

Cirurgia metabólica em doentes com diabetes tipo 2. Ficção ou opção terapêutica?

Metabolic surgery in patients with type 2 diabetes. Fiction or therapeutic option?

Hans Eickhoff^{1,2}, Paulo Matafome^{2,3}, Raquel Seiça^{2,4}, Francisco Castro e Sousa^{5,6}

¹ Centro de Obesidade, Hospital de Santiago - Luz Saúde

² Instituto de Imagem Biomédica e Ciências da Vida (IBILI), Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Polo III

³ Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra, Instituto Politécnico de Coimbra

⁴ Instituto de Fisiologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Polo III

⁵ Serviço de Cirurgia A, Hospitais da Universidade de Coimbra

⁶ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

RESUMO

A diabetes tipo 2 tem uma elevada prevalência a nível mundial e está associada à inatividade física e ao excesso de peso. Em doentes obesos, a redução de peso através de cirurgia bariátrica tem-se revelado mais eficaz no controlo do metabolismo glicídico que abordagens conservadoras. Por outro lado, o reconhecimento do papel das hormonas digestivas no controlo glicémico e na homeostase energética conduziu a uma nova visão dos mecanismos subjacentes à cirurgia bariátrica que, no contexto da sua eficácia no controlo de comorbilidades, também tem sido apelidada de cirurgia metabólica. Após a cirurgia, observa-se um aumento pós-prandial das hormonas com efeitos anorético e incretina, bem como a supressão de hormonas orexigénicas. Estudos experimentais em modelos não-obesos de diabetes tipo 2 demonstraram efeitos pós-cirúrgicos semelhantes, aparentemente independentes da perda de peso. Pequenas séries iniciais, utilizando técnicas standardizadas em doentes portadores de diabetes tipo 2 com um índice de massa corporal <35 kg/m², demonstraram resultados favoráveis. Novas técnicas cirúrgicas derivadas da experimentação animal que incluem a transposição de um segmento ileal para o tubo digestivo próxima, demonstraram resultados promissores em estudos que incluíam doentes diabéticos tipo 2 anteriormente considerados sem indicação cirúrgica. Sociedades científicas da área médica e da área cirúrgica têm vindo a modificar as suas orientações terapêuticas no sentido de considerar a opção cirúrgica num grupo cada vez mais alargado de doentes.

Palavras Chave: diabetes tipo 2, cirurgia metabólica, cirurgia bariátrica, hormonas digestivas, mecanismos neuro-endócrinos.

ABSTRACT

Prevalence of diabetes is increasing worldwide. Type 2 diabetes accounts for most cases and is associated with sedentary lifestyle and excess body weight. In obese diabetic patients, weight loss surgery has shown to be more effective than conservative treatment in obtaining glycemic control and has been designated metabolic surgery, due to its efficacy in controlling comorbidities. Furthermore, acknowledgment of the role of gut hormones regarding glucose homeostasis and energy balance has also permitted a new understanding of the underlying mechanisms of metabolic surgery. A meal-induced increase of anorectic and incretin hormones has been observed after surgery, along with a suppression of orexigenic hormones. Experimental studies in non-obese models of type 2 diabetes have demonstrated similar effects of surgical procedures that were apparently independent from weight loss; and small preliminary studies



in diabetic patients with a body mass index <35 kg/m² have shown favorable results using standard bariatric procedures. New surgical techniques derived from animal models that include ileal transposition, have been successfully applied to non-obese patients or patients with grade 1 obesity, formerly regarded with no indication for surgery. Recently, both medical and surgical societies have modified their guidelines accordingly to include surgical treatment of type 2 diabetes as an option for an increasing number of patients.

Key Words: type 2 diabetes, metabolic surgery, bariatric surgery, gut hormones, neuro-endocrine mechanisms.

INTRODUÇÃO

Atualmente estima-se que a nível mundial existam 382 milhões de diabéticos, maioritariamente portadores de diabetes tipo 2, prevendo-se um aumento de 55% até ao ano 2035.¹ Os fatores de risco associados ao aparecimento da diabetes tipo 2 incluem a inatividade física e o excesso de peso, para além da predisposição genética.

A curto prazo, medidas conservadoras, incluindo terapia comportamental e programas intensivos de alteração do estilo de vida, têm um efeito favorável em relação ao peso corporal e ao controlo glicémico.² No entanto, após oito anos de *follow-up* apenas metade dos doentes submetidos a uma intervenção intensiva no estilo de vida atingem uma perda de peso superior a 5% do peso corporal;³ e o efeito no controlo da diabetes tipo 2 é reduzido.⁴

Aparentemente, o tratamento cirúrgico da obesidade tem um efeito maior no controlo da diabetes tipo 2 que o tratamento médico convencional. Assim, o estudo Sueco em doentes obesos (Swedish Obese Subjects [SOS] Study) que incluiu 2037 doentes sujeitos a tratamento convencional e 2010 doentes obesos submetidos a cirurgia bariátrica, demonstrou, após 10 anos de *follow-up*, uma taxa de incidência de diabetes tipo 2 nos doentes submetidos a tratamento conservador de 28%, comparativamente com 7% nos pacientes operados;⁵ o risco relativo ajustado em relação à mortalidade foi de 0,71, também a favor do grupo cirúrgico.⁶

