VYVIANNE AZOUBEL ROIZENBLATT

# Efeito da dermolipectomia na sensibilidade à insulina em mulheres obesas, em fase de estabilidade de peso, após cirurgia bariátrica

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Endocrinologia
Orientador: Prof.Dr. Alfredo Halpern

São Paulo
2009

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Roizenblatt, Vyvianne Azoubel
Efeito da dermolipectromia na sensibilidade à insulina em mulheres obesas, em fase de estabilidade de peso, após cirurgia bariátrica / Vyvianne Azoubel Roizenblatt. -- São Paulo, 2009.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Departamento de Clínica Médica.
Área de concentração: Endocrinologia.
Orientador: Alfredo Halpern.

Descritores: 1.Obesidade 2.Gordura subcutânea 3.Resistência à insulina 4.Técnica *clamp* de glucose 5.Lipectomia

USP/FM/SBD-202/09

# DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a cinco pessoas muito importantes!

Aos meus pais, **Esther** e **Genário** que me deram a vida, amor, exemplos de conduta moral e de quem herdei o “gostinho” pela medicina.

Ao meu marido **Ricardo**, um grande incentivador, mesmo nos momentos mais difíceis, ele consegue dizer palavras animadoras. Ele está sempre presente para me ajudar e me fazer feliz.

Ao meu filho **Daniel**, fonte de imensas e infinitas alegrias e ao **filho(a) que está a caminho**, desde já muito querido(a).

# AGRADECIMENTOS

Ao **Dr. Alfredo**, grande estudioso da endocrinologia, em especial da obesidade. Agradeço pela oportunidade de desenvolver esta tese sob sua valiosa orientação e por despertar em mim o interesse pelas pesquisas na síndrome metabólica. Admiro a capacidade resolutiva e o otimismo do meu orientador.

À **Dra. Maria Edna de Melo**, pela colaboração na análise estatística. Incrível como ela está sempre pronta para ajudar.

À **Dra. Cíntia Cercato** pela ajuda na elaboração dos *slides*, tabelas e apresentação das aulas de qualificação e defesa.

À equipe de enfermagem do ambulatório de endocrinologia do HC-FMUSP. Agradeço à **Irene**, enfermeira chefe, por disponibilizar horários e funcionárias e às auxiliares de enfermagem, **Selma**, **Tiana** e **Isabel**, peritas em conseguir acesso venoso das pacientes obesas. Sem elas, a execução completa dos "*clamps*" não teria sido possível.

À **Marilda** pela ajuda na centrifugação e separação das amostras séricas.

À **equipe do Inrad-HC** que auxiliou ao agendar dos exames de DEXA.

Meu imenso obrigado a todas **pacientes** que participaram do protocolo, submetendo-se duas vezes a um exame demorado com coletas seriadas. Quase todas mantiveram o compromisso e foram até a etapa final. Numa tese essencialmente clínica, como esta, a atitude voluntária dos pacientes é fundamental.

À amiga **Diane Belchior**, também endocrinologista, pelo apoio na aula de qualificação, pelas sugestões no item discussão e pela convivência divertida.

À **Larissa Garcia Gomes** e ao **Alexander Jorge**, ambos endocrinologistas, que me apresentaram ao programa *Endnote*, organizador de referências bibliográficas. Atualmente, não imagino escrever uma tese ou qualquer artigo sem este "*software*".

Às babás do meu filho, **Vasti** e **D. Herondina** pelos cuidados dedicados ao Daniel, para que eu pudesse parar, estudar e escrever.

E enfim a **Deus** por todas as coisas boas que aconteceram, por todas as pessoas que encontrei neste caminho do início ao fim da tese. Conheci pessoas que me ajudaram, outras que impuseram obstáculos. Mas, cada uma, de maneiras distintas, ensinou-me a superar desafios e a crescer.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

# SUMÁRIO

Lista de abreviaturas, siglas e símbolos
Lista de figuras
Lista de tabelas
Resumo
Summary

1 INTRODUÇÃO.....1

1.1 Obesidade e resistência à insulina (RI).....1

1.2 Métodos de avaliação e diagnóstico da RI.....3

1.2.1 Métodos indiretos de avaliação de RI.....3
1.2.1.1 Insulinemia de jejum.....3
1.2.1.2 *Homeostasis Model Assessment* - HOMA.....4
1.2.1.3 Teste de Tolerância Oral à Glicose (TTOG).....5
1.2.1.4 Teste de Tolerância Endovenoso à Glicose com Amostras Freqüentes (Técnica do Modelo Mínimo).....5
1.2.1.5 *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index* (QUICKI).....6

1.2.2 Métodos diretos de avaliação de RI.....7
1.2.2.1 Teste de Tolerância Endovenoso à Insulina (KITT).....7
1.2.2.2 Teste de Supressão da Insulina.....7
1.2.2.3 Teste do *Clamp*.....8
1.2.2.3.1 *Clamp* Euglicêmico Hiperinsulinêmico (CEH).....8

1.3 Composição corporal massa magra (MM ou *Fat free mass = FFM*) x tecido adiposo.....10

1.4 Tecido Adiposo Abdominal.....10

1.4.1 Métodos Antropométricos de Avaliação do Tecido Adiposo Abdominal.....11
1.4.1.1 Classificação do tecido adiposo abdominal.....13
1.4.1.2 Métodos de imagem para avaliação do tecido adiposo...13
1.4.1.2.1 Densitometria de corpo inteiro (DEXA).....13
1.4.1.3 Métodos de imagem para avaliação do tecido adiposo abdominal visceral e subcutâneo.....13
1.4.1.3.1 Tomografia Computadorizada (TC).....13
1.4.1.3.2 Ressonância Nuclear Magnética (RNM).....13
1.4.1.3.3 Ultrassom (US).....14

1.5 Tecido Adiposo Visceral (VAT).....14

1.6 Tecido Adiposo Subcutâneo (SAT).....15

1.7 Adipocitocinas.....21

1.7.1 Leptina.....22
1.7.2 Adiponectina.....23

2 OBJETIVOS.....25

3 MÉTODOS .....26
3.1 Protocolo do estudo .....26
3.1.1 Critérios de inclusão .....27
3.1.2 Critérios de exclusão .....27
3.1.3 População do estudo (pacientes) .....28
3.2 *Clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico (CEH) .....28
3.3 Parâmetros antropométricos .....30
3.3.1 Peso.....30
3.3.2 Altura .....30
3.3.3 I.M.C. .....31
3.4 DEXA .....31
3.5 Laboratório .....32
3.5.1 Dosagem de glicemia .....32
3.5.2 Dosagem de insulinemia.....32
3.5.3 Dosagem de leptina .....33
3.5.4 Dosagem de adiponectina .....33
3.6 Cálculo do HOMA-IR.....34
3.7 Dermolipectomia abdominal.....34
3.8 Análise estatística .....35

4 RESULTADOS .....36

5 DISCUSSÃO .....50
5.1 Controvérsias entre o papel do VAT e SAT na RI .....50
5.2 Técnicas cirúrgicas para avaliar a RI do tecido subcutâneo .....51
5.3 *Clamp* – vantagens e desvantagens na avaliação da SI.....54
5.4 Associação entre captação de glicose, HOMA e adiponectina. .....58
5.5 Comparação dos nossos dados com os de Santomauro et al. .....60
5.6 Comparação da captação de glicose com outros estudos na literatura .....62

6 CONCLUSÕES.....64

7 ANEXOS.....65

8 REFERÊNCIAS .....95

Apêndices

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS.

| | |
|---|---|
| *AGL* | *ácido graxo livre* |
| ALT | alanina amino transferase |
| Apo A1 | apolipoproteína A1 |
| AST | aspartato aminio transferase |
| CA | circunferência abdominal |
| CEH | *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico |
| DEXA | *dual energy X-ray absorptiometry* |
| FSH | hormônio folículo estimulante |
| GLP-1 | *glucose like peptide – 1* |
| GOD | glicose oxidase |
| GPYR | gastrectomia parcial em Y de Roux |
| HDL | *high density lipoprotein* |
| HOMA | *homeostasis model assesment* |
| I | insulinemia |
| ICQ | índice cintura-quadril |
| IL-6 | interleucina – 6 |
| KITT | teste de tolerância endovenoso à insulina |
| LDL | *low density lipoprotein* |
| LH | hormônio luteinizante |
| M | captação de glicose |
| MM | massa magra |
| MVS | mínima variação significativa |
| NPY | neuropeptídeo Y |
| PA | pressão arterial |
| PAS | pressão arterial sistólica |
| POMC | Proopiomelanocortina |
| POD | Peroxidase |
| QUICKI | *quantitative insulin sensitivity check index* |
| RI | resistência à insulina |
| RNA | ácido ribonucléico mensageiro |
| RNM | ressonância nuclear magnética |
| SAT | tecido adiposo subcutâneo |
| SI | sensibilidade à insulina |
| SF | soro fisiológico |
| SM | síndrome metabólica |
| TC | tomografia computadorizada |
| TNF - α | fator de necrose tumoral α |
| TSH | hormônio tireoestimulante |
| T4l | tetraiodotironina livre |
| TTOG | teste de tolerância oral à glicose |
| TVP | trombose venosa profunda |
| US | Ultrassom |
| VAT | tecido adiposo visceral |
| VLDL | *very low density protein* |

# LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Diagrama esquemático do metabolismo de glicose estimulado pela insulina durante o CEH (40 mU/$m^2$/min) em indivíduos saudáveis ..... 9

Figura 2 - Diagrama de dispersão da variação de captação e massa magra no pré com reta de regressão ..... 45

Figura 3 - Diagrama de dispersão da variação de captação e idade com reta de regressão ..... 45

Figura 4 - Diagramas de dispersão da variação de captação (mg/kg/min) com a Idade, variação de peso, massa magra no pré e gordura retirada ..... 46

Figura 5 - Gráficos de valores individuais e médios das captações (mg/$m^2$/min) no pré do estudo atual e nos grupos de magras e obesas do estudo de Santomauro ..... 61

# LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados de peso, IMC, massa magra (MM), antes e após dermolipectomia e o peso da peça cirúrgica, com média, das 17 pacientes.....37

Tabela 2 - Dados laboratoriais (colesterol total, HDL, LDL, triglicérides e ácido úrico), pré e pós-dermolipectomia, com média, das 17 pacientes .....38

Tabela 3 - Valores do HOMA – IR antes e após dermolipectomia.....39

Tabela 4 - Captação de glicose em mg/kg/min das 17 pacientes pré e das 12 pacientes pós dermolipectomia, com média .....40

Tabela 5 - Valores de estatísticas descritivas para idade, altura e gordura retirada .....41

Tabela 6 - Captação de glicose em mg/kg/min das 12 pacientes pré e pós dermolipectomia, com média .....41

Tabela 7 - Valores de estatísticas descritivas para peso, IMC, massa magra e captação de glicose .....42

Tabela 8 - Coeficientes de correlação de Pearson das variações de captação e variação de peso, variação de massa magra, gordura retirada, massa magra no pré e idade.....43

Tabela 9 - Valores de Leptina (ng/mL) e Adiponectina (µg/mL) antes e após a dermolipectomia, com média. .....47

Tabela 10 - Valores de estatísticas descritivas para HOMA-IR, Leptina e Adipo.....48

Tabela 11 - Coeficientes de correlação de Pearson entre captação de glicose (mg/kg/min), leptina, adiponectina e HOMA-IR clássico na fase pré .....49

Tabela 12 - Coeficientes de correlação de Pearson entre Captação (mg/kg/min), Leptina, Adiponectina, Homa IR clássico na fase pós .....49

Tabela 13 - Valores de captações (mg/m$^2$/min) das 17 obesas antes da dermolipectomia, do estudo atual e dos magros e obesos “normais” do estudo de Santomauro et al.....61

Tabela 14 - Valores do “M” comparação entre vários estudos.....63

# RESUMO

Roizenblatt VA. *Efeito da dermolipectomia na sensibilidade à insulina, em mulheres obesas, em fase de estabilidade de peso, após cirurgia bariátrica* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009. 102p.

A obesidade induz resistência à insulina que é um dos passos para o diabetes do tipo 2 e as doenças cardiovasculares. Neste panorama, o papel do tecido adiposo visceral é inquestionável, mas o mesmo não é verdade para o tecido adiposo subcutâneo, especialmente da região abdominal. Isto confirma a importância da análise da composição e distribuição do tecido adiposo no corpo para definir risco metabólico. Se o papel do tecido adiposo subcutâneo é objeto de controvérsias, mais ainda é o efeito da retirada do mesmo, através da dermolipectomia na sensibilidade à insulina, aferida pelo *clamp.* O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da dermolipectomia abdominal na sensibilidade à insulina e nas adipocitocinas (adiponectina e leptina). Avaliamos 17 pacientes do sexo feminino, com idades entre 22 e 51 anos, obesas ou com sobrepeso. Todas eram ex-obesas mórbidas que haviam sido submetidas à gastrectomia parcial em Y de Roux, há no mínimo um ano antes da entrada no protocolo, com perda de pelo menos 30% do peso inicial, com peso estável (mas, ainda com grande quantidade de tecido subcutâneo abdominal). Destas, 12 concluíram o estudo, com realização do *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico, no início e três meses após a cirurgia plástica. O *clamp* teve duração total de três horas, com coletas seriadas de glicose e insulina a cada 10 minutos. A dose de infusão de insulina regular foi de 1 mU/kg/min, para elevar de forma aguda e mantida a insulinemia. No momento basal de cada teste foram coletadas amostras para dosagens bioquímicas, hormonais e para as adipocitocinas. A captação de glicose (valor M) foi calculada em mg de glicose por kg de peso corpóreo total por minuto, considerando os últimos trinta minutos do teste. O HOMA-IR também foi calculado. Antes de realizar o primeiro *clamp*, as pacientes realizaram o exame de DEXA (densitometria de corpo inteiro), todas no aparelho Hologic, o que permitiu a correlação da sensibilidade à insulina com a massa magra no antes da dermolipectomia. Considerando para análise estatística, as 12 pacientes, houve variação significativa de peso de 84 kg na fase pré para 81,8 kg na fase pós (p=0,015) e também de IMC (31,1 x 30,3 kg/m$^2$, com p=0,017). Não houve variação de massa magra (46,4 x 44,7 kg, com p=0,119) nem de captação de glicose (p=0,742). Não houve tampouco variação do HOMA-IR (p=0,722) como era de se esperar, já que não houve variação de captação. Notamos que na fase pré a sensibilidade à insulina correlacionou-se diretamente com a massa magra (r=0,80; p=0,002) e inversamente com a idade (r=-0,71; p=0,10). Não houve diferença das adipocitocinas: leptina (p=0,739) e adiponectina (p=0,940) quando comparadas as fases antes e depois da dermolipectomia.

