV E.P.E.; Consulta Multidisciplinar de Tratamento Cirúrgico da Obesidade do CHEDV E.P.E.. mario.nora@chedv.min-saude.pt

Marta Guimarães: MD. Serviço de Cirurgia Geral do HSS do CHEDV E.P.E.; Consulta Multidisciplinar de Tratamento Cirúrgico da Obesidade do CHEDV E.P.E.. martafilomenaguimaraes@gmail.com

Título do estudo/projeto de investigação:

Impacto do comprimento da ansa biliopancreática do bypass gástrico na melhoria do controlo metabólico e remissão clínica da diabetes tipo 2

Departamentos/Serviços hospitalares onde será realizado o estudo/projeto de investigação:

Serviço de Cirurgia Geral do HSS, CHEDV E.P.E., com a colaboração do Grupo de Endocrinologia Clínica e Experimental da Unidade Multidisciplinar de Investigação Biomédica (UMIB) do ICBAS-UP, no âmbito da Disciplina de Dissertação/Projeto/Relatório de Estágio.

Existem outros centros, nacionais ou não, onde a mesma investigação será efetuada?

Não.

Descreva, sucintamente, os objetivos da investigação:

O objetivo principal deste estudo é determinar a influência do comprimento da ansa biliopancreática do bypass gástrico na melhoria do controle metabólico e de remissão clínica dos critérios de diagnóstico de diabetes (glicemia em jejum, hemoglobina glicada, índices de resistência à insulina (HOMA-IR) e de função da célula beta (HOMA-B), e necessidade de medicação antidiabética em doentes diabéticos obesos elegíveis para tratamento com cirurgia bariátrica (IMC > 35kg/m²) antes e até 5 anos após a realização de bypass gástrico clássico ou com ansa biliopancreática longa. Será ainda avaliado efeito do comprimento da ansa biliopancreática nos níveis de séricos de vitamina D e a sua influência no controle glicémico.

Período de tempo no qual vai decorrer a investigação:

Durante o ano letivo 2015/2016.

Instrumento de recolha de dados:

Os dados serão recolhidos através da consulta dos registos clínicos, em suporte físico e eletrónico, e de dados analíticos informatizados pré-existent da Consulta Multidisciplinar de Tratamento Cirúrgico da Obesidade do CHEDV E.P.E..

Serão analisados os dados demográficos e antropométricos dos doentes (sexo, idade, peso, estatura) e presença de comorbilidades associadas (diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial, dislipidémia, patologia osteoarticular e síndrome da apneia obstrutiva do sono), data da cirurgia, datas das consultas pré e pós operatórias, perímetro abdominal, níveis séricos de cálcio total, fósforo inorgânico, glicemia em jejum, hemoglobina glicada, medicação antidiabética em curso, anos de duração da diabetes, história familiar de diabetes, ureia, creatinina, albumina, 25-hidroxivitamina D e hormona paratiroideia. Para as comorbilidades associadas, serão também colhidos os valores da tensão arterial sistólica e diastólica, perfil lipídico (colesterol total, triglicérides, HDL e LDL) e terapêutica anti-hipertensora e hipo-lipemiante em curso.

2. RISCOS/BENEFÍCIOS**Que riscos ou incómodos podem ser causados aos utentes envolvidos no estudo?**

Dado o carácter observacional e retrospectivo do estudo, não há riscos associados à participação no estudo. As colheitas para análises são habitualmente realizadas de acordo com os protocolos da Consulta Multidisciplinar de Tratamento Cirúrgico da Obesidade do CHEDV E.P.E..

Que benefícios imediatos poderão advir para os utentes pela sua anuência em participar no estudo?

Não existem benefícios diretos e imediatos para os participantes. Os benefícios são indiretos e a longo prazo, advindo de uma sensibilização dos profissionais de saúde para o problema e eventuais melhorias das práticas clínicas que poderão resultar do estudo.

3. CONFIDENCIALIDADE

Serão realizados questionários aos utentes?

Não

4. CONSENTIMENTO INFORMADO

Solicito ao Exmo. Presidente da Comissão de Ética do CHEDV E.P.E. dispensa de consentimento informado para a execução deste projeto de investigação observacional, no âmbito da Disciplina Tese/Projeto/Relatório de Estágio.

Trata-se de um estudo de investigação clínica, nacional e institucional, analítico, observacional, retrospectivo, de tipo coorte e de âmbito clínico e epidemiológico, com vista a estudar dados epidemiológicos e anonimizados.

Esta análise é observacional e retrospectiva, tendo sido realizada concomitantemente com a recolha de dados fisiológicos e laboratoriais normalmente utilizados na avaliação deste tipo de doentes, não acarretando qualquer intervenção adicional.

Assegura-se também o respeito pelas normas do Hospital para a consulta do processo clínico dos doentes incluídos, uma vez que esta decorrerá nas instalações do Hospital de São Sebastião do CHEDV E.P.E.

5. PROPRIEDADE DA INFORMAÇÃO

Os dados obtidos constituirão propriedade exclusiva dos investigadores e respetivo hospital de estudo. A equipa de investigação garante a confidencialidade dos dados e a informação registada para fins de investigação (dados demográficos, clínicos e analíticos) será anonimizada.

6. RELATIVAMENTE AO ESTUDO (RETRIBUIÇÃO FINANCEIRA)

A investigação proposta envolve exames complementares?