Em centros especializados, a influência favorável da cirurgia bariátrica na remissão da diabetes tipo 2 em doentes obesos tem sido reconhecida há décadas⁷ e foi confirmada em séries institucionais com um *follow-up*

a longo prazo,⁸⁻¹⁰ bem como em grandes meta-análises com a inclusão de milhares de doentes.^{11,12} Segundo os dados da meta-análise mais recente, publicada em 2009, 78,1% dos doentes entraram em remissão completa, com uma glicémia em jejum <100 mg/dl ou uma hemoglobina glicada $<6\%$, sem qualquer medicação anti-diabética associada. Em 74,6% dos doentes, a remissão durava há mais de 2 anos, tendo sido a derivação bílio-pancreática a intervenção mais eficaz, seguida do *bypass* gástrico e da gastroplastia vertical anelada.¹² No entanto, 5 anos após a remissão inicial, até 1/3 dos doentes submetidos a *bypass* gástrico podem sofrer dum reaparecimento da diabetes, geralmente relacionado com a severidade e a duração da doença pré-operatória.¹³

O sucesso da cirurgia está ligado à diminuição da resistência periférica e hepática à insulina, tanto após colocação de banda gástrica,¹⁴ como após *bypass* gástrico¹⁵ ou gastrectomia vertical calibrada por via laparoscópica;¹⁶ no entanto, as intervenções bariátricas contribuem para o controlo da diabetes tipo 2 não apenas através da redução do peso e, consequentemente, da insulino-resistência, mas, também, pela alteração do perfil das hormonas do tubo digestivo.¹⁷

A função endócrina gastrointestinal

O tubo digestivo tem uma função importante na regulação da homeostase energética do organismo e no metabolismo da glicose através de células entero-endócrinas. Desde os anos 1960, o papel das hormonas entéricas tem sido investigado, nomeadamente após a observação do incremento da secreção de insulina em resposta à administração oral de glicose



comparativamente à resposta à sua administração endovenosa;^{18,19} este efeito é aparentemente condicionado pela ação insulínica de um peptídeo proveniente do tubo digestivo.^{20,21} O peptídeo inibitório gástrico (*gastric inhibitory peptide* – GIP*) foi isolado em 1970,²² tendo sido posteriormente demonstrada a sua origem duodenal.²³ O GIP estimula a secreção de insulina em humanos,²⁴ mas, quando administrado em doses não fisiológicas, estimula igualmente a secreção de glucagon,²⁵ de acordo com a sua concentração e na presença de glicémias basais²⁶ (Tabela 1). Em doentes obesos, observou-se uma libertação aumentada de GIP após administração conjunta de lípidos e glicose, em comparação com a que resulta da administração isolada de hidratos de carbono. Este fenómeno foi mais acentuado em doentes com alterações da tolerância à glicose que apresentavam também níveis elevados de GIP em jejum.²⁷ No entanto, o GIP não estimula a libertação de insulina em doentes com diabetes tipo 2 da mesma forma que em doentes não-diabéticos,²⁸ possivelmente devido a um defeito do seu recetor;²⁹ no entanto, este efeito foi observado após infusão contínua, mas não após administração em bolus.³⁰

Embora os estudos iniciais da função endócrina do tubo digestivo se tenham focado principalmente

* Também denominado peptídeo insulínico dependente da glicose (*glucose-dependent insulintropic peptide*).

no GIP, uma nova imunoreactividade, semelhante à da glucagon (*glucagon-like immunoreactivity* – GLI) e com origem intestinal, foi descrita no final dos anos 1970.³¹ Em doentes submetidos a bypass jejuno-ileal ou derivação biliar-pancreática, a elevação sérica de uma enteroglucagona foi observada,³² tendo o seu efeito incretina** sido demonstrado em extratos de intestino animal, mesmo após neutralização e imuno-absorção do GIP.³³ Este peptídeo semelhante à glucagon (*glucagon-like peptide 1*, GLP-1) está presente nas células L do tubo digestivo, com uma densidade crescente no jejuno distal e íleon,³⁴ e foi reconhecido como uma hormona incretina do eixo entero-insular com propriedades específicas.³⁵

Para além dos seus efeitos a nível pancreático, especificamente nas células beta e, também, nas alfa, o GLP-1 inibe o esvaziamento gástrico³⁶ e a secreção ácida do estômago.³⁷ Atua, ainda, a nível central em áreas específicas do hipotálamo,³⁸ inibindo a ingestão alimentar e promovendo a saciedade e a perda de peso, a par de outras hormonas digestivas³⁹ (Tabela 1). Estudos iniciais demonstraram que a administração endovenosa de GLP-1 em doentes com diabetes tipo 2 não reduz apenas a ingestão energética promovendo a saciedade, mas contribui, também, para o controlo

** O efeito incretina corresponde ao incremento da secreção de insulina após carga oral de glicose em comparação com a carga endovenosa iso-glicémica.

TABELA 1 Hormonas digestivas e seus principais efeitos

	Efeito neuroendócrino	Efeito gastrointestinal	Efeito pancreático
GIP			Secreção de insulina ↓ Secreção de glucagon ↓
GLP-1	Apetite ↓ Ingestão alimentar ↓	Esvaziamento gástrico ↓ Secreção ácida ↓	Secreção de insulina ↓ Secreção de glucagon ↓ Proliferação das células β ↓ Apoptose das células β ↓
PYY	Apetite ↓ Ingestão alimentar ↓		
Grelina	Apetite ↓ Ingestão alimentar ↓	Esvaziamento gástrico ↓ Motilidade intestinal ↓	Insulina sérica ↓



das glicémias pós-prandiais.⁴⁰ Uma vez que *in vivo* o GLP-1 é rapidamente metabolizado pela ação da enzima dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), a inibição desta aumenta o nível sérico do GLP-1 e o seu efeito incretina.⁴¹ A utilização clínica de inibidores da DPP-4 tem um efeito moderado no controlo glicémico global, avaliado pelo doseamento da HbA1c, sem risco acrescido de hipoglicémias.⁴² A eficácia clínica de análogos do GLP-1 no controlo glicémico e na redução de peso em doentes com diabetes tipo 2 foi demonstrada numa recente meta-análise, embora o seu lugar no armamentário terapêutico se mantenha controverso.⁴³ Tanto os inibidores da DPP-4 como os agonistas do recetor do GLP-1 podem estar indicados em doentes que não respondem à monoterapia por via oral, nomeadamente em associação com a metformina.⁴⁴