Concluímos que a sensibilidade à insulina, aferida pelo *clamp* não se altera com a dermolipectomia abdominal, em mulheres ex-obesas mórbidas, embora ainda com sobrepeso ou obesidade e "metabolicamente normais". A sensibilidade à insulina aumenta com a massa magra e diminui com a idade, após a dermolipectomia, nesta população estudada.

Descritores: 1.Obesidade 2.Gordura subcutânea 3.Resistência à insulina 4.Técnica *clamp* de glicose 5.Lipectomia.

# SUMMARY

Roizenblatt VA. *Effect of dermolipectomy on insulin sensitivity in obese women, with stable weight, after bariatric surgery* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2009. 102p.

Obesity induces insulin resistance, which is one of the steps to type 2 diabetes and cardiovascular diseases. In this scenario, the role of visceral adipose tissue is undoubted, but the same is not true for subcutaneous adipose tissue, especially in abdominal region. This confirms the importance of analysis of composition and distribution of adipose tissue in the whole body to define metabolic risk. If the role of adipose subcutaneous tissue is debatable, even more is the abdominal dermolipectomy impact on insulin sensitivity, measured by clamp. The aim of the present study was to evaluate the effect of abdominal dermolipectomy on insulin sensitivity and adipocytokines (adiponectin and leptin). We evaluated 17 female patients, age range 22-51 years, obese or overweight. All patients were ex-morbid obese and had performed Roux en Y gastric bypass surgery, at least one year before the baseline, with lost of at least 30% of their initial body weight, with stable weight (but still with huge amount of abdominal subcutaneous adipose tissue). From these, 12 concluded the study, performing the clamp at the beginning of the protocol and three months after the plastic surgery. Clamp lasted three hours, with glucose and insulin samples drawn each ten minutes. Regular insulin infusion dose was 1 mU/kg/min to raise and sustain insulinaemia. At baseline from each test, samples were draw for biochemistry, hormones and adipocytokines. Glucose uptake (M-value) was calculated in mg of glucose, per kg of body weight per minute, considering the last thirty minutes. HOMA-IR was also calculated. Before underwent the first clamp, patients performed DEXA (dual energy X-ray absorptiometry), all in the same equipment (Hologic), what enabled correlation of insulin sensitivity and fat free mass (FFM) in the first phase. Considering for statistical purposes the 12 patients, there was significant weight variation; from 84 kg to 81,8 kg (p=0,015) and also BMI variation from 31,1 x 30,3 kg/m$^2$ (p=0,017). There was no FFM variation: 46,4 x 44,7 kg (p=0,119) neither glucose uptake (p=0,742). Even not of HOMA-IR (p=0,722) as expected, since there was not glucose uptake variation. In the first phase, insulin sensitivity was directly correlated with FFM (r=0,80; p=0,002) and inversely with age (r= - 0,71; p=0,10). There were no differences on adipocytokines: leptin (p=0,739) and adiponectin (p=0,940) before and after dermolipectomy. We conclude insulin sensitivity measured by clamp, was not modified by abdominal dermolipectomy in ex-morbid obese women, but still overwight or obese and "metabolically healthy". Insulin sensitivity raises with FFM and lowers with age, after dermolipectomy, in this population.



Descriptors: 1.Obesity 2.Subcutaneous fat 3.Insulin resistance 4.Glucose clamp technique 5.Lipectomy.

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Obesidade e resistência à insulina (RI)

Por obesidade, entendemos aquela situação clínica em que o indivíduo apresenta um excesso de tecido gorduroso. De forma equivocada, conceitua-se como sendo obeso quem apresenta IMC≥30 kg/m$^2$. Isto não é definição e sim uma classificação proposta pela Organização Mundial de Saúde e aplica-se quando o objetivo é avaliar prevalência e incidência em grupos populacionais.

A gordura no organismo apresenta uma série de funções, das quais uma das mais importantes é o fato de ser um grande depósito de energia. Esta reserva pode ser utilizada em condições especiais como escassez de alimentos, frio intenso, atividade física prolongada, etc. Nossos antepassados apresentavam um estilo de vida em que para obterem alimentos tinham necessidade de se locomover muito, além de terem um vestuário pouco adequado para enfrentar as variações climáticas. Acrescente-se a estes fatos condições primárias de moradia e perceberemos que neles o excesso de tecido gorduroso se constituía numa grande vantagem em termos de sobrevivência.

O evoluir dos anos trouxe avanços tecnológicos, como maior facilidade na obtenção de alimentos, meios de transporte velozes, um vestuário mais adequado e condições de moradia mais confortáveis. Isto fez com que este excesso de tecido adiposo se tornasse em parte desnecessário e até desvantajoso do ponto de vista da saúde. A obesidade tornou-se realmente uma doença, e não só isto, a doença metabólica mais comum do nosso século. Entre suas causas, incluem-se: genética, fatores ambientais e estilo de vida (dieta e atividade física). A epidemia atual também tem origem social. Um estudo que avaliou 12067 indivíduos participantes do protocolo de Framinghan mostrou que a chance de uma pessoa tornar-se obesa é de 57% se ela possui um amigo obeso; 40% se ela tem um irmão obeso do mesmo sexo (entre adultos) e 37% se o cônjuge é obeso. [1]

A obesidade é fator de risco para inúmeras outras doenças, como diabetes mellitus do tipo 2, dislipidemias, hipertensão arterial e doenças cardiovasculares. [2] Uma das razões mais importantes para esta morbidade causada pela obesidade é o fato dela ser fator determinante da resistência à insulina (RI). Vale salientar que a RI é um fenômeno tanto fisiológico como patológico. Puberdade e gestação são exemplos fisiológicos, já diabetes e obesidade são paradigmas de doença. [3]

Resistência à insulina é definida como diminuição da sensibilidade ou da responsividade às ações metabólicas da insulina, como oferta de glicose aos tecidos e inibição da produção hepática de glicose. [4]

## 1.2 Métodos de avaliação e diagnóstico da RI

A avaliação da sensibilidade à insulina (SI) ou da resistência à insulina (RI) é de bastante importância quer para a prática clínica quer para estudos científicos e existem vários métodos para quantificá-la.

Os métodos podem ser divididos em indiretos e diretos. Os indiretos só devem ser utilizados em condições de homeostase, pois a ação insulínica será avaliada pelo efeito da insulina endógena. Por outro lado, os métodos diretos analisam os efeitos de uma quantidade estabelecida de insulina, injetada em um determinado indivíduo.

### 1.2.1 Métodos indiretos de avaliação de RI

#### 1.2.1.1 Insulinemia de jejum

Em indivíduos normais, uma noite de jejum propicia uma situação, onde a glicose é mantida dentro do normal por níveis de insulina pouco variáveis e uma estável produção hepática de glicose. A secreção basal da insulina pela célula β pancreática será menor ou maior de acordo com a sensibilidade à mesma. Porém em indivíduos com hiperglicemia de jejum, esta normalidade deixa de existir e a insulinemia é inapropriadamente baixa e insuficiente para manter a euglicemia. Além deste limitante para melhor caracterizar a RI, a falta de padronização do método de dosagem da insulina não permite estabelecer um nível de corte para definir RI. [4]

#### 1.2.1.2 *Homeostasis Model Assessment* - HOMA

É um modelo de interação entre glicose e insulina a fim de prever as condições de homeostasia glicêmica em jejum. Tanto a versão original [5], como a atual (*Homa Calculator*; versão 2.2.2 para *Windows* de 12 de dezembro de 2007 do *Diabetes Trial Unit* da Universidade de Oxford) admitem uma alça de *feedback* entre o fígado e o pâncreas. Ou seja, a glicemia é regulada pela produção hepática de glicose que é dependente da insulina. Esta é secretada pela célula β pancreática em resposta à glicemia.

O índice avalia a função da célula beta pancreática (HOMA β) e a resistência à insulina (HOMA-IR). Ambos têm sido utilizados como um método prático que se baseia apenas nas concentrações plasmáticas de insulina e de glicose em jejum. Neste modelo, os resultados obtidos são inversamente proporcionais à SI. Por ser um método simples e de baixo custo de avaliação de RI, o HOMA-IR é considerado uma boa alternativa ao *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico, principalmente em estudos de larga escala. [6]

O cálculo é feito através da seguinte fórmula:

Resistência à insulina (HOMA-IR) = insulina (μU/mL) x glicemia (mmol/L) /22,5 [5]**.** O denominador 22,5 é um “fator normalizador”. Isto é, produto arbitrário de uma insulina de 5 μU/mL e uma glicose de 4,5 mmol/L = 22,5, considerando-se um indivíduo saudável, “normal”. Assim, o HOMA-IR=1,0 é considerado normal [4]. Valores acima de 1,0 indicam presença de RI tanto hepática como periférica [3]. Por outro lado, os valores de corte para o HOMA-IR com o objetivo de definir se um indivíduo é resistente à insulina são

variáveis de acordo com uma série de fatores, como etnia e idade, entre outros. O HOMA é amplamente utilizado em estudos epidemiológicos, clínicos e também de pesquisa.

#### 1.2.1.3 Teste de Tolerância Oral à Glicose (TTOG)

TTGO é capaz de diagnosticar intolerância à glicose e diabetes do tipo 2. Após jejum noturno, uma amostra sangüínea é colhida no tempo 0, em seguida é administrada ao paciente uma carga oral de dextrose (75 gramas) e colhidas amostras com 30, 60 e 120 minutos. O teste reflete a eficiência do corpo em dispor da glicose após uma sobrecarga oral e fornece informações úteis sobre a tolerância à glicose e principalmente sobre a função da célula β. É um teste que avalia a complexa resposta da célula β à glicose; desde os mecanismos celulares que desencadeiam e amplificam a liberação de insulina, como também os passos do eixo êntero-insular (ex: sinalização do receptor do GLP-1). Entretanto, é importante diferenciar tolerância à glicose da SI. As ações metabólicas da insulina, secreção da mesma, efeitos da incretina e outros fatores contribuem para a tolerância à glicose.

#### 1.2.1.4 Teste de Tolerância Endovenoso à Glicose com Amostras Freqüentes (Técnica do Modelo Mínimo)

Foi proposto por Bergman et al [7] e fornece uma medida da RI/SI através do decaimento da glicemia após uma administração endovenosa de glicose em bolus (0,3g/kg). Atualmente, uma variante

do teste inclui infusão venosa de insulina (4mU/kg/min) iniciando-se as dosagens após vinte minutos da infusão, com duração de cinco horas. Alguns até usam tolbutamida ao invés da insulina [3]. Várias amostras de glicemia e insulina são colhidas durante três horas e os dados são analisados por programa de computador, com duas equações básicas e abordagem dinâmica.

#### 1.2.1.5 *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index* (QUICKI)

O QUICKI assim como o HOMA é um índice calculado e desenvolvido por softwares com transformação matemática da glicemia e insulinemia de jejum, que fornece valores confiáveis e reprodutíveis da SI.[8] O desenvolvimento do método baseou-se nas dosagens dos primeiros vinte minutos do teste com a técnica do modelo mínimo. Estes números revelaram que níveis fisiológicos de glicemia e insulina de jejum oferecem informação fundamental para sensibilidade à insulina, como determinado pelo Clamp Euglicêmico Hiperinsulinêmico (CEH). Mas, uma vez que a insulina de jejum segue uma distribuição não linear, sua transformação logarítmica melhora sua correlação linear com a SI definida pelo *clamp*. Bons exemplos são os pacientes diabéticos com hiperglicemia de jejum e prejuízo da célula β com produção insuficiente de insulina para manter a euglicemia; nestes casos a adição do logarítimo corrige e resulta na correlação linear com o *clamp*. Esta correlação deve ser mantida tanto em diabéticos como não-diabéticos [4].

### 1.2.2 Métodos diretos de avaliação de RI

#### 1.2.2.1 Teste de Tolerância Endovenoso à Insulina (KITT)

Foi o primeiro método desenvolvido para avaliar RI *in vivo* [9]. Baseia-se na medida da taxa de decaimento da glicemia após dose injetável de insulina em bolus (0.1U/kg). A glicemia é dosada a cada 5 minutos de 10 a 40 minutos após a injeção de insulina. Os resultados são apresentados em escala semi-logarítimica e interpretados de acordo com a inclinação da curva [3]**.** Este método assume que a homeostase da glicose possui um único compartimento, através do qual a insulina promove a queda da glicemia, por aumentar a captação nos tecidos-alvos ou por bloquear a produção hepática da glicose. Um grande limitante deste teste é a hipoglicemia.

#### 1.2.2.2 Teste de Supressão da Insulina

Este método foi idealizado por Shen et al[10] e modificado por Harano et al[11]. Em jejum, o paciente recebe somatostatina endovenosa a fim de suprimir a produção endógena de insulina e de glucagon. Simultaneamente, insulina (25 mU/m$^2$/min) e glicose (240 mg/m$^2$/min) são infundidas durante três horas. Assume-se o alcance do estado de equilíbrio entre 150 a 180 minutos após o início da infusão. Neste momento, ao contrário do *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico, quanto maior a glicemia, pior é a SI [4].