Não.

Se sim, indique o tipo e frequência:

Não aplicável.

Não está contemplado o pagamento aos utentes que participem no estudo.

7. TERMO DE RESPONSABILIDADE

Eu, abaixo-assinado, Joana Mafalda Teixeira Monteiro, na qualidade de investigador principal, declaro por minha honra que as informações prestadas são verdadeiras. Mais declaro que, durante o estudo, serão respeitadas as recomendações constantes da Declaração de Helsínquia (com as emendas de Tóquio 1975; Veneza 1983; Hong Kong 1989; Somerset 1996 e Edimburgo 2000) e da Organização Mundial de Saúde, no que se refere à experimentação que envolve seres humanos.

Porto, 8 de Outubro de 2015

INVESTIGADOR CLÍNICO RESPONSÁVEL
(Joana Mafalda Teixeira Monteiro)

RESUMO DO PROJECTO DE INVESTIGAÇÃO

Impacto do comprimento da ansa biliopancreática do bypass gástrico na diabetes tipo 2

SUMÁRIO

A prevalência da obesidade, particularmente a obesidade grau III (Índice de Massa Corporal $\geq 40\text{kg/m}^2$), tem aumentado exponencialmente nas últimas décadas. Por sua vez, a prevalência da Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) tem aumentado a proporcionalmente ao aumento da prevalência da obesidade. A prevenção e tratamento da diabetes tornou-se assim um dos grandes desafios para a saúde pública deste século. A perda de peso é fundamental para promover a melhoria metabólica em doentes diabéticos com excesso de peso, e a cirurgia bariátrica é a terapêutica mais eficaz para obter uma redução ponderal substancial e sustentada em indivíduos com $\text{IMC} > 35\text{kg/m}^2$, assim como prevenir, tratar ou induzir a remissão clínica da DM2.

O objectivo do presente estudo é determinar se há influência do comprimento da ansa biliopancreática do bypass gástrico na remissão ou melhoria da DM2 em doentes obesos elegíveis para tratamento com cirurgia bariátrica ($\text{IMC} \geq 40\text{kg/m}^2$ ou $> 35\text{kg/m}^2$ com comorbilidades associadas).

Para este efeito, será realizada uma análise retrospectiva de dados pré e pós operatórios, de doentes obesos seguidos na Consulta Multidisciplinar de Tratamento Cirúrgico da Obesidade do Hospital de São Sebastião do Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga submetidos às técnicas de cirurgia bariátrica de *bypass* gástrico clássico e com ansa biliopancreática longa (200cm vs. 70cm), entre Janeiro de 2009 e Dezembro 2011. Serão analisados os dados antropométricos dos doentes e comorbilidades associadas (diabetes mellitus tipo 2, hipertensão, dislipidémia, patologia osteoarticular e síndrome da apneia obstrutiva do sono), assim como os níveis séricos de cálcio, fósforo inorgânico, glicemia em jejum, hemoglobina glicada, ureia, creatinina, albumina, 25-hidroxivitamina D3 e hormona paratiroideia (PTH), antes e 6, 12 meses, 24 meses, 36 meses, 4 anos e 5 anos a cirurgia. Serão também recolhidos os valores da tensão arterial sistólica e diastólica, perfil lipídico (colesterol total, triglicérides, HDL e LDL) e terapêutica anti-hipertensora e hipo-lipemiante em curso.

MATERIAL E MÉTODOS

Os dados serão recolhidos através da consulta de uma base de dados informatizada pré-existente, pertencente à equipa da Consulta Multidisciplinar de Tratamento Cirúrgico da Obesidade do CHEDV E.P.E., bem como dos processos clínicos (suporte eletrónico e em papel) dos doentes incluídos no estudo.

Serão consultados os resultados das análises que foram solicitadas e realizadas pelo laboratório, no momento das consultas multidisciplinares para o tratamento cirúrgico da obesidade deste hospital, previamente à cirurgia, e ao longo de um período de seguimento após a cirurgia de 5 anos, em 6 momentos distintos, aos 6, 12, 24, 36 meses, 4 anos e 5 anos.

A informação a recolher sobre os doentes englobará os seguintes parâmetros: idade, sexo, data da cirurgia, datas das consultas pré e pós operatórias, peso, estatura, IMC, % de perda de peso após a cirurgia, comorbilidades associadas (diabetes mellitus tipo 2, hipertensão, dislipidémia, patologia osteoarticular e síndrome da apneia obstrutiva do sono), níveis séricos de cálcio, fósforo inorgânico, glicemia, hemoglobina glicada, ureia, creatinina, albumina, 25-hidroxivitamina D e hormona paratiroideia. Serão também registadas informações sobre a medicação executada para o controlo de cada uma das comorbilidades (DM2, HTA e dislipidemia)

Após codificação, os dados serão inseridos, de forma anonimizada, em folha de cálculo Excel e posteriormente transferidos para a aplicação informática SPSS – PASW (*Statistical Package for the Social Sciences*), onde será feita a sua análise.

Esta análise irá compreender uma estatística descritiva, usando medidas de tendência central e de dispersão para sumariar os resultados obtidos e gráficos e tabelas para os ilustrar, e, quando oportuno, uma estatística correlacional e inferencial.



Joana Mafalda Teixeira Monteiro



Porto, ____ de junho de 2016