O peptídeo YY (PYY) foi descrito e caracterizado no início dos anos 1980;⁴⁵ inicialmente estudado relativamente a um eventual efeito no pâncreas endócrino, demonstrou-se que este efeito é reduzido e apenas obtido em doses não fisiológicas.⁴⁶ A sua secreção pelas células L a nível do tubo digestivo distal ocorre na fase pós-prandial, de acordo com o teor calórico da refeição.⁴⁷ Tendo em conta as suas analogias com o neuropeptídeo Y, conseguiu-se demonstrar, em estudos experimentais, que exercia um efeito agonista do recetor YR2 a nível do núcleo arqueado ou infundibular do hipotálamo, promovendo a redução do apetite e da ingestão de alimentos, tanto em modelos animais como em humanos⁴⁸ (Tabela 1).

O papel do tubo digestivo no complexo sistema endócrino que regula o apetite, a ingestão de alimentos e a saciedade, bem como o dispêndio energético, foi ainda reforçado com a descoberta da grelina, uma hormona composta de 28 aminoácidos e segregada sobretudo no estômago.⁴⁹ A nível central, a grelina, na sua forma acilada, interage com neurónios do núcleo arqueado do hipotálamo promovendo a expressão do neuropeptídeo Y, o mais potente neuropeptídeo orexigénico central.⁵⁰ Estimula ainda o esvaziamento gástrico e a motilidade do intestino delgado, bem como a ingestão de alimentos, através do controlo

vagal.⁵¹ Foi demonstrado que a sua administração exógena induz um aumento da ingestão alimentar e da obesidade.^{52,53} Aparentemente atua ainda no metabolismo da glicose provocando hiperglicemia e redução dos níveis da insulina sérica em voluntários saudáveis⁵⁴ (Tabela 1).

O efeito entero-endócrino da cirurgia

A melhoria do controlo glicémico em doentes obesos portadores de diabetes tipo 2 submetidos a cirurgia bariátrica faz-se acompanhar por profundas modificações da secreção hormonal gástrica e entérica no pós-operatório, nomeadamente na fase pós-prandial. O *bypass* gástrico representa uma das técnicas cirúrgicas mais bem estudadas neste contexto, verificando-se um aumento significativo dos níveis pós-prandiais do GLP-1 e do PYY em comparação com os valores pré-operatórios,⁵⁵⁻⁵⁷ ou com grupos controle de doentes obesos e não-obesos.¹⁷ Resultados semelhantes foram descritos em doentes obesos diabéticos submetidos a gastrectomia vertical calibrada.^{58,59}

Um dos efeitos mais significativos do GLP-1 no contexto da diabetes tipo 2 observa-se a nível da célula beta do pâncreas, com aumento da secreção de insulina e da proliferação destas células e diminuição da sua apoptose. Consequentemente, a secreção de insulina induzida por carga oral de glicose, em comparação com a secreção após carga endovenosa, aumenta após cirurgia bariátrica. Em doentes submetidos a *bypass* gástrico, este efeito incretina $[(\text{InsulinaAUC}_{\text{oral}} - \text{InsulinaAUC}_{\text{isoglycose IV}}) / \text{InsulinaAUC}_{\text{oral}} \times 100\%]$ quadruplica comparativamente aos valores pré-operatórios.⁶⁰

Em relação à grelina em jejum após *bypass* gástrico, os resultados são contraditórios, tendo sido observados valores reduzidos,^{61,62} estáveis,⁵⁵ ou até aumentados, no caso de doentes com perda contínua de peso.⁶³ Uma redução sustentada da grelina em jejum foi observada em doentes submetidos a cirurgias com ressecção do fundo gástrico, local da maior produção deste peptídeo, como a gastrectomia verti-



cal calibrada⁶⁴ ou a derivação bilio-pancreática com *duodenal switch*.⁶⁵ No entanto, a deficiente supressão pós-prandial da grelina em doentes obesos é restaurada pela modificação cirúrgica do tubo digestivo através de cirurgia bariátrica.^{56,66}

Em doentes obesos com diabetes tipo 2, a cirurgia bariátrica aumenta a secreção pós-prandial das hormonas incretinas, como o GLP-1, com subsequente incremento da secreção de insulina. A ingestão alimentar pós-operatória é reduzida, consequência da ação de hormonas com efeito anorético como o GLP-1 e o PYY, e da supressão pós-prandial de hormonas orexigénicas como a grelina.

Investigação em modelos animais de diabetes tipo 2

Estudos experimentais iniciais em roedores diabéticos tipo 2 não-obesos, os ratos Goto-Kakizaki, sugeriram que a exclusão cirúrgica do duodeno poderia melhorar o controlo glicémico, mesmo sem induzir uma perda de peso significativa. No entanto, nenhum efeito estatisticamente significativo foi observado relativamente aos níveis sistémicos de insulina e GIP em jejum,⁶⁷ ou aos de insulina, GIP e GLP-1 em resposta à ingestão de glicose.⁶⁸ Contudo, no mesmo modelo animal, a transposição ileal sem exclusão duodenal induziu uma melhoria do controlo glicémico e um aumento significativo dos níveis de GLP-1 após carga oral de glicose, possivelmente devido à chegada precoce de alimentos não digeridos ao íleon terminal.⁶⁹ Comparando os efeitos da gastrectomia vertical com os do *bypass* gástrico neste modelo, demonstrou-se, ainda, que ambas as técnicas tinham efeitos semelhantes nas três hormonas do tubo digestivo particularmente associadas à ingestão alimentar, o GLP-1, o PYY e a grelina, promovendo a restauração do perfil hormonal estimulado por uma refeição líquida mista, semelhante ao observado em ratos Wistar não diabéticos; ao mesmo tempo, verificou-se uma melhoria franca do controlo glicémico global com uma redução da hemoglobina glicada em relação aos valores pré-operatórios e em comparação aos ratos Goto-Kakizaki nos grupos