#### 1.2.2.3 Teste do *Clamp*

##### 1.2.2.3.1 *Clamp* Euglicêmico Hiperinsulinêmico (CEH)

O *Clamp* Euglicêmico Hiperinsulinêmico (CEH) foi eleito há anos pela comunidade de diabetólogos e persiste como o padrão ouro para avaliar a RI apesar da sua execução trabalhosa e quase artesanal. Consiste na elevação aguda e sustentada da concentração plasmática de insulina (aproximadamente: 100 µU/ml, numa primeira infusão de insulina). A glicemia é mantida constante em níveis basais por uma infusão (em ml/h) variável de glicose usando o princípio de feedback negativo. Sob estas condições de euglicemia em equilíbrio ("*steady-state*") a taxa de infusão de glicose equivale à captação de glicose por todos os tecidos do corpo e assim torna-se uma medida de sensibilidade tissular à insulina exógena. Este teste deve ter uma duração mínima de 2 horas e média de 3 horas [12]**.** Em alguns trabalhos chega a ser realizado por cinco horas [13], com glicose marcada com [3-3H] para avaliar a cinética da glicose. [14]

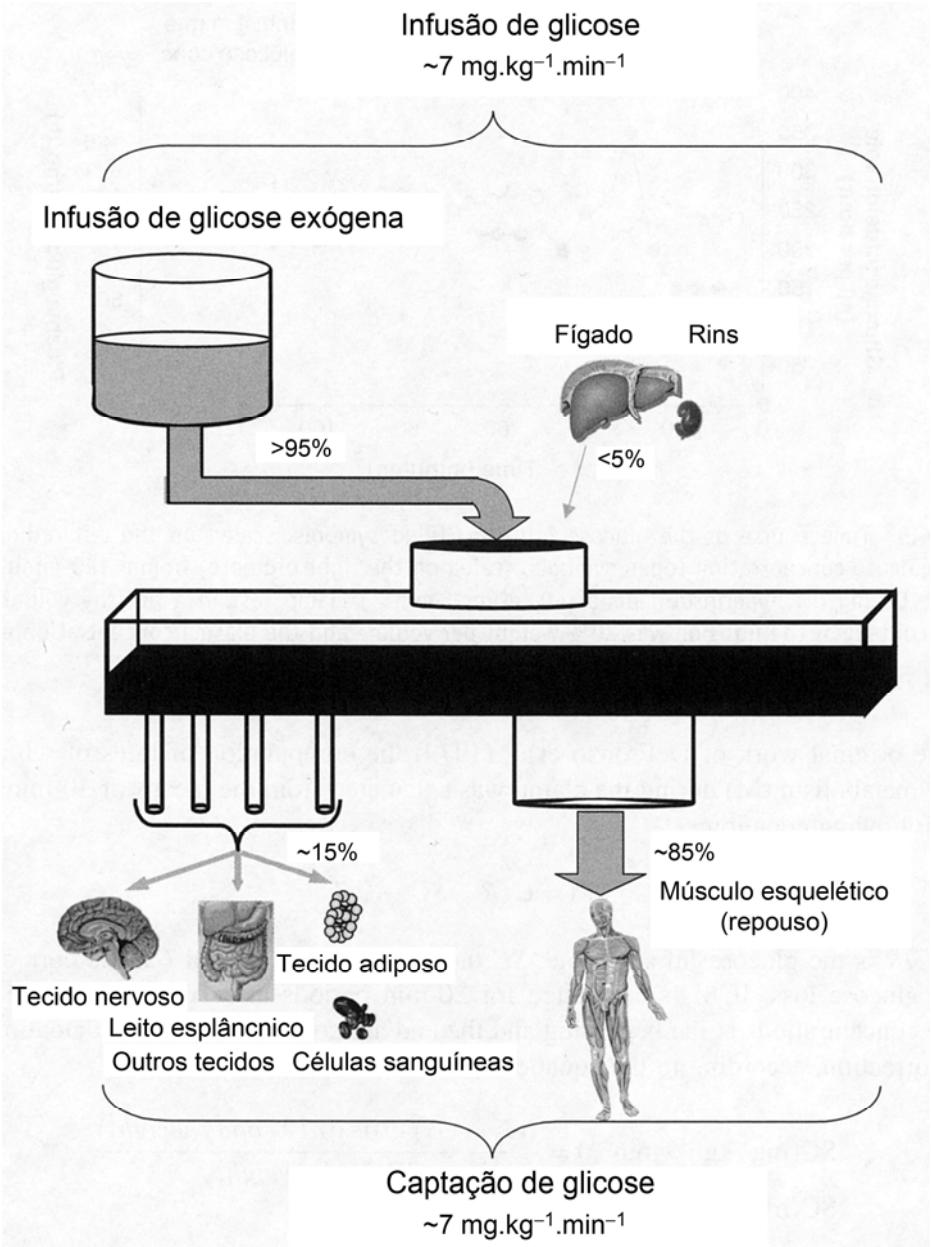


**Figura 1 - Diagrama esquemático do metabolismo de glicose estimulado pela insulina durante o CEH (40 mU/m$^2$/min) em indivíduos saudáveis**

Como o débito endógeno de glicose é quase completamente suprimido pela hiperinsulinemia, a infusão exógena de glicose corresponde à demanda de todo o corpo, sob estas condições. O diagrama estima porcentagens de contribuição de vários tecidos na captação da glicose. Vale salientar que a contribuição do músculo esquelético pode variar de acordo com a sensibilidade individual à insulina. Reproduzido do livro *Clinical Diabetes Research*, pagina 51. [15]

## 1.3 Composição corporal massa magra (MM ou *Fat free mass* = *FFM*) x tecido adiposo

A avaliação da composição corporal é de grande valia para interpretação dos resultados dos testes que quantificam a RI.

Particularmente o CEH deve ser avaliado levando-se em conta a massa magra (MM). Esta é a responsável por grande parte do gasto energético basal e compreende majoritariamente os músculos (mas, também as vísceras e ossos). Os trabalhos mais recentes costumam calcular a captação de glicose (em mg ou mmol), aferida no *clamp*, por quilograma de MM por minuto [16]. Este é um dado mais fidedigno da RI, pois o CEH avalia a resistência periférica, que é composta essencialmente de músculos. Esta é uma tendência na forma expressar os resultados, pois estudos mais antigos costumavam expressar a captação de glicose por kg de peso corporal total ou por superfície corporal ($m^2$) [17], mas ainda há muitos estudos recentes que optaram por estas unidades (vide tabela 14).

## 1.4 Tecido Adiposo Abdominal

Existem evidências crescentes de que a localização ou distribuição do excesso de tecido adiposo pode influenciar e/ou determinar a gravidade das complicações relacionadas à obesidade. [18, 19]

A obesidade abdominal é caracterizada por aumento da circunferência da cintura com aumento do tecido adiposo subcutâneo e visceral, e está associada com resistência à insulina, hiperinsulinemia e outros fatores de risco metabólicos, como diabetes mellitus do tipo 2, hipertensão arterial, hipertrigliceridemia, redução dos níveis de HDL, aumento das partículas densas e pequenas de LDL, estado pró-coagulante e disfunção endotelial. [20]

Embora ambos os tecidos gorduroso abdominal subcutâneo e visceral estejam associados com a resistência insulínica, ainda não está totalmente esclarecido se um ou ambos desses depósitos de gordura estão efetivamente envolvidos na patogênese da resistência insulínica ou se eles estão simplesmente associados com as alterações metabólicas da obesidade. [21]

### 1.4.1 Métodos Antropométricos de Avaliação do Tecido Adiposo Abdominal

De acordo com o padrão predominante da distribuição de tecido adiposo, a obesidade é classificada clinicamente como andróide (quando é central e o tecido adiposo é predominantemente na metade superior do corpo) e ginóide (quando a gordura é predominantemente na parte inferior do corpo, isto é na região fêmoro-glútea)

O índice cintura quadril (ICQ) é um dos métodos antropométricos propostos para diferenciar a obesidade andróide ou central da obesidade

ginóide ou periférica, já que é um indicador do depósito de gordura visceral. A relação normal para o ICQ é menor do que 0,90 para os homens e menor do que 0,80 para as mulheres. A circunferência da cintura é definida como a menor medida ao nível do umbigo, e a circunferência do quadril é definida como a maior medida ao nível dos quadris.[22] Os vários estudos atuais indicam que este índice é um bom preditor de risco para o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial e coronariopatia.[23] Considera-se que o ICQ é um fator de previsão de risco muito mais fiel do que o índice de massa corpórea (IMC). Recentemente, tem sido proposta a medição apenas da circunferência abdominal (CA) como um indicador da gordura abdominal. Essa medida é feita no ponto médio entre a crista ilíaca e a borda inferior da última costela. O consenso ATP III dos EUA define que valores superiores a 88 cm na mulher e a 102 cm no homem mostram uma relação significativa com riscos cardiovasculares. Mas, esses limites são variáveis de acordo com a população estudada. O consenso do *International Diabetes Federation* (IDF) estabelece como critérios para síndrome metabólica (SM) valores acima de 94 cm nos homens e 80 cm nas mulheres [24]. A variabilidade dos valores preditores de risco da circunferência abdominal pode ser comparada num grande estudo transversal realizado na população asiática, japonesa, que sugere como limites da normalidade até 87 cm para homens e 83 cm para mulheres [25].

Usa-se a medida da CA ou o ICQ para estimar a proporção de gordura abdominal e truncal. Mas, ela não diferencia a obesidade abdominal entre visceral e subcutânea. [20]

#### 1.4.1.1 Classificação do tecido adiposo abdominal

O tecido adiposo abdominal é composto de tecido adiposo intra-abdominal e tecido adiposo subcutâneo. O tecido adiposo intra-abdominal é composto de gordura visceral ou intra-peritoneal que constitui o omento e a gordura mesentérica e uma massa de gordura retro-peritoneal localizada ao longo do intestino e da superfície ventral do rim. [26] Já o tecido adiposo subcutâneo é subdividido em superficial e profundo pela *fascia superficialis* ou *fascia de Scarpa*. [27]

#### 1.4.1.2 Métodos de imagem para avaliação do tecido adiposo

**1.4.1.2.1 Densitometria de corpo inteiro (DEXA):** Avalia a massa magra e a massa gorda em kg e em percentual do peso corporal total. Esta, no entanto, não se propõe a identificar os tecidos adiposos viscerais e subcutâneos isoladamente.

#### 1.4.1.3 Métodos de imagem para avaliação do tecido adiposo abdominal visceral e subcutâneo

**1.4.1.3.1 Tomografia Computadorizada (TC):** É considerada como método padrão ouro, não somente para a avaliação do tecido adiposo, mas também para medida dos compartimentos corporais. [28]

**1.4.1.3.2 Ressonância Nuclear Magnética (RNM):** Promove resultados semelhantes à TC sem exposição à radiação.

**1.4.1.3.3 Ultrassom (US):** Vários estudos demonstram uma correlação significativa entre o tecido adiposo intra-abdominal determinado pela TC e US, entre eles um do nosso serviço. [29]

## 1.5 Tecido Adiposo Visceral (VAT)

A RI é observada primordialmente em indivíduos com excesso de gordura visceral. Uma das principais razões para este fenômeno é a excessiva produção de ácidos graxos livres(AGL) por parte deste tecido adiposo visceral. O excesso de tecido adiposo intra-abdominal (obesidade central) realmente contribuiu para a elevação dos ácidos graxos sistêmicos, mas apenas uma pequena parte desses AGL vem da gordura visceral. Em 2006, Jensen et al[30], em trabalhos sobre a distribuição da gordura em seres humanos, concluíram que a obesidade central, da parte superior do tronco (obesidade truncal) é metabolicamente mais ativa, mais lipolítica do que a gordura na parte inferior do corpo. A adiposidade truncal (não a visceral, como se pensou por anos) é a maior responsável pela liberação da maior parte dos AGL, tanto em magros, obesos, diabéticos e não-diabéticos[31]. A associação das alterações da função do receptor insulínico e o aumento do fluxo de ácidos graxos livres leva à inibição do consumo periférico de glicose estimulado pela insulina e à menor depuração hepática da mesma, determinando um nível mais elevado da insulinemia periférica, além de um débito hepático aumentado de glicose.

Por outro lado, as concentrações portais elevadas de ácidos graxos livres, associados à resistência insulínica, aumentam a produção hepática das lipoproteínas ricas em triglicérides (VLDL), diminuem a depuração da insulina e levam a um aumento do débito hepático de glicose.

Apesar do intenso comprometimento da ação da insulina no músculo, no fígado e no tecido adiposo, a tolerância à glicose permanece normal se a função das células beta do pâncreas for capaz de aumentar a sua capacidade secretora e assim vencer a resistência insulínica. Com a duração prolongada da obesidade ou aumento ainda mais acentuado do peso pode se observar um declínio na secreção de insulina e desenvolvimento do diabetes do tipo 2.

Muitos estudos têm mostrado que a adiposidade central está associada com intolerância à glicose, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia e outras características da síndrome metabólica, como hipertensão arterial, redução dos níveis de HDL, fibrinólise prejudicada e microalbuminúria. Permanece, porém, a discussão sobre o nível de contribuição independente de cada fração (subcutânea e visceral) do tecido adiposo abdominal sobre a sensibilidade à insulina.

## 1.6 Tecido Adiposo Subcutâneo (SAT)

Percebe-se que o papel do tecido adiposo visceral na sensibilidade à insulina é bem estabelecido. Entretanto, os estudos se mostram conflitantes

em relação à influência do tecido adiposo subcutâneo. Os estudos publicados têm resultados variados, mostrando desde um efeito protetor (contribuindo para um aumento da sensibilidade à insulina) até um papel principal na resistência à insulina. Sabe-se que os tecidos adiposo visceral e subcutâneo são morfológica e funcionalmente distintos. As células do tecido adiposo visceral expressam um maior número de receptores para glicocorticóide e têm maior ativação da lipoproteína-lipase em resposta aos corticóides, em comparação aos adipócitos subcutâneos. O tecido visceral também exibe uma maior produção de angiotensinogênio, PAI-1, IL-6 e TNFα, substâncias que se relacionam à resistência a insulina.

Por outro lado, os níveis de leptina estão mais relacionados com o SAT do que o VAT. Além disso, os adipócitos do SAT têm maior capacidade de diferenciação, que está aparentemente relacionada a uma menor resistência à insulina. Em contrapartida, no VAT predomina o padrão hipertrófico relacionado à resistência à insulina.

Estas diferenças entre SAT e VAT apontariam para uma forte relação da adiposidade visceral com resistência à insulina, reservando ao subcutâneo um possível papel protetor.

A associação do depósito subcutâneo de gordura com proteção à resistência à insulina é reforçada num trabalho experimental com *hamsters* submetidos à lipectomia de mais de 50% do SAT. Após o procedimento cirúrgico, os animais desenvolveram uma síndrome metabólica com hipertrigliceridemia, aumento relativo da gordura intra-abdominal e resistência à insulina. [32]

Um estudo demonstrando o efeito da glitazona na distribuição do tecido adiposo abdominal também reforça o papel protetor do tecido adiposo subcutâneo, através da observação de que a redistribuição da gordura abdominal do tecido visceral para o subcutâneo após o uso de pioglitazona está associada a uma melhora da sensibilidade a insulina, apesar do ganho de peso. [33]

É sabido que existe um subgrupo de obesos, que são metabolicamente saudáveis, confirmando a importância da análise da composição e distribuição do tecido adiposo para definir o risco metabólico. [34]

A evolução das técnicas de imagem (TC e RNM) tem fornecido grande auxílio, sendo possível definir e quantificar as subdivisões do SAT entre superficial e profundo e do VAT entre intra-peritoneal e extra-peritoneal.

Gautier (1998) avaliou a distribuição de gordura por RNM e sua relação com a sensibilidade à insulina (por teste de tolerância a glicose) em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 e não evidenciou associação entre SAT e taxa de desaparecimento da glicose, concluindo que a sensibilidade a insulina está fortemente relacionada ao acúmulo de tecido adiposo visceral. [35] Porém, muitos autores apontam para uma semelhante correlação do SAT com a resistência a insulina, em comparação ao VAT, chegando alguns a sugerir que o SAT seja o melhor preditor da resistência à insulina.

Abate (1995) estudou a relação entre a sensibilidade à insulina, medida pela técnica de *clamp*, e a distribuição de gordura corporal avaliada por RNM em 39 homens saudáveis e concluiu que a obesidade subcutânea

central tem um papel maior na resistência à insulina em homens, e que a gordura intra-peritoneal e retro-peritoneal tem um papel menor. [36]

O mesmo autor em 1996, avaliando a relação da sensibilidade à insulina com a distribuição de gordura, em 31 pacientes diabéticos do tipo 2, comparando-os com 39 controles, concluiu que os diabéticos não possuíam excesso de gordura intra-peritoneal em relação aos controles, mas, exibiam uma proporção aumentada de adiposidade subcutânea tronco/periferia, com forte associação deste fator com a RI.[37]

Kelley et al[38] em 2000, foram além das diferenças entre VAT e SAT. Eles estudaram as subdivisões do SAT entre superficial e profundo, separados pela *fascia superficialis* (descrita desde 1905 por Gray) e o impacto de cada compartimento na RI, aferida através do *clamp* em 47 indivíduos (homens e mulheres). Eles concluíram que o SAT profundo tem forte relação com RI, semelhante ao VAT.

Em 2003, Ross et al apontaram novamente para um importante e independente papel do VAT na resistência à insulina, em homens obesos com adiposidade central, não se evidenciando contribuição do SAT, mesmo considerando sua fração profunda. [39]

Em 2002, Miyazaki avaliou a relação entre subtipos de SAT (superficial e profundo) e resistência à insulina, demonstrando em homens uma correlação positiva entre a camada profunda do subcutâneo e resistência periférica e hepática à insulina. [40]

Deschênes, em 2003 também demonstrou uma forte associação entre tecido adiposo visceral e subcutâneo profundo avaliado por tomografia

computadorizada com níveis de lipoproteínas plasmáticas em 66 mulheres saudáveis. [41] Porém, neste mesmo ano, Ross aponta novamente para um importante e independente papel do VAT na resistência à insulina, em homens obesos com adiposidade central, não se evidenciando contribuição do SAT, mesmo considerando sua fração profunda. [39]

Permanece a controvérsia sobre o papel do SAT na sensibilidade a insulina, com vários resultados discordantes, em estudos que têm como principal modelo uma análise transversal da distribuição da gordura e sua correlação com a SI. Uma outra forma de estudar o papel independente do SAT abdominal sobre a SI é avaliar o efeito da retirada de grande quantidade de subcutâneo sobre o perfil de SI, em pacientes com peso estável. Existem poucos dados na literatura acerca deste tipo de avaliação.

Em 2002, Gonzalez analisou o perfil metabólico em mulheres obesas após lipossucção de grande volume de subcutâneo. Os resultados apontaram para possível papel do SAT na resistência a insulina, pois houve melhora da sensibilidade à insulina após o procedimento. [42]

Em contrapartida, em 2004, Klein avaliou o efeito da lipossucção de grande quantidade de gordura abdominal sobre os fatores de risco cardiovasculares em mulheres obesas, e observou que a lipossucção não alterou a sensibilidade insulínica avaliada pela técnica de *clamp*, e não alterou as concentrações de interleucina 6, proteína C reativa, fator de necrose tumoral (TNF$\alpha$), adiponectina, e também não afetou a pressão arterial (PA), glicemia e insulina nas pacientes antes e doze semanas após lipossucção. [21]

Em relação ao trabalho de Klein, deve-se salientar que o procedimento cirúrgico realizado foi de lipossucção, que a nosso ver é diferente de uma dermolipectomia, na qual se retira tecido adiposo subcutâneo em bloco (não só células adiposas, mas também tecido conjuntivo e pele). Hoje, sabe-se que o tecido adiposo pode ser deletério causando resistência à insulina, não apenas devido às células adiposas que o compõem, como também devido à estrutura que o sustenta e o invade, incluindo-se aqui células inflamatórias (monócitos ou histiócitos). Assim sendo, a dermolipectomia pode ter impacto distinto da lipossucção, que inclusive impede uma exata avaliação do que foi retirado em termos de gordura e sangue. Acrescente-se ainda que no trabalho de Klein, nove pacientes (n=14, total) retiraram gordura de outras localizações (braços, flancos, quadris ou coxas) o que pode ter interferido nos resultados, visto que os trabalhos têm mostrado que este tipo de gordura (extra-abdominal) é protetor contra resistência insulínica, o que não está bem evidenciado na gordura subcutânea abdominal.

Um trabalho que avaliou nove pacientes submetidas à lipossucção demonstrou uma melhora do perfil lipídico, (aumento de HDL e Apo A1) após o procedimento de retirada de grande volume de tecido adiposo subcutâneo [43]. Outros autores, entretanto demonstraram não haver melhora dos parâmetros lipídicos após lipossucção de 14 mulheres, mas houve melhora da pressão arterial sistólica (PAS) e diminuição dos níveis da insulina.[44]

Vale, mais uma vez, salientar que a lipossucção é uma técnica de retirada de tecido adiposo localizado no qual não há extração muito acentuada de tecido e que no caso de grandes volumes retirados há a

contribuição significativa de grandes volumes de sangue. Já a dermolipectomia propicia uma grande retirada em bloco do tecido adiposo, com pequena perda de sangue.

Em junho de 2005, Rizzo et al[16] concluíram que a dermolipectomia em mulheres obesas foi efetiva em melhorar a captação de glicose avaliada pelo *clamp* e em reduzir marcadores inflamatórios (TNFα e IL-6) e algumas citocinas (leptina e resistina) e aumentar a adiponectina. [16]

Seja através da avaliação da gênese de AGL ou das técnicas cirúrgicas (lipossucção ou dermolipectomia) é preciso entender melhor o papel desempenhado pelo SAT. Finalmente, como já discutimos, Jensen[31] acredita que a lipólise do SAT é potencialmente mais importante do que a lipólise do VAT como causa de RI.

Por outro lado, como já citado anteriormente, vale destacar o papel das adipocitocinas em relação às diferenças entre VAT e SAT.

## 1.7 Adipocitocinas

O tecido adiposo além de ser o maior reservatório de energia do organismo, também age como um órgão endócrino ao produzir e secretar substâncias que participam da regulação de diversos processos biológicos. Entre as substâncias secretadas estão: a leptina, o fator alfa de necrose tumoral (TNF$\alpha$), o angiotensinogênio, a adiponectina, o inibidor-1 do ativador do plasminogênio (PAI-1), a resistina e as interleucinas, entre outras. Falaremos a seguir da leptina e da adiponectina.

### 1.7.1 Leptina

A leptina é uma adipocitocina de 16-kD sintetizada e liberada em resposta às alterações na gordura corporal. [45] O nível circulante de leptina correlaciona-se com a quantidade de gordura corporal em animais e humanos. A produção de leptina pelos adipócitos é estimulada pela insulina e pelos glicocorticóides, e é inibida pelo estímulo beta adrenérgico. A deficiência de leptina em camundongos e humanos determina obesidade grave. [46] No hipotálamo, a leptina liga-se aos receptores para estimular peptídeos anorexígenos, como o POMC (proopiomelanocortina), cocaína e anfetamina e inibe os peptídeos orexígenos como o neuropeptídeo Y (NPY) e a proteína relacionada ao gene agouti. [45] A leptina reduz a ingestão de alimento e aumenta a atividade do sistema nervoso simpático e sua administração crônica a animais e humanos, bem como a hiperexpressão da leptina em camundongos transgênicos leva à redução de peso que está relacionada à dose. Ravussin, num estudo prospectivo por três anos com índios Pima, demonstrou maior ganho ponderal naqueles cuja concentração de leptina era mais baixa [47]. Entretanto, indivíduos com deficiência de leptina são a minoria dos humanos obesos. Em contraste, a maioria dos humanos obesos tem níveis aumentados de leptina, indicando que a obesidade é um estado de resistência à leptina na maioria dos obesos. Portanto a identificação de um defeito no receptor de leptina ou pós-receptor pode ser responsável pela resistência à leptina na maioria dos pacientes obesos. A freqüência das mutações no receptor de leptina na população em geral é desconhecida, mas acredita-se ser muito baixa. [48]

A secreção de leptina é cerca de 2 a 3 vezes maior no tecido adiposo subcutâneo em relação ao visceral, sendo confirmado por um estudo que avaliou a secreção de leptina no tecido adiposo subcutâneo e no omento de 15 mulheres obesas e 8 não obesas, sendo a secreção de leptina maior no subcutâneo de mulheres obesas e não obesas. Além disso, os níveis de secreção de leptina no subcutâneo e omento correlacionaram-se bem com os níveis séricos de leptina e com o tamanho da célula adiposa. Sendo assim pode-se concluir que o tecido adiposo subcutâneo é a maior fonte de leptina em mulheres. [49]

Em 2001, Talisman avaliou o efeito da lipectomia nos níveis séricos de leptina em 22 mulheres saudáveis antes e uma e seis semanas após o procedimento cirúrgico. Observou que os níveis de leptina uma semana após foram menores do que os níveis pré-operatórios, mas com seis semanas de pós-operatório os níveis de leptina não foram diferentes estatisticamente. Conclui-se que a redução do tecido adiposo subcutâneo tem um efeito apenas imediato nos níveis de leptina. [50]

### 1.7.2 Adiponectina

A adiponectina é uma proteína constituída de 244 aminoácidos com grande homologia estrutural com o colágeno VIII, X, e com o complemento C1q, é secretada exclusivamente em adipócitos diferenciados e é a proteína mais abundante dos adipócitos. Vários estudos têm demonstrado um importante papel da adiponectina na resistência à insulina de obesos.

A expressão do acido ribonucléico mensageiro (RNAm) e os níveis séricos de adiponectina estão diminuídos em humanos obesos e sua concentração sérica correlaciona-se fortemente com sensibilidade insulínica, ou seja, a adiponectina aumenta a sensibilidade a insulina e tem efeitos antiinflamatórios e anti-aterogênicos, por inibir a adesão de monócitos às células endoteliais e inibir TNFα. [45] Ratos deficientes de adiponectina são resistentes à insulina e diabéticos. [51] Em humanos, vários estudos demonstram níveis diminuídos de adiponectina em pacientes com obesidade, diabetes tipo 2 e síndrome metabólica. [52] Além disso, a adiponectina apresenta concentrações diferentes a depender da distribuição de gordura corporal. O VAT mostra níveis reduzidos de adiponectina (estatisticamente significativos) comparados com o SAT (a composição corporal foi determinada por tomografia computadorizada). [53]

As evidências parecem indicar que a dosagem de adiponectina pode ser um marcador sérico de sensibilidade ou resistência à insulina.

# 2 OBJETIVOS

Diante dos fatos expostos e das controvérsias relacionadas sobre o papel do tecido adiposo subcutâneo, nosso trabalho teve os seguintes objetivos:

1. Avaliar a sensibilidade à insulina pelo método do *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico antes e 3 meses após dermolipectomia (com retirada de grande quantidade de tecido subcutâneo abdominal – mínimo de 1,5 kg) em mulheres obesas submetidas à cirurgia bariátrica, há no mínimo um ano, em fase de estabilidade do peso.

2. Verificar se as possíveis modificações na sensibilidade à insulina se associam às alterações nos níveis de leptina e adiponectina.

# 3 MÉTODOS

## 3.1 Protocolo do estudo

A pesquisa foi desenvolvida no grupo de Obesidade e Síndrome Metabólica da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da instituição (Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq) sob o número 862/03 (Apêndice 1) e teve bolsa Institucional do CNPQ, número:142061/2006-9, com início em julho de 2006 e término em julho de 2009. Todas as participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice 2), de acordo com as normas da comissão. Após aprovação do protocolo de estudo, as voluntárias foram selecionadas no ambulatório de seguimento pós-operatório de cirurgia bariátrica, da Endocrinologia.

### 3.1.1 Critérios de inclusão

1. Assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.
2. Ter sido submetida à gastrectomia parcial em Y de Roux (GPYR), mais conhecida como técnica de Capella no período entre janeiro de 2000 a dezembro de 2006.
3. Ter tido IMC > 40 kg/m$^2$ antes da GPYR e ter perdido pelo menos 30% do peso inicial, porém ainda apresentar grande quantidade de tecido adiposo subcutâneo abdominal.
4. Apresentar-se em fase de estabilidade do peso corpóreo (variação menor que três quilogramas, nos últimos três meses).
5. Necessitar e desejar realizar a cirurgia plástica abdominal.
6. Glicemia de jejum normal (< 100 mg/dL).
7. Normotensão (PA< 130 x 80 mmHg), sem tratamento anti-hipertensivo.
8. Não ter dislipidemia (triglicérides < 150 mg/dL e HDL colesterol > 40 mg/dL), sem tratamento hipo-lipemiante.

### 3.1.2 Critérios de exclusão

1. Diabetes Mellitus
2. Hipertensão Arterial Sistêmica
3. Dislipidemia
4. Quaisquer outras endocrinopatias e pacientes que faziam uso de medicações que poderiam interferir na sensibilidade à insulina e

metabolismo de carboidratos (ex: glitazonas, metformina, diuréticos em altas doses ou beta-bloqueadores).

5. Portadoras de doenças crônicas (hepática, renal, cardíaca ou pulmonar).

### 3.1.3 População do estudo (pacientes)

Dentro dos critérios acima, 17 pacientes foram avaliadas, todas do sexo feminino, com idades entre 22 e 51 anos e que haviam sido submetidas à GPYR há no mínimo um ano, antes do início do estudo. Elas foram avaliadas clinicamente (anamnese e exame físico), além da avaliação da composição corporal pelo exame de DEXA antes e três meses após a dermolipectomia. As 17 realizaram o *clamp* inicial (antes da dermolipectomia) e destas, 12 fizeram também o *clamp* final, três meses após a dermolipectomia, utilizando a mesma técnica e então foram submetidas à nova avaliação da composição corporal. Cinco pacientes não concluíram o protocolo, quatro por não terem se submetido à dermolipectomia e uma por se recusar a repetir o *clamp* após a cirurgia.