controlo ou submetidos a cirurgia simulada.⁷⁰ No mesmo modelo animal, o efeito de ambas as intervenções cirúrgicas na secreção pancreática é ambíguo, não tendo sido possível demonstrar um aumento consistente da insulina sérica estimulada após gastrectomia vertical e *bypass* gástrico, porém acompanhado por um aumento tardio da glucagina pós-prandial.⁷¹

Também a transposição de um segmento do íleon distal para o jejuno proximal promoveu uma redução da ingestão de alimentos e do aumento de peso em ratos normais Long-Evans.⁷² Após gavagem oral com glicose e intralipid, uma emulsão de gorduras, observou-se um aumento dos níveis de GLP-1 e PYY nos animais operados, em comparação com os animais submetidos a cirurgia simulada. No estudo *post mortem* demonstrou-se uma sobre-expressão do mRNA intestinal da proglucagina (precursor do GLP-1) e PYY no segmento ileal transposto. Um aumento triplo da expressão do mRNA intestinal da proglucagina foi também observado em estudos análogos com ratos Goto-Kakizaki [73]. Estes resultados foram ainda confirmados em ratos UCD-T2DM, um modelo poligénico obeso de diabetes tipo 2, verificando-se atraso no aparecimento da diabetes, melhor tolerância à glicose com incremento da secreção de insulina, bem como preservação da arquitetura dos ilhéus de Langerhans.⁷⁴

Aparentemente, a exclusão duodenal isolada tem um efeito reduzido no controlo da diabetes em modelos animais e não explica os resultados obtidos em comparação com a gastrectomia vertical; já a transposição proximal de um segmento ileal promove um incremento significativo da secreção de hormonas digestivas com efeitos anorexigénico e incretina, possivelmente em resposta à estimulação precoce das células intestinais secretoras pelo bolo alimentar.

Cirurgia metabólica em doentes não obesos ou com obesidade grau I portadores de diabetes tipo 2

Para além dos resultados favoráveis da cirurgia bariátrica na remissão da diabetes tipo 2 em doentes obesos (obesidade graus II e III), efeitos semelhantes



no metabolismo da glicose têm sido observados em doentes diabéticos sem obesidade severa ou mórbida (IMC <35 kg/m²) após derivação bilio-pancreática.⁷⁵ Num estudo comparativo, 18 doentes com diabetes tipo 2 e índice de massa corporal de 28 – 35 kg/m² foram submetidos a gastrectomia vertical calibrada laparoscópica ou a tratamento médico, tendo sido seguidos durante um ano; a glicémia em jejum e a HbA1c melhoraram significativamente no grupo cirúrgico, com uma taxa de remissão de 88,8%.⁷⁶ Uma outra série incluiu 66 doentes com obesidade grau I ou ligeira (IMC 30 – 35 kg/m²) que foram submetidos a *bypass* gástrico tendo sido possível obter a remissão da diabetes em 88% dos casos, após um *follow-up* mediano de 5 anos.⁷⁷ Também dois estudos recentes com 30 e 31 pacientes, igualmente com obesidade ligeira submetidos a *bypass* gástrico, demonstraram resultados favoráveis com taxas de remissão de 65% e 93,6% após 2 e 3 anos de seguimento.^{78,79}

Outras abordagens, ainda consideradas experimentais e derivadas de estudos em modelos animais, incluem o *bypass* gastro-duodenal e a transposição ileal. O efeito do *bypass* gastro-duodenal isolado, sem redução do reservatório gástrico, foi limitado, com uma redução dos valores de HbA1c para níveis inferiores a 7%, em apenas 40% dos 35 doentes incluídos, sem melhoria significativa da sensibilidade à insulina.⁸⁰ No entanto, a transposição ileal, quando associada à gastrectomia vertical calibrada, obteve efeitos favoráveis em 198 doentes diabéticos não obesos, com uma taxa de remissão de 78,3% (HbA1c <6,5%) após um *follow-up* médio de 39,1 meses;⁸¹ a modificação da técnica cirúrgica que associa a exclusão duodenal à transposição ileal parece ser particularmente eficaz em doentes mais magros e com uma história de diabetes mais prolongada.^{81,82}

De acordo com os resultados de séries iniciais, poder-se-á concluir que a cirurgia da diabetes tipo 2 em doentes com obesidade ligeira parece ser exequível e eficaz no controlo do metabolismo da glicose na maioria dos doentes, tanto utilizando técnicas convencionais como abordagens consideradas ainda experimentais como a transposição ileal.