## 3.2 *Clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico (CEH)

A paciente permanecia em jejum por doze horas na véspera do exame e ao chegar ao hospital era medido o peso corpóreo. Em seguida, em repouso, na posição supina, era submetida à colocação de dois cateteres, um na veia

antecubital esquerda para infusão de glicose e insulina em sistema de dupla via e outro cateter na veia antecubital direita para coletas de sangue, em amostras seriadas a cada dez minutos, durante 180 minutos. A solução de insulina era preparada da seguinte forma; injetava-se insulina numa solução salina (SF 0,9%) e para evitar a absorção do hormônio pelo plástico uma determinada quantidade de sangue do próprio indivíduo (equivalente a 1% do volume total da solução) era acrescentada à mistura. Antes de iniciar a infusão da insulina, eram realizadas três glicemias capilares, cuja média nos norteava para o valor a ser atingido e mantido na execução do CEH, chamado de isoglicemia. Este, baseia-se nas glicemias de jejum da própria paciente, diferentemente da euglicemia, que é um valor arbitrário, pré-determinado, dentro da faixa de normalidade. [4] O teste começava com a infusão venosa de insulina regular na dose de 1 mU/kg/min [14, 16, 17, 54] para elevar de forma aguda e sustentada a concentração plasmática de insulina. [14] No momento em que a glicemia capilar atingia um valor de cerca de 10 a 15% inferior ao da isoglicemia (glicemia alvo), iniciava-se a infusão de soro glicosado a 50%, variável, de acordo com a glicemia capilar. Eram realizadas glicemias capilares a cada dez minutos para estabelecer a velocidade de infusão (em ml/h) de glicose suficiente para atingir os níveis glicêmicos definidos anteriormente. Simultaneamente à glicemia capilar, sangue venoso era colhido para as dosagens de glicemia e insulinemia. No decorrer das três horas de duração do teste, eram coletadas trinta e seis amostras de sangue, sendo: dezoito para dosagem de insulina, dezoito para dosagem de glicemia. No tempo zero (basal), mais quatro amostras eram colhidas, sendo uma para dosagens bioquímicas (colesterol total, LDL e HDL, triglicérides, ácido úrico, creatinina, sódio, potássio, cálcio, fósforo, magnésio,

ALT e AST), uma para dosagens hormonais (TSH, T4livre, LH, FSH, estradiol e testosterona), uma para hemograma completo e por fim, uma era centrifugada para estocar o soro à temperatura de 20 graus Celsius negativos, para dosagens posteriores de leptina e adiponectina.

O cálculo da captação de glicose foi feito através da média da infusão de glicose nos três últimos tempos medidos (160, 170 e 180 minutos) e foi expresso em unidades de mg/kg de peso corpóreo total/min. A fim de comparar esses valores de infusão de glicose e portanto de sensibilidade à insulina, foram usados como controles os valores obtidos em nosso serviço de 9 (nove) indivíduos com peso e glicemia normais e 13 (treze) indivíduos obesos [17], usando como unidades mg/m$^2$ (superfície corpórea)/min, já que neste estudo foram estas as unidades analisadas.

## 3.3 Parâmetros antropométricos

**3.3.1 Peso**: o peso corporal (kg) foi aferido com a utilização de balança digital Filizola®, com capacidade máxima de 120 kg com graduações a cada 100 gramas, estando as pacientes descalças e com roupas leves.

**3.3.2 Altura**: a altura (m) foi determinada por meio de um estadiômetro, graduado em centímetro e com barra de madeira vertical e fixa, com esquadro móvel, para posicionamento sobre a cabeça da paciente, estando a mesma descalça, com os pés juntos, em posição ereta, olhando para frente.

**3.3.3 I.M.C.**: Índice de Massa Corpórea: definido como peso (em kg) dividido pelo quadrado da altura (em m), foi utilizado para classificar a paciente em “sobrepeso” ou obesidade (e seus graus).

## 3.4 DEXA

O exame de densitometria de corpo total – DEXA padronizado pelo aparelho Hologic do Inrad (Instituto de Radiologia) do Hospital das Clínicas foi realizado nas pacientes (pré e pós dermolipectomia). O objetivo deste exame era analisar a composição corporal, com especial atenção à massa magra, para calcular a captação de glicose por quilograma de MM por minuto. Houve exceção de cinco exames DEXA (do total de 24, sendo 12 pré e 12 pós dermolipectomia). Após a dermolipectomia, quatro pacientes tiveram sua densitometria avaliada no aparelho Lunar de um laboratório particular, devido a defeito no aparelho do Inrad; por outro lado em uma paciente não foi feito o exame no pós-operatório, pois a mesma estava grávida.

## 3.5 Laboratório

### 3.5.1 Dosagem de glicemia

A determinação da glicose plasmática foi realizada no Laboratório Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade São Paulo. A concentração plasmática de glicose foi determinada em analisador automático bioquímico, modelo Modular PP 800 da marca Roche, pelo método enzimático colorimétrico utilizando o método GOD-PAP. Na presença do oxigênio atmosférico, a glicose é oxidada pela glicose-oxidase (GOD) e gluconalactona. Na presença de peroxidase (POD) o peróxido de hidrogênio resultante oxida a 4-(p-benzoquinona-monoimino)-fenazona. A intensidade cromática do corante vermelho é diretamente proporcional à concentração de glicose e é determinado fotometricamente. O intervalo de referência considerado para os valores normais de glicemia (em jejum) foi de 70 a 100 mg/dL. Os valores obtidos para cada indivíduo, em cada teste encontram-se no anexo 1.

### 3.5.2 Dosagem de insulinemia

A concentração sérica da insulina foi determinada no Laboratório Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade São Paulo. A concentração plasmática de insulina foi determinada em analisador automático, modelo AutoDelfia, pelo método imunofluorimétrico

Wallac. O intervalo de referência considerado para os valores normais de insulinemia (em jejum) foi de até 25 µU/mL. Os valores obtidos para cada indivíduo, em cada teste encontram-se no anexo 1.

Finalmente, complementando o estudo foram realizadas dosagens de adiponectina e leptina em todas as dezessete pacientes.

### 3.5.3 Dosagem de leptina

A dosagem dos níveis plasmáticos de leptina foi realizada por ELISA em duplicata, Kit EZHL-80SK, marca Linco Research, Inc. St Charles, Missouri, USA e os resultados expressos em ng/mL. Os valores de referência do método são padronizados para IMC entre 18 e 25 kg/m²; mulheres: 3,7 a 11,1 ng/mL e homens: 2,0 a 5,6 ng/mL.

### 3.5.4 Dosagem de adiponectina

A dosagem dos níveis plasmáticos de adiponectina foi realizada por ELISA em duplicata, Kit EZHADP-61K, marca Linco Research, Inc. St Charles, Missouri, USA, e os resultados expressos em µg/mL. Como os kits para adiponectina são utilizados para fins de pesquisa não há valores de referência do método.

## 3.6 Cálculo do HOMA-IR

O HOMA-IR, como já foi dito na introdução, é o método mais difundido para avaliação da resistência à insulina. O cálculo é feito através da seguinte fórmula:

Resistência à insulina (HOMA-IR) = insulinemia (µU/mL) x glicemia (mmol/L) /22,5 [5]. Este cálculo foi feito em nossas pacientes, inclusive para correlacioná-lo com a SI avaliada pelo CEH.

## 3.7 Dermolipectomia abdominal

A dermolipectomia abdominal foi aprovada pelo serviço de Cirurgia Plástica do HCFMUSP e consistiu na retirada de grande quantidade de pele e de tecido subcutâneo abdominal, no mínimo 1,5 kg, com incisão horizontal de uma crista ilíaca a outra (pouco acima da região do púbis) e vertical, seguindo a linha alba. A anestesia utilizada foi peridural com sedação. Foi realizada profilaxia antibiótica com cefalosporina "extendida", até a remoção dos drenos a vácuo que são usados de rotina, em média durante sete dias. O tempo médio de internação foi de dois dias. As complicações locais mais freqüentes foram: seroma, deiscências de pequeno porte, e em menor índice hematomas. As complicações sistêmicas mais freqüentes foram vasculares: tromboflebite superficial e trombose venosa profunda (TVP). A equipe era composta por três cirurgiões, Dra. Simone Cristina Orpheu, Dr. Fábio Lopes Saito e Dr. Eduardo Gustavo

Pires de Arruda, sob supervisão do Dr. Marcus Castro Ferreira, professor titular da disciplina de Cirurgia Plástica do HC-FMUSP. Do total (12) de pacientes, dez foram operadas no Hospital do Sapopemba (extensão do Hospital das Clínicas – H.C.) e duas foram operadas no H.C.

## 3.8 Análise estatística

Foi realizada uma análise descritiva dos resultados por meio da construção de tabelas com valores de estatísticas descritivas e de gráficos, com o objetivo de resumir os valores observados na amostra. O coeficiente de correlação de Pearson foi utilizado para medir a correlação entre as variáveis. Foram ajustados modelos de regressão linear tendo como variável resposta a captação e como possíveis variáveis explicativas a massa magra no pré, a idade, a variação de peso e a gordura retirada. Os métodos de seleção de variáveis *forward* e *backward* foram adotados. A técnica de análise de variância com medidas repetidas foi aplicada com o objetivo de avaliar a significância da variação média da captação nos dois períodos do estudo, e as diferenças localizadas pelo método de Bonferroni. As médias da massa magra no pré e no pós foram comparadas por meio do teste t de *Student* pareado. Na comparação das captações médias dos dois estudos (atual e de Santomauro et al) foi empregado o teste de Kruskal-Wallis. Todos os métodos empregados podem ser encontrados em Neter et al. (2005) (para maior clareza, os métodos serão citados novamente na apresentação dos resultados). Nos testes de hipótese foi fixado nível de significância de 0,05.

# 4 RESULTADOS

Os dados de idade, em anos, (na ocasião do primeiro CEH) e os dados antropométricos: peso (kg), altura (m) e IMC (kg/m$^2$) e ainda laboratoriais, incluindo glicemia (mg/dl), insulinemia (µU/ml) e o cálculo do HOMA-IR antes da GPYR, com as respectivas médias estão no **anexo 2**. A média de idade foi de 35,9 anos, com mínimo de 22 e máximo de 51 anos. Todas as pacientes eram obesas mórbidas antes da GPYR, com média de peso de 136,91 kg e de IMC de 52,47. Elas emagreceram aproximadamente 40 % do peso inicial.

Os dados de peso, IMC, massa magra – MM (em kg), antes e três meses após a dermolipectomia, com média aritmética, bem como o peso da peça cirúrgica retirada (em kg) das dezessete pacientes iniciais estão mostrados na tabela 1. A média de peso pré dermolipectomia foi de 84,43 kg e a média de IMC foi 30,94 kg/m$^2$. A média de gordura retirada foi de 3,41 kg, sendo o mínimo de 1,5 e o máximo de 7,5 kg. A análise estatística comparando a fase pré com a pós será feita posteriormente, considerando as 12 pacientes que concluíram o estudo.

**Tabela 1 - Dados de peso, IMC, massa magra (MM), antes e após dermolipectomia e o peso da peça cirúrgica, com média, das 17 pacientes**

| No | Peso pré (kg) | Peso pós (kg) | IMC pré ($kg/m^2$) | IMC pós ($kg/m^2$) | MM pré (kg) | MM pós (kg) | Peça cir. (kg) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 95 | 94 | 34,89 | 34,53 | 50,72 | 51,79 | 3,8 |
| 2 | 101,5 | 97 | 38,2 | 36,51 | 52,94 | 47,5 | 2,7 |
| 3 | 75,5 | 75,5 | 31,02 | 31,02 | 45,6 | * | 2,75 |
| 4 | 103 | 100 | 37,83 | 36,73 | 47,04 | 47,26 | 7,5 |
| 5 | 76,8 | 75 | 27,54 | 26,89 | 45,54 | 48,7 | 2 |
| 6 | 71 | 74 | 28,44 | 29,64 | 36,41 | 38,7 | 2,6 |
| 7 | 93 | 86,5 | 30,72 | 28,57 | 52,36 | 47,58** | 5 |
| 8 | 76,2 | 74,6 | 27,99 | 27,4 | 43,54 | 36,31** | 2,7 |
| 9 | 73 | 71,8 | 29,24 | 28,76 | 43,78 | 40,24** | 3 |
| 10 | 67 | 66,7 | 25,22 | 25,1 | 44,89 | 44,86** | 1,5 |
| 11 | 73,6 | 68 | 29,11 | 26,9 | 43,72 | 41,33 | 4 |
| 12 | 102,5 | 98 | 33,09 | 31,64 | 49,9 | 47,7 | 2,8 |
| 13 | 72,3 | - | 25,92 | - | 43,16 | - | s/ cir. |
| 14 | 70,7 | - | 27,62 | - | 41,94 | - | s/ cir. |
| 15 | 97 | 92 | 33,56 | 31,83 | - | *** | 4 |
| 16 | 93,6 | - | 33,16 | - | - | - | s/ cir. |
| 17 | 93,6 | - | 32,39 | - | 58,46 | - | s/ cir. |
| **Méd.** | 84,43 | 82,55 | 30,94 | 30,43 | 45,82 | 44,72 | 3,412 |

*Paciente engravidou e não fez a DEXA, assim não foi possível obter o valor de massa magra para o cálculo.
**DEXA foi realizada no aparelho Lunar e não Hologic por problemas técnicos com o aparelho do HC.
***Paciente teve trombose venosa profunda (TVP) e não realizou o 2º CEH.

Os dados laboratoriais, com média, antes e após dermolipectomia, das 17 pacientes estão mostrados na tabela 2.

**Tabela 2 - Dados laboratoriais (colesterol total, HDL, LDL, triglicérides e ácido úrico), pré e pós-dermolipectomia, com média, das 17 pacientes**

| No | CT pré (mg/dL) | CT pós (mg/dL) | HDL pré (mg/dL) | HDL pós (mg/dL) | LDL pré (mg/dL) | LDL pós (mg/dL) | Trig. Pré (mg/dL) | Trig. Pós (mg/dL) | A.U. pré (mg/dL) | A.U pós (mg/dL) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 184 | 164 | 79 | 65 | 93 | 90 | 62 | 45 | 3,7 | 3,4 |
| 2 | 128 | 110 | 48 | 47 | 66 | 53 | 72 | 51 | 3,7 | 3,2 |
| 3 | 220 | 151 | 56 | 48 | 150 | 86 | 70 | 86 | 3,8 | 3,1 |
| 4 | 164 | 154 | 56 | 47 | 89 | 84 | 94 | 115 | 4,8 | 4,9 |
| 5 | 155 | 110 | 70 | 54 | 69 | 41 | 81 | 74 | 3,3 | 3 |
| 6 | 174 | 153 | 65 | 54 | 98 | 88 | 53 | 53 | 7,2 | 5,2 |
| 7 | 138 | 135 | 56 | 51 | 71 | 73 | 55 | 55 | 3,2 | 3,6 |
| 8 | 159 | 158 | 48 | 57 | 88 | 81 | 117 | 102 | 4,3 | 4,1 |
| 9 | 103 | 136 | 60 | 52 | 34 | 68 | 44 | 82 | 3,1 | 4,1 |
| 10 | 117 | 125 | 54 | 48 | 51 | 64 | 58 | 65 | 4,7 | 4,8 |
| 11 | 143 | 133 | 62 | 56 | 71 | 66 | 50 | 54 | 2,8 | 2 |
| 12 | 153 | 125 | 63 | 57 | 80 | 80 | 48 | 48 | 4 | 3,7 |
| 13 | 179 | - | 71 | - | 97 | - | 56 | - | 6,7 | - |
| 14 | 185 | - | 74 | - | 100 | - | 54 | - | 3,1 | - |
| 15 | 133 | *** | 54 | *** | 62 | *** | 84 | *** | 3,8 | *** |
| 16 | 173 | - | 70 | - | 80 | - | 115 | - | 4,5 | - |
| 17 | 136 | - | 76 | - | 50 | - | 48 | - | 3,6 | - |
| M | 155,53 | 137,83 | 62,5 | 53 | 79 | 73 | 68,3 | 69 | 4,1 | 3,8 |

*** Paciente teve trombose venosa profunda (TVP) e não fez coleta basal de sangue.

Observa-se que as pacientes mesmo antes da dermolipectomia (como também depois) já apresentavam valores normais do perfil lipídico, de ácido úrico e de enzimas hepáticas. Antes da dermolipectomia, a média de CT foi de 155,5 mg/dL (sendo o valor mínimo de 103 e máximo de 220 mg/dL). Já a média de HDL foi de 62,5 mg/dL (sendo o valor mínimo de 48 e máximo de 79 mg/dL) e a média de triglicérides foi de 68,3 mg/dL (sendo o valor mínimo de

44 e máximo de 117 mg/dL). A média de ácido úrico foi de 4,1 mg/dL. Todas apresentavam a enzima hepática ALT (indicadora de infiltração gordurosa no fígado) dentro da normalidade. Para fins estatísticos, considerando apenas as 12 pacientes que concluíram o estudo e comparando a fase pré com a pós dermolipectomia, não houve diferença significativa do colesterol total (p=0,063), dos triglicérides (p=0,666), nem do ácido úrico (p=0,193).

Os cálculos do HOMA-IR, bem como os respectivos valores de glicemia (expressos em mg/dL) e de insulina (expressos em µU/mL) utilizados no cálculo estão mostrados na tabela 3.

**Tabela 3 - Valores do HOMA – IR antes e após dermolipectomia**

| No | Glic. pré (mg/dl) | Glic. pós (mg/dl) | Insul. pré (µU/ml) | Insul. pós (µU/ml) | Homa - IR pré | Homa - IR pós |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 70 | 77 | 2,6 | 3,5 | 0,45 | 0,66 |
| 2 | 78 | 79 | 2,6 | 2,5 | 0,5 | 0,49 |
| 3 | 78 | 88 | 2,7 | 5 | 0,52 | 1,09 |
| 4 | 77 | 78 | 8 | 4,5 | 1,52 | 0,87 |
| 5 | 82 | 80 | 4 | 3,2 | 0,81 | 0,63 |
| 6 | 93 | 91 | 4 | 6,9 | 0,92 | 1,55 |
| 7 | 69 | 67 | 2,8 | 2,5 | 0,48 | 0,41 |
| 8 | 76 | 84 | 3,6 | 4,6 | 0,68 | 0,95 |
| 9 | 74 | 80 | 2,5 | 4,9 | 0,46 | 0,97 |
| 10 | 67 | 70 | 2,5 | 2,5 | 0,41 | 0,43 |
| 11 | 82 | 74 | 4,4 | 3 | 0,89 | 0,55 |
| 12 | 85 | 77 | 6,4 | 4,7 | 1,34 | 0,89 |
| 13 | 70 | - | 2,3 | - | 0,4 | - |
| 14 | 73 | - | 4,1 | - | 0,74 | - |
| 15 | 85 | - | 5,9 | - | 1,24 | - |
| 16 | 75 | - | 8,8 | - | 1,63 | - |
| 17 | 84 | - | 2,5 | - | 0,52 | - |
| Média | 77,53 | 78,75 | 4,1 | 3,98 | 0,79 | 0,79 |

Observa-se que não houve diferença nos valores de HOMA-IR antes e depois da dermolipectomia (comparando-se as doze pacientes que foram submetidas à cirurgia) (p=0,722).

**Tabela 4 - Captação de glicose em mg/kg/min das 17 pacientes pré e das 12 pacientes pós dermolipectomia, com média**

| No | mg/kg/min PRE | mg/kg/min PÓS |
|---|---|---|
| 1 | 9,210526 | 10,6383 |
| 2 | 10,4227 | 12,8866 |
| 3 | 8,278146 | 9,93377 |
| 4 | 7,281553 | 7,5 |
| 5 | 9,765625 | 10 |
| 6 | 5,672535 | 3,00676 |
| 7 | 4,032258 | 6,7437 |
| 8 | 7,294357 | 3,35121 |
| 9 | 5,331096 | 4,64276 |
| 10 | 8,706418 | 9,9949 |
| 11 | 7,540761 | 6,12735 |
| 12 | 4,878049 | 5,95235 |
| 13 | 16,13693 | - |
| 14 | 8,250778 | - |
| 15 | 10,30928 | - |
| 16 | 2,67094 | - |
| 17 | 8,012821 | - |
| Média | 7,869079 | 7,564808 |

A partir deste ponto, serão mostrados apenas os resultados da amostra que consta das 12 pacientes que se submeteram à cirurgia (dermolipectomia) e mediram a captação antes e depois da mesma.

Os valores das estatísticas descritivas: média, desvio padrão, mínimo, mediana e máximo da idade, altura, gordura retirada estão na tabela 5.

**Tabela 5 - Valores de estatísticas descritivas para idade, altura e gordura retirada**

| Variável | N | Média | Desvio padrão | Mínimo | Mediana | Máximo |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Idade | 12 | 35,7 | 7,6 | 22,0 | 37,0 | 51,0 |
| Altura | 12 | 1,6 | 0,1 | 1,6 | 1,6 | 1,8 |
| Gordura Retirada | 12 | 3,4 | 1,6 | 1,5 | 2,8 | 7,5 |

Os valores de captação de glicose e médias em mg/kg/min das doze pacientes pré e pós dermolipectomia estão expressos na tabela 6.

**Tabela 6 - Captação de glicose em mg/kg/min das 12 pacientes pré e pós dermolipectomia, com média**

| No | mg/kg/min PRE | mg/kg/min PÓS |
|---|---|---|
| 1 | 9,210526 | 10,6383 |
| 2 | 10,4227 | 12,8866 |
| 3 | 8,278146 | 9,93377 |
| 4 | 7,281553 | 7,5 |
| 5 | 9,765625 | 10 |
| 6 | 5,672535 | 3,00676 |
| 7 | 4,032258 | 6,7437 |
| 8 | 7,294357 | 3,35121 |
| 9 | 5,331096 | 4,64276 |
| 10 | 8,706418 | 9,9949 |
| 11 | 7,540761 | 6,12735 |
| 12 | 4,878049 | 5,95235 |
| Média | 7,367835 | 7,564808 |

Apenas na Tabela 7 apresentamos os valores observados de estatísticas descritivas para as médias de peso, IMC, massa magra e captação. Notamos que ocorreu na amostra um pequeno aumento na média da captação, enquanto que a mediana dessa variável diminuiu do pré para o pós.

**Tabela 7 - Valores de estatísticas descritivas para peso, IMC, massa magra e captação de glicose**

| Variável | Período | Média | Desvio padrão | Mínimo | Mediana | Máximo | p* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Peso (kg) | Pré | 84,0 | 13,8 | 67,0 | 76,5 | 103 | 0,015 |
| | Pós | 81,8 | 12,5 | 66,7 | 75,3 | 100 | |
| IMC (kg/m$^2$) | Pré | 31,1 | 4,1 | 25,2 | 30,0 | 38,2 | 0,017 |
| | Pós | 30,3 | 3,9 | 25,1 | 29,2 | 36,7 | |
| Massa magra (kg) | Pré | 46,4 | 4,8 | 36,4 | 45,5 | 52,9 | 0,119 |
| | Pós | 44,7 | 4,9 | 36,3 | 47,3 | 51,8 | |
| Captação (mg/kg/min) | Pré | 7,37 | 2,03 | 4,03 | 7,42 | 10,40 | 0,742 |
| | Pós | 7,56 | 3,13 | 3,01 | 7,12 | 12,89 | |

(*) nível descritivo de probabilidade do teste t de *Student* pareado

Observamos pela tabela acima que houve decréscimo significativo de peso de 84,0 kg (antes da dermolipectomia) para 81,8 kg após a dermolipectomia (p=0,015) e também de IMC de 31,1 para 30,3 kg/m$^2$ (p=0,017). A massa magra conservou-se no pré e pós dermolipectomia. A média de massa magra antes foi de 46,4 kg versus 44,7 kg após a cirurgia plástica, sem diferença significativa entre as médias de massa magra nos dois períodos (p=0,119).

Como verificamos, não houve variação na média de captação de glicose (medida pelo *clamp*) pós dermolipectomia, em relação aos resultados antes da dermolipectomia (p=0,742). Entretanto, analisando as variáveis: variação de peso, variação de massa magra, gordura retirada, massa magra no pré e idade, foi encontrado um aumento da sensibilidade, nas pacientes com maior massa magra na fase inicial e menor sensibilidade à medida que a idade avança (tabela 8).

**Tabela 8 - Coeficientes de correlação de Pearson das variações de captação e variação de peso, variação de massa magra, gordura retirada, massa magra no pré e idade**

| | | **Variação de captação** |
|---|---|---|
| Variação peso | r | -0,40 |
| | p | 0,199 |
| Variação de massa magra | r | 0,04 |
| | p | 0,910 |
| Gordura retirada | r | 0,11 |
| | p | 0,731 |
| Massa magra no pré | r | **0,80** |
| | p | **0,002** |
| Idade | r | **-0,71** |
| | p | **0,010** |

Os coeficientes de correlação na Tabela 8 quantificam a correlação existente entre as variações e a idade, variação de peso, massa magra no

pré e gordura retirada (em particular esta última não se correlaciona com nenhuma das variações). Para descrever a relação existente, foi ajustado o modelo de regressão, tendo como variável resposta a variação de captação. As variáveis explicativas consideradas no ajuste do modelo foram as mesmas: idade, variação de peso, massa magra no pré e gordura retirada.

No ajuste do modelo com a captação como resposta, a MM no pré foi selecionada pelo método *forward* para compor o modelo final (p=0,002). As demais variáveis não apresentaram contribuição adicional à MM no pré para explicar a captação (idade: p=0,785, gordura retirada: p=0,627, variação de peso: p=0,263). Quando o método *backward* foi adotado, também apenas a Massa magra no pré foi selecionada. O modelo ajustado foi:

**Variação de captação prevista = - 16,08 + 0,351 MM no pré**

A verificação da validade das suposições para a aplicação da técnica foi feita por meio da análise dos resíduos. Foi obtido $R^2$ =79,5%. A equação acima descreve a relação existente entre a Variação de captação e a massa magra. A partir dela podemos dizer que a Variação de captação aumenta em 0,351 mg/kg/min com o aumento de 1 kg de Massa magra no pré. Essa equação pode ser utilizada para estimar a variação de captação esperada a um valor fixado de Massa magra no pré, ou prever a variação correspondente a uma nova paciente. Por exemplo, pacientes com 40 kg de massa magra no pré têm, em média, uma variação de – 2,04 (mg/kg/min).

Os diagramas que mostram a dispersão da variação de captação de glicose com as variáveis estão mostrados nas figuras 1, 2 e 3.