Guidelines e orientações técnicas de sociedades médicas e cirúrgicas

O índice da massa corporal (IMC) tem sido utilizado para identificar doentes com obesidade severa ou mórbida que possam ter indicação cirúrgica, desde a conferência de consenso dos *National Institutes of Health* dos EUA, em 1991, que abordou as indicações da cirurgia gastrointestinal para a obesidade severa.⁸³ Assim, apenas doentes com IMC ≥40 kg/m² ou ≥35 kg/m² e patologia severa associada à obesidade, como a hipertensão arterial de difícil controlo, a diabetes tipo 2, ou a síndrome de apneia-hipopneia do sono, têm sido considerados candidatos à cirurgia, de acordo com a maior parte das *guidelines* de sociedades cirúrgicas como a Sociedade Europeia para a Cirurgia Endoscópica.⁸⁴

No entanto, os resultados da cirurgia no controlo das co-morbilidades, bem como o avanço tecnológico e científico, incluindo a melhoria dos cuidados peri-operatórios e a introdução da cirurgia laparoscópica, fizeram expandir os limites da indicação cirúrgica para além do controlo do excesso de peso [85]. Uma recente revisão sistemática e meta-análise de 11 estudos observacionais e cinco estudos randomizados comparando cirurgia bariátrica com tratamento anti-diabético convencional, incluindo 6131 doentes obesos (IMC ≥30kg/m²) e portadores de diabetes tipo 2, demonstrou uma maior eficácia da abordagem cirúrgica em comparação com o tratamento convencional, com uma taxa média de remissão da diabetes de 63,5% *vs.* 15,6% no grupo submetido a tratamento convencional (p<0,001).⁸⁶

Muitas sociedades médicas incluíram, assim, a opção cirúrgica nas suas recomendações terapêuticas relativamente ao tratamento da diabetes tipo 2, nomeadamente em doentes com obesidade severa ou mórbida (tabela 2). A indicação cirúrgica em doentes com um IMC ≥35 kg/m² parece ser quase consensual. No entanto, o tratamento cirúrgico em doentes com um índice de massa corporal menor é ainda objeto de controvérsia e a decisão terapêutica deverá ser individualizada, de acordo com a melhor evidência científica, a capacidade técnica instalada e as preferências do doente.



TABELA 2 Recomendações terapêuticas e índice de massa corporal* em doentes com diabetes tipo 2

IMC	<30 kg/m ²	30 – 35 kg/m ²	≥35 kg/ m ²
ADA 2014 ⁸⁷	N	(I)	S?
IDF 2011 ⁸⁸	(I)	S?	S
ASMBS 2013 ⁸⁹	(I)	S?	S
IFSO-EC / EASO 2014 ⁹⁰	(I)	S?	S

IMC = Índice de massa corporal. ADA = American Diabetes Association. IDF = International Diabetes Federation. ASMBS = American Society for Metabolic and Bariatric Surgery. IFSO-EC = International Federation for the Surgery of Obesity – European Chapter. EASO = European Association for the Study of Obesity. N = Não. (I) = No contexto de protocolos de investigação. S? = A considerar, nomeadamente em caso de insucesso do tratamento médico. S = Sim.

* Na população asiática os limites do índice de massa corporal devem ser reduzidos em 2.5 kg/m².

CONCLUSÕES

As hormonas do tubo digestivo desempenham um importante papel na secreção de insulina e na homeostase da glicose, tanto em condições fisiológicas como em doentes com diabetes tipo 2. Intervenções cirúrgicas bariátricas como o *bypass* gástrico, a gastrectomia vertical calibrada ou a derivação bilio-pancreática, utilizadas no tratamento da obesidade severa ou mórbida, alteram o perfil hormonal digestivo, estimulando a secreção de hormonas incretinas e anoréticas como o GLP-1 e o PYY e suprimindo hormonas orexigénicas

como a grelina. Estas intervenções incluem assim uma componente metabólica e neuro-endócrina importante que favorece a resolução da diabetes tipo 2, mesmo em doentes com obesidade ligeira ou excesso de peso apenas, cujo tratamento cirúrgico, incluindo a interposição ileal, é ainda objeto de estudo. No entanto, grandes séries hospitalares, estudos randomizados e meta-análises têm vindo a validar a eficácia da abordagem cirúrgica, que deve ser proposta a um número crescente de doentes com diabetes tipo 2, de acordo com as mais recentes orientações terapêuticas das sociedades médicas e cirúrgicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 6th edition. 2013.
2. Unick JL, Beavers D, Jakicic JM, Kitabchi AE, Knowler WC, Wadden TA, et al. Effectiveness of lifestyle interventions for individuals with severe obesity and type 2 diabetes: results from the Look AHEAD trial. *Diabetes Care* 2011;34(10):2152–7.
3. The Look AHEAD Research Group. Eight-year weight losses with an intensive lifestyle intervention: the look AHEAD study. *Obesity (Silver Spring)* 2014;22(1):5–13.
4. Unick JL, Beavers D, Bond DS, Clark JM, Jakicic JM, Kitabchi AE, et al. The long-term effectiveness of a lifestyle intervention in severely obese individuals. *Am J Med* 2013;126(3):236–42, 242.e1–2.
5. Sjöström L, Lindroos A-K, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004;351(26):2683–93.
6. Sjöström L, Narbro K, Sjöström 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.
7. Pories WJ, Caro JF, Flickinger EG, Meelheim HD, Swanson MS. The control of diabetes mellitus (NIDDM) in the morbidly obese with the Greenville Gastric Bypass. *Ann Surg* 1987;206(3):316–23.
8. 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 350–2.