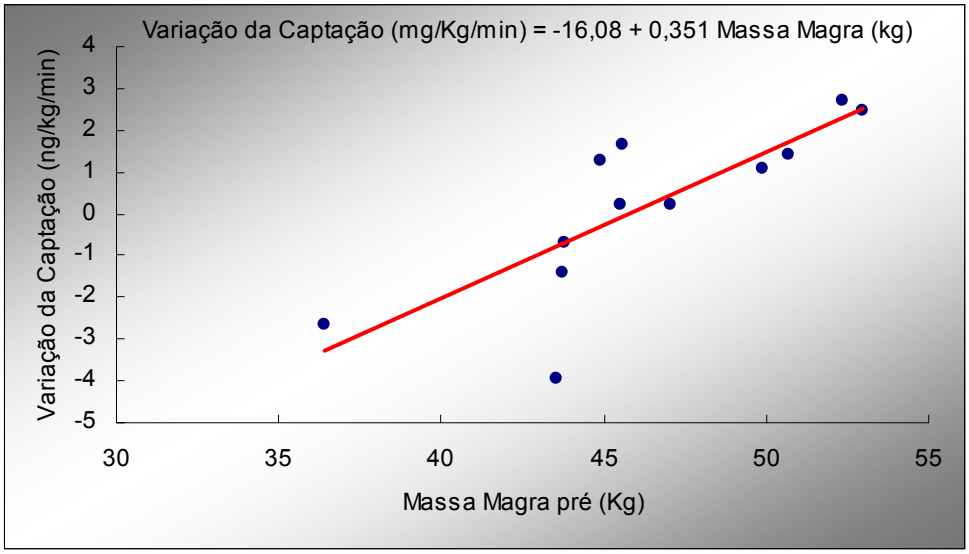


**Figura 2 - Diagrama de dispersão da variação de captação e <u>massa magra</u> no pré com reta de regressão**

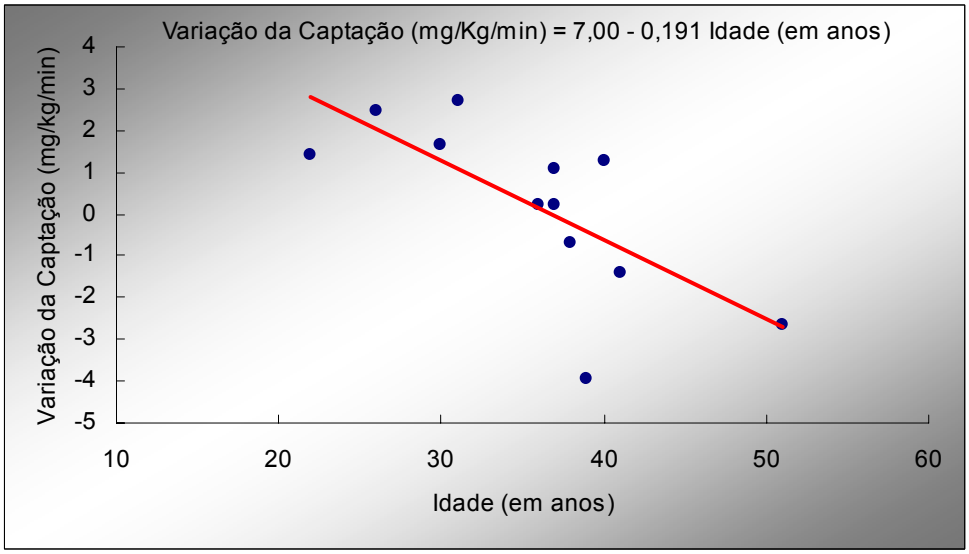


**Figura 3 - Diagrama de dispersão da variação de captação e <u>idade</u> com reta de regressão**

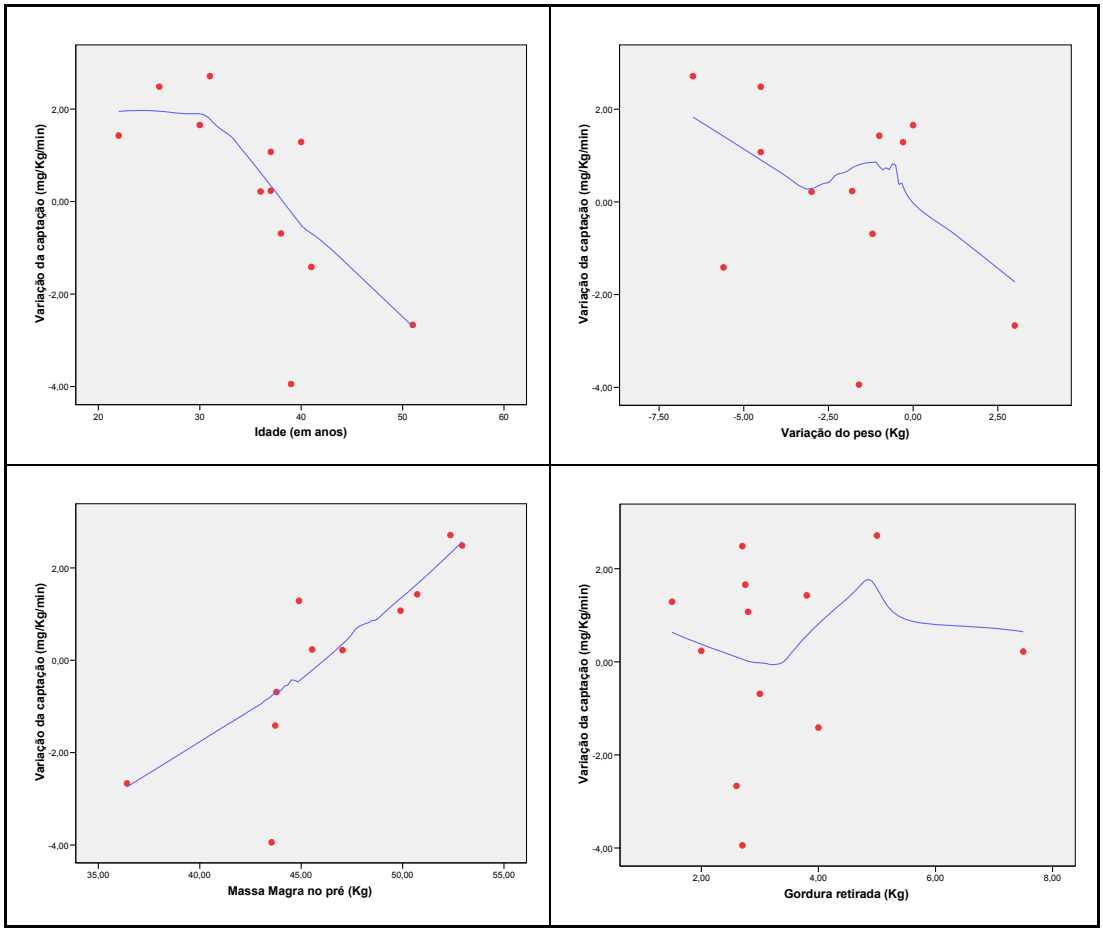


**Figura 4 - Diagramas de dispersão da variação de captação (mg/kg/min) com a Idade, variação de peso, massa magra no pré e gordura retirada**

Os valores de leptina e adiponectina antes e após a dermolipectomia, com média aritmética, estão mostrados na tabela 9.

**Tabela 9 - Valores de Leptina (ng/mL) e Adiponectina (µg/mL) antes e após a dermolipectomia, com média.**

| N° | Leptina pré (ng/mL) | Leptina pós (ng/mL) | Adipo. pré (µg/mL) | Adipo. pós (µg/mL) |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 10,24 | 16,09 | 30,35 | 22,41 |
| 2 | 25,43 | 29,37 | 27,76 | 28,15 |
| 3 | 17,76 | 23,05 | 27,09 | 20,97 |
| 4 | 39,25 | 52,45 | 10,02 | 12,00 |
| 5 | 18,74 | 12,86 | 17,63 | 17,17 |
| 6 | 37,21 | 29,47 | 16,44 | 16,47 |
| 7 | 16,91 | 10,16 | 12,52 | 17,09 |
| 8 | 22,01 | 26,91 | 8,24 | 6,74 |
| 9 | 18,85 | 25,37 | 9,55 | 9,72 |
| 10 | 4,16 | 4,95 | 18,11 | 23,85 |
| 11 | 22,74 | 14,00 | 23,96 | 26,63 |
| 12 | 24,78 | 21,70 | 9,41 | 8,84 |
| M | 21,51 | 22,20 | 17,59 | 17,50 |

Observamos pela tabela 10 que não há alteração significativa do HOMA-IR, da leptina e da adiponectina do momento pré para o momento pós-dermolipectomia.

**Tabela 10 - Valores de estatísticas descritivas para HOMA-IR, Leptina e Adipo**

| Variável | Período | N | Média | Desvio padrão | Mínimo | Mediana | Máximo | p* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| HOMA IR | Pré | 12 | 0,75 | 0,37 | 0,60 | 0,41 | 1,52 | 0,722 |
| | Pós | 12 | 0,79 | 0,33 | 0,77 | 0,41 | 1,55 | |
| Leptina | Pré | 12 | 21,51 | 9,85 | 20,43 | 4,16 | 39,25 | 0,739 |
| | Pós | 12 | 22,20 | 12,38 | 22,38 | 4,95 | 52,45 | |
| Adipo | Pré | 11 | 17,59 | 7,98 | 17,04 | 8,24 | 30,35 | 0,940 |
| | Pós | 11 | 17,50 | 7,11 | 17,13 | 6,74 | 28,15 | |

(*) nível descritivo de probabilidade do teste t de Student pareado

Foram calculados os coeficientes de correlação de Pearson entre as variáveis: captação de glicose (em mg/kg/min), leptina, adiponectina e Homa-IR, separadamante, antes e após a dermolipectomia.

Os valores observados dos coeficientes, os p-valores dos testes de significância e o número de pacientes utilizado no cálculo de cada coeficiente são apresentados na tabela 11 para o pré e tabela 12 para o pós. Os valores considerados significativos estão indicados em negrito.

Analisando as 2 tabelas abaixo (11 e 12) verificamos que a adiponectina se correlaciona positivamente com a captação de glicose e que no pré a leptina se correlaciona com o HOMA IR, e que o HOMA IR se correlaciona negativamente com a captação da glicose no pós operatório.

**Tabela 11 - Coeficientes de correlação de Pearson entre captação de glicose (mg/kg/min), leptina, adiponectina e HOMA-IR clássico na fase pré**

| | | **Captação** | **Leptina** | **Adipo** | **Homa-IR** |
|---|---|---|---|---|---|
| Captação | r | 1,00 | -0,26 | **0,68** | -0,26 |
| (mg/kg/min) | p | - | 0,412 | **0,014** | 0,418 |
| | N | 12 | 12 | 12 | 12 |
| Leptina | r | -0,26 | 1,00 | -0,32 | **0,74** |
| | p | 0,412 | - | 0,305 | **0,006** |
| | N | 12 | 12 | 12 | 12 |
| Adipo | r | **0,68** | -0,32 | 1,00 | -0,44 |
| | p | **0,014** | 0,305 | - | 0,149 |
| | N | 12 | 12 | 12 | 12 |
| HOMA-IR | r | -0,26 | **0,74** | -0,44 | 1,00 |
| | p | 0,418 | **0,006** | 0,149 | - |
| | N | 12 | 12 | 12 | 12 |

**Tabela 12 - Coeficientes de correlação de Pearson entre Captação (mg/kg/min), Leptina, Adiponectina, Homa IR clássico na fase pós**

| | | Captação | Leptina | Adipo | Homa-IR |
|---|---|---|---|---|---|
| Captação | r | 1,00 | -0,20 | **0,69** | **-0,59** |
| (mg/kg/min) | p | - | 0,534 | **0,013** | **0,042** |
| | N | 12 | 12 | 12 | 12 |
| Leptina | r | -0,20 | 1,00 | -0,38 | 0,49 |
| | p | 0,534 | - | 0,218 | 0,104 |
| | N | 12 | 12 | 12 | 12 |
| Adipo | r | **0,69** | -0,38 | 1,00 | -0,48 |
| | p | **0,013** | 0,218 | - | 0,117 |
| | N | 12 | 12 | 12 | 12 |
| HOMA-IR | r | **-0,59** | 0,49 | -0,48 | 1,00 |
| | p | **0,042** | 0,104 | 0,117 | - |
| | N | 12 | 12 | 12 | 12 |

# 5 DISCUSSÃO

## 5.1 Controvérsias entre o papel do VAT e SAT na RI

Cada vez mais, fica clara a importância do tecido adiposo na regulação da homeostase energética corporal e, em particular, na homeostase da glicose.

Embora obesidade seja classicamente associada com RI, sabe-se que existe um subgrupo de obesos que são metabolicamente saudáveis 34, particularmente aqueles com excesso de adiposidade subcutânea, pelo menos em membros e na região glútea. Isto confirma a importância da análise da composição e distribuição do tecido adiposo para definir o risco metabólico.

Quanto ao tecido adiposo no abdome, o papel da obesidade visceral abdominal é bem conhecido, principalmente no aumento do risco cardiovascular, mas o papel do tecido adiposo subcutâneo abdominal ainda é polêmico. Mais controverso ainda é o papel da retirada deste tecido através da cirurgia plástica na sensibilidade à insulina, medida pelo *clamp*. Esta foi muito pouco estudada, com vários resultados discordantes, em

trabalhos que têm como principal modelo uma análise transversal da distribuição da gordura e sua correlação com a RI.

O objetivo do nosso estudo foi avaliar o efeito da retirada de grande quantidade de tecido adiposo subcutâneo abdominal sobre o perfil de sensibilidade à insulina (aferida pelo *clamp*), em pacientes ex-obesas mórbidas, com peso estável.

## 5.2 Técnicas cirúrgicas para avaliar a RI do tecido subcutâneo

Nossos resultados mostram que em pacientes do sexo feminino, submetidas à cirurgia bariátrica, com peso estável, a dermolipectomia não interferiu na SI.

Há vários trabalhos nesta área, muitos analisaram o efeito da retirada do tecido adiposo da SI, mas poucos avaliaram a SI através do padrão-ouro que é o *clamp.* Destes poucos, dois são tidos como referências. Em ordem cronológica, o primeiro deles é o de Klein et al [21]de 2004, que realizou lipossucção e não mostrou diferença na SI antes e após a intervenção cirúrgica. O segundo, é o de Rizzo et al [16], de 2005, que procedeu à dermolipectomia e mostrou melhora na SI e em marcadores inflamatórios após a cirurgia.

A lipossucção e a dermolipectomia são técnicas cirúrgicas distintas que promovem a retirada do tecido subcutâneo. A primeira retira

essencialmente gordura, junto com grande quantidade de sangue, o que até dificulta mensurar a quantidade de gordura extraída. Já a dermolipectomia remove o tecido adiposo “em bloco”, que além da gordura implica na retirada de tecido inflamatório, vasos e pele.

Nosso modelo, tanto sob o aspecto cirúrgico (dermolipectomia) quanto sob a execução do *clamp*, foi semelhante ao trabalho de Rizzo, no entanto, nossos achados corroboram os de Klein, isto é não houve diferença na SI após a dermolipectomia. O que poderia explicar esta diferença em relação ao estudo de Rizzo?

1. Composição corporal: pode-se argumentar que obesas após a cirurgia bariátrica não são comparáveis com obesas não operadas. As pacientes incluídas no estudo de Rizzo não haviam sido submetidas à gastrectomia parcial e eram obesas com IMC médio de 31,1 kg/m$^2$, no início do protocolo. Ainda assim, nossas ex-obesas mórbidas, sob o aspecto do percentual de massa magra (MM) são comparáveis às pacientes obesas que não realizaram cirurgia, pelo menos em nosso meio. No nosso trabalho, a média de MM antes da dermolipectomia foi de 45,82 kg, o que representa 54,27% do peso corpóreo. Este dado é semelhante ao de Wajchenberg et al [55], onde foram estudados 10 (dez) obesos com IMC médio de 32,1 kg/m$^2$, que apresentaram média de MM de 43,9 kg, representando 53,9% do peso corpóreo.
2. Tempo: outra possível explicação seria o tempo de intervalo entre a dermolipectomia e o segundo CEH. Rizzo reavaliou a SI

quarenta dias após a cirurgia. Nós realizamos o 2º *clamp* 90 dias após a dermolipectomia. Será que o breve intervalo explicaria uma melhora na SI, mesmo considerando a atividade inflamatória do período pós-operatório? O trabalho de Talisman et al[50] mostrou uma queda na leptina na primeira semana após lipectomia, mas com seis semanas de pós-operatório os níveis de leptina não foram diferentes estatisticamente. Conclui-se que a redução do tecido adiposo subcutâneo tem um efeito apenas imediato nos níveis de leptina.

3. Leptina: a queda de leptina, mesmo com pequena quantidade de gordura retirada, (média de 2,3 ± 0,2 kg) encontrada pelo Rizzo foi significativa. Nós também avaliamos os níveis de leptina sérica antes e após a retirada de grande quantidade de SAT (média de 3,4 ± 1,6 kg), mas não houve diferença estatisticamente significante. Uma vez que a leptina é produzida em maior quantidade no tecido subcutâneo em relação ao visceral, esperaríamos uma queda nos níveis após a cirurgia, o que não ocorreu; não sendo possível correlacioná-la com a quantidade de gordura retirada ou com a SI.

A dermolipectomia não resultou em modificação da SI na população estudada. Ou seja, na média, não houve aumento, nem redução da captação de glicose tanto em mg/kg/min como em mg/m$^2$/min aferida pelo CEH, comparando-se a fase pré com a pós dermolipectomia. Analisando toda a população estudada, mas de forma individualizada, algumas apresentaram

aumento, enquanto outras, diminuição da SI. Procurando entender as razões dessas diferenças, verificamos todos os fatores possivelmente envolvidos (variação de peso, variação de massa magra, massa magra inicial, gordura retirada, leptina e idade) e encontramos correlação significativa e diretamente proporcional da captação de glicose com a MM (em kg) no pré. A princípio pode parecer um paradoxo, pois a MM está no denominador da equação de captação de glicose, mas sabendo que o CEH avalia a resistência periférica à ação da insulina, que é conferida essencialmente por músculos, entende-se que para obter maior captação é preciso ter maior MM. De acordo com nossos dados, MM acima de 45,8 kg é preditora de maior captação de glicose após a dermolipectomia, o inverso acontece com menor MM. Houve correlação significativa e inversamente proporcional com a idade, e o ponto de corte foi de 36,6 anos; ou seja, acima desta idade, percebe-se diminuição da captação de glicose, em nossa população.