9. Jiménez A, Casamitjana R, Flores L, Viaplana J, Corcelles R, Lacy A, et al. Long-term effects of sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass surgery on type 2 diabetes mellitus in morbidly obese subjects. *Ann Surg* 2012;256(6):1023–9.
10. Marinari GM, Papadia FS, Briatore L, Adami G, Scopinaro N. Type 2 diabetes and weight loss following biliopancreatic diversion for obesity. *Obes Surg* 2006;16(11):1440–4.
11. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrback K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004;292(14):1724–37.
12. Buchwald H, Estok R, Fahrback K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2009;122(3):248–56.e5.
13. Arterburn DE, Bogart A, Sherwood NE, Sidney S, Coleman KJ, Haneuse S, et al. A multisite study of long-term remission and relapse of type 2 diabetes mellitus following gastric bypass. *Obes Surg* 2013;23(1):93–102.
14. Ballantyne GH, Farkas D, Laker S, Wasielewski A. Short-term changes in insulin resistance following weight loss surgery for morbid obesity: laparoscopic adjustable gastric banding versus laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* 2006;16(9):1189–97.
15. Wickremesekera K, Miller G, Naotunne TD, Knowles G, Stubbs RS. Loss of insulin resistance after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a time course study. *Obes Surg* 2005;15(4):474–81.
16. Eickhoff H, Guimarães A, Louro TM, Seça RM, Castro E Sousa F. Insulin resistance and beta cell function before and after sleeve gastrectomy in obese patients with impaired fasting glucose or type 2 diabetes. *Surg Endosc* 2015;29:438–43.
17. Le Roux CW, Aylwin SJB, Batterham RL, Borg CM, Coyle F, Prasad V, et al. Gut Hormone Profiles Following Bariatric Surgery Favor an Anorectic State, Facilitate Weight Loss, and Improve Metabolic Parameters. *Ann Surg* 2006;243(1):108–14.
18. McIntyre N, Holdsworth CD, Turner DS. New interpretation of oral glucose tolerance. *Lancet* 1964;2(7349):20–1.
19. Dupre J. An intestinal hormone affecting glucose disposal in man. *Lancet* 1964;2(7361):672–3.
20. Samols E, Marri G, Marks V. Promotion of insulin secretion by glucagon. *Lancet* 1965;2(7409):415–6.
21. Samols E, Tyler J, Megyesi C, Marks V. Immunochemical glucagon in human pancreas, gut, and plasma. *Lancet* 1966;2(7466):727–9.
22. Brown JC, Mutt V, Pederson RA. Further purification of a polypeptide demonstrating enterogastrone activity. *J Physiol* 1970;209(1):57–64.
23. Polak JM, Bloom SR, Kuzio M, Brown JC, Pearse A G. Cellular localization of gastric inhibitory polypeptide in the duodenum and jejunum. *Gut* 1973;14(4):284–8.
24. Dupre J, Ross SA, Watson D, Brown JC. Stimulation of insulin secretion by gastric inhibitory polypeptide in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1973;37(5):826–8.
25. Taminato T, Seino Y, Goto Y, Inoue Y, Kadowaki S. Synthetic gastric inhibitory polypeptide. Stimulatory effect on insulin and glucagon secretion in the rat. *Diabetes* 1977;26(5):480–4.
26. Meier JJ, Gallwitz B, Siepmann N, Holst JJ, Deacon CF, Schmidt WE, et al. Gastric inhibitory polypeptide (GIP) dose-dependently stimulates glucagon secretion in healthy human subjects at euglycaemia. *Diabetologia* 2003;46(6):798–801.
27. Creutzfeldt W, Ebert R, Willms B, Frerichs H, Brown JC. Gastric inhibitory polypeptide (GIP) and insulin in obesity: increased response to stimulation and defective feedback control of serum levels. *Diabetologia* 1978;14(1):15–24.
28. Elahi D, McAloon-Dyke M, Fukagawa NK, Meneilly GS, Sclater AL, Minaker KL, et al. The insulinotropic actions of glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and glucagon-like peptide-1 (7-37) in normal and diabetic subjects. *Regul Pept* 1994;51(1):63–74.
29. Holst JJ, Gromada J, Nauck MA. The pathogenesis of NIDDM involves a defective expression of the GIP receptor. *Diabetologia* 1997;40(8):984–6.
30. Meier JJ, Gallwitz B, Kask B, Deacon CF, Holst JJ, Schmidt WE, et al. Stimulation of insulin secretion by intravenous bolus injection and continuous infusion of gastric inhibitory polypeptide in patients with type 2 diabetes and healthy control subjects. *Diabetes* 2004;53 Suppl 3:S220–4.
31. Marks V. The enteroinsular axis. *J Clin Pathol Suppl (Assoc Clin Pathol)* 1978;8:38–42.
32. Sarson DL, Scopinaro N, Bloom SR. Gut hormone changes after jejunoileal (JIB) or biliopancreatic (BPB) bypass surgery for morbid obesity. *Int J Obes* 1981;5(5):471–80.
33. Ebert R, Unger H, Creutzfeldt W. Preservation of incretin activity after removal of gastric inhibitory polypeptide (GIP) from rat gut extracts by immunoadsorption. *Diabetologia* 1983;24(6):449–54.
34. Eissele R, Göke R, Willemer S, Harthus HP, Vermeer H, Arnold R, et al. Glucagon-like peptide-1 cells in the gastrointestinal tract and pancreas of rat, pig and man. *Eur J Clin Invest* 1992;22(4):283–91.
35. Orskov C. Glucagon-like peptide-1, a new hormone of the entero-insular axis. *Diabetologia* 1992;35(8):701–11.
36. Nauck MA, Niedereichholz U, Ettl R, Holst JJ, Orskov C, Ritzel R, et al. Glucagon-like peptide 1 inhibition of gastric emptying outweighs its insulinotropic effects in healthy humans. *Am J Physiol* 1997;273(5 Pt 1):E981–8.
37. O'Halloran DJ, Nikou GC, Kreyman B, Ghatei MA, Bloom SR. Glucagon-like peptide-1 (7-36)-NH₂: a physiological inhibitor of gastric acid secretion in man. *J Endocrinol* 1990;126(1):169–73.
38. Turton MD, O'Shea D, Gunn I, Beak SA, Edwards CM, Meeran K, et al. A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature* 1996;379(6560):69–72.
39. Stanley S, Wynne K, Bloom S. Gastrointestinal satiety signals III. Glucagon-like peptide 1, oxyntomodulin, peptide YY, and pancreatic polypeptide. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004;286(5):G693–7.
40. Gutzwiller JP, Drewe J, Göke B, Schmidt H, Rohrer B, Lareida J, et al. Glucagon-like peptide-1 promotes satiety and reduces food intake in patients with diabetes mellitus type 2. *Am J Physiol* 1999;276(5 Pt 2):R1541–4.



41. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006;368(9548):1696–705.
42. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35(6):1364–79.
43. Shyangdan DS, Royle PL, Clar C, Sharma P, Waugh NR. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord* 2010;10(1):20.
44. Deacon CF, Mannucci E, Ahrén B. Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes—a review and meta analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012;14(8):762–7.
45. Tatemoto K. Isolation and characterization of peptide YY (PYY), a candidate gut hormone that inhibits pancreatic exocrine secretion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1982;79(8):2514–8.
46. Szcówka J, Tatemoto K, Rajamäki G, Efenđić S. Effects of PYY and PP on endocrine pancreas. *Acta Physiol Scand* 1983;119(2):123–6.
47. Adrian TE, Ferri GL, Bacarese-Hamilton AJ, Fuessl HS, Polak JM, Bloom SR. Human distribution and release of a putative new gut hormone, peptide YY. *Gastroenterology* 1985;89(5):1070–7.
48. Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, Herzog H, Cohen MA, Dakin CL, et al. Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature* 2002;418(6898):650–4.
49. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999;402(6762):656–60.
50. Heijboer a C, Pijl H, Van den Hoek a M, Havekes LM, Romijn J a, Corssmit EPM. Gut-brain axis: regulation of glucose metabolism. *J Neuroendocrinol* 2006;18(12):883–94.
51. Masuda Y, Tanaka T, Inomata N, Ohnoma N, Tanaka S, Itoh Z, et al. Ghrelin stimulates gastric acid secretion and motility in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;276(3):905–8.
52. Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000;407(6806):908–13.
53. Wren AM, Small CJ, Ward HL, Murphy KG, Dakin CL, Taheri S, et al. The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. *Endocrinology* 2000;141(11):4325–8.
54. Broglio F, Arvat E, Benso A, Gottero C, Muccioli G, Papotti M, et al. Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(10):5083–6.
55. Borg CM, le Roux CW, Ghatei M a, Bloom SR, Patel a G, Aylwin SJB. Progressive rise in gut hormone levels after Roux-en-Y gastric bypass suggests gut adaptation and explains altered satiety. *Br J Surg* 2006;93(2):210–5.
56. Korner J, Bessler M, Cirilo LJ, Conwell IM, Daud A, Restuccia NL, et al. Effects of Roux-en-Y gastric bypass surgery on fasting and postprandial concentrations of plasma ghrelin, peptide YY, and insulin. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(1):359–65.
57. Morínigo R, Moizé V, Musri M, Lacy AM, Navarro S, Marín JL, et al. Glucagon-like peptide-1, peptide YY, hunger, and satiety after gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(5):1735–40.
58. Santoro S, Milleo FQ, Malzoni CE, Klajner S, Borges PCM, Santo MA, et al. Enterohormonal changes after digestive adaptation: five-year results of a surgical proposal to treat obesity and associated diseases. *Obes Surg* 2008;18(1):17–26.
59. Papamargaritis D, le Roux CW, Sioka E, Koukoulis G, Tzovaras G, Zacharoulis D. Changes in gut hormone profile and glucose homeostasis after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis* 2013;9(2):192–201.
60. Laferrère B, Heshka S, Wang K, Khan Y, McGinty J, Teixeira J, et al. Incretin levels and effect are markedly enhanced 1 month after Roux-en-Y gastric bypass surgery in obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(7):1709–16.
61. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen P a, Ma MK, Dellinger EP, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2002;346(21):1623–30.
62. Frühbeck G, Rotellar F, Hernández-Lizoain JL, Gil MJ, Gómez-Ambrosi J, Salvador J, et al. Fasting plasma ghrelin concentrations 6 months after gastric bypass are not determined by weight loss or changes in insulinemia. *Obes Surg* 2004;14(9):1208–15.
63. Faraj M, Havel PJ, Phélis S, Blank D, Sniderman AD, Cianflone K. Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin, leptin, and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(4):1594–602.
64. Langer FB, Reza Hoda M a, Bohdjalian a, Felberbauer FX, Zacherl J, Wenzl E, et al. Sleeve gastrectomy and gastric banding: effects on plasma ghrelin levels. *Obes Surg* 2005;15(7):1024–9.
65. Kotidis E V, Koliakos GG, Baltzopoulos VG, Ioannidis KN, Yovos JG, Papavramidis ST. Serum ghrelin, leptin and adiponectin levels before and after weight loss: comparison of three methods of treatment—a prospective study. *Obes Surg* 2006;16(11):1425–32.
66. Korner J, Inabnet W, Conwell IM, Taveras C, Daud A, Olivero-Rivera L, et al. Differential effects of gastric bypass and banding on circulating gut hormone and leptin levels. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14(9):1553–61.
67. Rubino F, Marescaux J. Effect of duodenal-jejunal exclusion in a non-obese animal model of type 2 diabetes: a new perspective for an old disease. *Ann Surg* 2004;239(1):1–11.
68. Pacheco D, de Luis DA, Romero A, González Sagrado M, Conde R, Izaola O, et al. The effects of duodenal-jejunal exclusion on hormonal regulation of glucose metabolism in Goto-Kakizaki rats. *Am J Surg* 2007;194(2):221–4.
69. Patriti A, Facchiano E, Annetti C, Aisa MC, Galli F, Fanelli C, et al. Early improvement of glucose tolerance after ileal transposition in a non-obese type 2 diabetes rat model. *Obes Surg* 2005;15(9):1258–64.



70. Eickhoff H, Louro TM, Matafome PN, Vasconcelos F, Seíça RM, Castro E Sousa F. Amelioration of glycemic control by sleeve gastrectomy and gastric bypass in a lean animal model of type 2 diabetes: restoration of gut hormone profile. *Obes Surg* 2015;25(1):7–18.
71. Eickhoff H, Louro T, Matafome P, Seíça R, Castro Sousa F. Glucagon secretion after metabolic surgery in diabetic rodents. *J Endocrinol* 2014;223(3):255–65.
72. Strader AD, Vahl TP, Jandacek RJ, Woods SC, D'Alessio D a, Seeley RJ. Weight loss through ileal transposition is accompanied by increased ileal hormone secretion and synthesis in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;288(2):E447–53.
73. Patrìti A, Aisa MC, Annetti C, Sidoni A, Galli F, Ferri I, et al. How the hindgut can cure type 2 diabetes. Ileal transposition improves glucose metabolism and beta-cell function in Goto-kakizaki rats through an enhanced Proglucagon gene expression and L-cell number. *Surgery* 2007;142(1):74–85.
74. Cummings BP, Strader AD, Stanhope KL, Graham JL, Lee J, Raybould HE, et al. Ileal interposition surgery improves glucose and lipid metabolism and delays diabetes onset in the UCD-T2DM rat. *Gastroenterology* 2010;138(7):2437–46, 2446.e1.
75. Scopinaro N, Adami GF, Papadia FS, Camerini G, Carlini F, Briatore L, et al. The effects of biliopancreatic diversion on type 2 diabetes mellitus in patients with mild obesity (BMI 30-35 kg/m²) and simple overweight (BMI 25-30 kg/m²): a prospective controlled study. *Obes Surg* 2011;21(7):880–8.
76. Abbatini F, Capoccia D, Casella G, Coccia F, Leonetti F, Basso N. Type 2 diabetes in obese patients with body mass index of 30-35 kg/m²: sleeve gastrectomy versus medical treatment. *Surg Obes Relat Dis* 2012;8(1):20–4.
77. Cohen R V, Pinheiro JC, Schiavon CA, Salles JE, Wajchenberg BL, Cummings DE. Effects of gastric bypass surgery in patients with type 2 diabetes and only mild obesity. *Diabetes Care* 2012;35(7):1420–8.
78. Boza C, Muñoz R, Salinas J, Gamboa C, Klaassen J, Escalona A, et al. Safety and efficacy of Roux-en-Y gastric bypass to treat type 2 diabetes mellitus in non-severely obese patients. *Obes Surg* 2011;21(9):1330–6.
79. Lanzarini E, Csendes A, Gutierrez L, Cuevas P, Lembach H, Molina JC, et al. Type 2 diabetes mellitus in patients with mild obesity: preliminary results of surgical treatment. *Obes Surg* 2013;23(2):234–40.
80. Cohen R, Caravatto PP, Correa JL, Noujaim P, Petry TZ, Salles JE, et al. Glycemic control after stomach-sparing duodenal-jejunal bypass surgery in diabetic patients with low body mass index. *Surg Obes Relat Dis* 2012;8(4):375–80.
81. DePaula AL, Stival AR, DePaula CCL, Halpern A, Vencio S. Surgical treatment of type 2 diabetes in patients with BMI below 35: mid-term outcomes of the laparoscopic ileal interposition associated with a sleeve gastrectomy in 202 consecutive cases. *J Gastrointest Surg* 2012;16(5):967–76.
82. Kota SK, Ugale S, Gupta N, Krishna SVS, Modi KD. Ileal Interposition with Diverted sleeve gastrectomy for treatment of Type 2 diabetes. *Indian J Endocrinol Metab* 2012;16(Suppl 2):S458–9.
83. Gastrointestinal surgery for severe obesity: National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. *Am J Clin Nutr* 1992;55(2 Suppl):615S – 619S.
84. Sauerland S, Angrisani L, Belachew M, Chevallerier JM, Favretti F, Finer N, et al. Obesity surgery: evidence-based guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES). *Surg Endosc* 2005;19(2):200–21.
85. Pories WJ, Dohm LG, Mansfield CJ. Beyond the BMI: the search for better guidelines for bariatric surgery. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18(5):865–71.
86. Ribaric G, Buchwald JN, McGlennon TW. Diabetes and weight in comparative studies of bariatric surgery vs conventional medical therapy: a systematic review and meta-analysis. *Obes Surg* 2014;24(3):437–55.
87. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care* 2014;37 Suppl 1(October 2013):S14–80.
88. Dixon JB, Zimmet P, Alberti KG, Rubino F. Bariatric surgery: an IDF statement for obese Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2011;28(6):628–42.
89. ASMBS Clinical Issues Committee. Bariatric surgery in class I obesity (body mass index 30-35 kg/m²). *Surg Obes Relat Dis* 2013;9(1): e1–10.
90. Fried M, Yumuk V, Oppert JM, Scopinaro N, Torres A, Weiner R, et al. Interdisciplinary European guidelines on metabolic and bariatric surgery. *Obes Surg* 2014;24(1):42–55.

Correspondência:

HANS EICKHOFF
e-mail: h.c.a.e@sapo.pt

Data de recepção do artigo:

09/07/2015

Data de aceitação do artigo:

19/01/2016