## 5.3 *Clamp* – vantagens e desvantagens na avaliação da SI

O método que escolhemos para avaliar SI foi o *clamp*, que é indiscutivelmente, na literatura médica o método padrão ouro para medir SI. O seu maior diferencial é que o cálculo do “M” (captação de glicose) obtido através dele é uma medida reprodutível de SI. A reprodutibilidade do teste foi comprovada sob várias condições metabólicas diferentes (em indivíduos magros, obesos e intolerantes à glicose). O coeficiente de reprodutibilidade

variou de 0,85 a 1,00; o que corresponde a uma variação intra-individuo de até 15%. [56-58] Nesses estudos o intervalo de tempo para repetir o teste variou de dois dias a quatro semanas. Será que o nosso intervalo de no mínimo 90 dias, que em alguns casos, chegou a 180 dias (devido à demora ao agendar e liberar a cirurgia) após já ter feito o primeiro *clamp*, comprometeu a reprodutibilidade do mesmo? Talvez esta seja uma explicação para a variabilidade de captação encontrada em nossos resultados, mesmo considerando que a amostra foi relativamente homogênea e que a própria paciente era controle de si mesma.

Optamos por executar o teste com três horas de duração. Utilizamos os três tempos finais (160,170 e 180 minutos) para cálculo da captação de glicose. Embora, Bokemark et al [56] sugiram que num teste do *clamp* com 2 a 3 horas de duração, o intervalo entre 60 e 120 minutos após o início da infusão de insulina é o melhor para calcular o valor do "M", porque é o período que exibe menor coeficiente de variação intra-individual. Por outro lado, em testes mais longos, períodos mais tardios também são adequados para o referido cálculo. [13]

Sobre a execução do teste, Michael Roden editor do livro *Clinical Diabetes Research, Methods and Techniques* [15] comenta que em obesos, a dose de insulina deve ser corrigida por superfície corporal ($m^2$) a fim de evitar insulinização excessiva. Ainda assim, muitos trabalhos anteriormente publicados [16, 17, 54] utilizaram em obesos a dose de insulina por kg de peso corpóreo (1mU/kg/min), esta é uma dose que corresponde a aproximadamente 40 $mU/m^2$. A dose de insulina utilizada no nosso trabalho

foi também de 1 mU/kg/min. Apesar de ter aplicado doses de insulina quase idênticas à maioria dos trabalhos na área, as nossas insulinemias variaram (após o início da infusão da mesma) razoavelmente (Anexo 1). Bergman et al, em 1985 mostraram que as concentrações plasmáticas de insulina durante o *clamp* variam consideravelmente de 50 a 130 µU/ml [59]. Eles explicam possíveis causas para esta variabilidade, como diferenças nos ensaios e métodos para dosar insulinemia, nas condições metabólicas, no *clearance* da insulina, na insulinemia basal (de jejum) e na habilidade da infusão de insulina para suprimir a secreção endógena de insulina. Mesmo com tamanhas diferenças, o que há em comum é que a dose infundida é suprafisiológica, atendendo aos propósitos do teste.

Devido à esta variabilidade das insulinemias, foi proposta por alguns autores, inclusive do estudo prospectivo, europeu EGIR-RISC [60] a correção (normalização) do valor do "M" pela insulinemia, transformando este em "M/I". Bergman et al [59] não compartilham desta opinião e dizem que índice "M/I" é mais variável do que o "M" por si só e conclui que esta normalização não traz benefícios.

Com o objetivo de comparar resultados entre os diversos trabalhos na literatura, os valores do "M" devem ser padronizados. A taxa de captação de glicose é frequentemente calculada por quilograma de peso corporal total, quilograma de massa magra ou por gasto metabólico basal. Cada um destes tem vantagens e desvantagens. O intuito inicial deste trabalho era calcular por kg de MM, razão pela qual realizamos a DEXA em todas pacientes. Houve, no entanto, problemas técnicos com o aparelho Hologic, do Instituto

de Radiologia do HC, que inviabilizaram seu uso por quase seis meses. Por este motivo, quatro pacientes realizaram o exame de DEXA, na fase pós dermolipectomia, num laboratório particular, com o aparelho Lunar. Infelizmente, os resultados obtidos por diferentes aparelhos não são comparáveis entre si, a menos que tivesse sido feita, uma calibração cruzada antes da realização do exame, para se criar um índice chamado MVS (mínima variação significativa) que deve ser usado no resultado para fazer a comparação. Devido a esta falha, os valores de massa magra utilizados na análise estatística foram apenas os da fase pré dermolipectomia (pois todas pacientes realizaram o exame no mesmo aparelho, o Hologic) e para o cálculo comparativo do valor do "M" antes e depois da retirada do tecido subcutâneo abdominal foi utilizado o peso corpóreo total. A normalização do "M" por peso corpóreo, ao invés da massa magra subestima a SI na obesidade. [56] Há alguns trabalhos que demonstram a captação de glicose pelo tecido adiposo quando estimulado pela insulina *in vivo*.[61, 62]. Ao calcular o "M" por quilograma de peso corpóreo, existe o risco de subestimar a SI em obesos. Este parece não ter sido um problema nas nossas pacientes que já se mostravam muito sensíveis no primeiro *clamp.*

Ainda em relação à execução do teste do *clamp*, houve dúvida sobre o débito endógeno de glicose. Segundo o editor Roden, no capítulo 4 do livro referido acima [15], apenas em indivíduos saudáveis, tolerantes à glicose, não obesos; o débito endógeno de glicose pode ser assumido como zero durante um *clamp* com infusão de insulina de 1 mU/kg/min ou 40 mU/m$^2$/min.

Em qualquer outro caso, não se pode inferir inibição completa de débito endógeno de glicose e este deve ser medido através de glicose marcada com isótopo ou cateterização da veia hepática. Tal afirmação ainda é polêmica entre os estudiosos deste tema.

## 5.4 Associação entre captação de glicose, HOMA e adiponectina.

Assim como não houve diferença na SI à insulina aferida pelo *clamp* na população estudada, também não houve diferença nos valores de HOMA-IR Clássico antes e depois da dermolipectomia, comparando-se as doze pacientes que foram submetidas à cirurgia (p=0,722). Este achado valoriza o HOMA-R como um marcador de RI. Além de ser o índice mais antigo (desde 1985) é o mais largamente utilizado e mais publicado. Há trabalhos que o empregam para comparação de SI em diferentes grupos raciais [63, 64] com diferentes polimorfismos genéticos [65] e principalmente para avaliação de risco de desenvolver diabetes. Song e colaboradores [6] num estudo prospectivo associado ao *The Women´s Health Initiative Observational Study* para avaliar o risco de diabetes numa cohorte feminina multiétnica, concluíram que o HOMA-IR alto e o HOMA β baixo estavam, de forma independente e consistente, associados com aumento de risco de diabetes mellitus. Ainda como resultados deste estudo, o HOMA-IR estava mais correlacionado com IMC e ICQ do que o HOMA β.

O argumento contrário à utilização do HOMA é que indicadores de RI não são bons preditores de doença cardiovascular quando sinais de síndrome metabólica (SM), facilmente visíveis estão presentes, além da dificuldade de dosagem da insulinemia por métodos padronizados e confiáveis [66]

Outra crítica é a imprecisão, ou seja, a falta de acurácia do método. Existe espaço para criação de métodos melhores, mais precisos e mais sensíveis. Porém o HOMA continua tendo seu lugar pela sua simplicidade e conveniência. [67]

O cálculo do HOMA Oxford foi feito para tentar enriquecer os dados. Entretanto, na nossa opinião, este método não se presta para avaliar RI neste grupo, inicialmente muito sensível, já com níveis baixos de insulinemia, pois o programa só aceita a digitação de valores de insulina ≥ 3 μU/mL.

Quanto aos dados laboratoriais, nota-se que as pacientes após a GPYR e mesmo antes da dermolipectomia já eram “metabolicamente normais”, isto é apresentavam valores de pressão arterial, triglicérides, colesterol total, HDL, LDL, enzimas hepáticas e ácido úrico dentro dos níveis normais. A importância do ácido úrico como marcador de SM é ainda questão de debate. Vários estudos epidemiológicos associam aumento dos níveis séricos de ácido úrico a um maior risco de doença cardiovascular [68]. Sugere-se que o elo desta associação é a RI induzida pela obesidade, levando a aterosclerose [69]. Isto reforça os dados encontrados nas pacientes deste estudo, que apresentavam boa SI e níveis de ácido úrico normais, tanto antes como depois da dermolipectomia.

Outro marcador de SI é o nível de adiponectina sérica.[2] Em 2004, Hoffstedt et al sugeriram que a obesidade por si só não influencia os níveis de adiponectina sérica, mas que estes níveis são inversamente proporcionais à RI tanto em obesos como não-obesos.[70] Hipoadiponectinemia parece ser um importante contribuinte à RI, sendo considerada um fator de risco independente e um biomarcador da SM.[71] [72]

Apesar de haver correlação positiva da adiponectina com a captação tanto na fase pré como na fase pós, não houve alteração de adiponectina antes e após dermolipectomia.

## 5.5 Comparação dos nossos dados com os de Santomauro et al.

Comparamos nossas 17 pacientes iniciais com 22 pacientes do estudo de Santomauro et al[17]. Destes 22, nove pacientes tinham peso normal e treze eram “obesos normais” (com tolerância normal à glicose). Em relação às características clínicas dos indivíduos com peso normal (dois homens e sete mulheres) a média de idade do grupo era de 39,1 anos, variando de 28 a 49 e a média de IMC de 22,9 kg/m$^2$. Já o grupo de treze “obesos normais” era composto por três homens e dez mulheres, com média de idade de 39,4 anos (mínima de 30 e máxima de 46) e média de IMC de 34,1 kg/m$^2$. Podemos verificar que as pacientes do nosso estudo apresentaram S.I. inferior à observada por Santomauro nos pacientes com peso normal (p=0,039), porém claramente superior às das obesas do mesmo estudo (p=0,019). Nesta

comparação a captação está expressa em mg/m$^2$/min, porque os resultados de Santomauro foram calculados por superfície corporal. Os valores de captação (comparativos), com média, desvio padrão, mínimo, mediana e máximo estão apresentados na tabela 13 e também podem ser visualizados nos gráficos de valores individuais e médios na Figura 5.

**Tabela 13 - Valores de captações (mg/m$^2$/min) das 17 obesas antes da dermolipectomia, do estudo atual e dos magros e obesos "normais" do estudo de Santomauro et al**

| Captação | N | Média | Desvio padrão | Mínimo | Mediana | Máximo |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Pré (estudo atual) | 17 | 343,2 | 129,6 | 123,2 | 335,2 | 644,5 |
| Magros (Santomauro) | 9 | 463,7 | 52,3 | 381 | 445 | 548 |
| Obesos (Santomauro) | 13 | 229,9 | 36,3 | 168 | 224 | 297 |

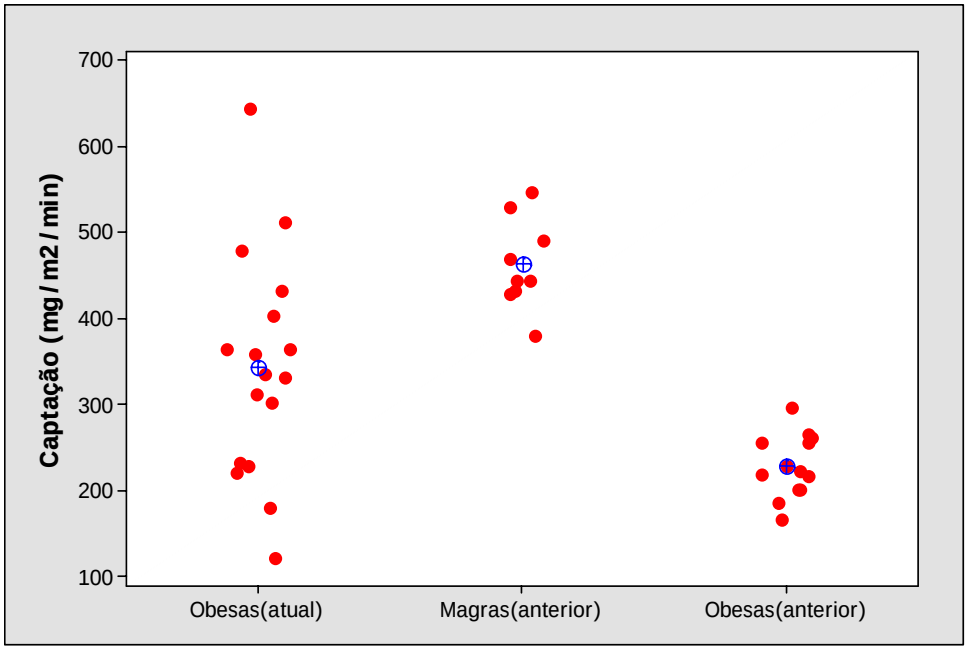


**Figura 5 - Gráficos de valores individuais e médios das captações (mg/m$^2$/min) no pré do estudo atual e nos grupos de magras e obesas do estudo de Santomauro**

## 5.6 Comparação da captação de glicose com outros estudos na literatura

A fim de fornecer dados de captação em vários grupos populacionais diferentes, tais como: indivíduos saudáveis magros, maratonistas, levantadores de peso, obesos, pacientes com sobrepeso e intolerância à glicose, idosos, diabéticos tipo 2 e tipo 1, segue a tabela abaixo, cujos dados foram extraídos do livro *Clinical Diabetes Research, Methods and Techniques* [15]. Os valores do "M" foram calculados em mg de glicose por kg de peso corpóreo por minuto, obtidos dos testes de *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico (40 mU/m$^2$/min ou 1 mU/kg/min) sob várias condições metabólicas.

Nossas pacientes, além de serem mais sensíveis do que os obesos de Santomauro, também apresentaram captação de glicose (média de 7,46 mg/kg/min) maior do que os obesos "normais" (média de 5,5 ± 2,0 mg/kg/min) e muito semelhante aos indivíduos saudáveis, com peso normal (7,1 ± 2,1 mg/kg/min) estudados por Ferrannini et al. [73]

Como se vê, em nossa população de mulheres ex-obesas mórbidas, após a cirurgia bariátrica, mas ainda com sobrepeso ou obesas, verificamos que existe uma SI maior do que a relatada para populações com o mesmo IMC. Estes dados reforçam a hipótese de Ravussin e Gautier [47], na qual a SI é preditora de ganho de peso; opostamente, resistência está associada com taxas de ganho ponderal significativamente mais baixas. Uma forma simples de interpretar seria dizer que as obesas tornaram-se mórbidas porque eram sensíveis, caso contrário tornar-se-iam diabéticas.

**Tabela 14 - Valores do "M" comparação entre vários estudos**

| *Características metabólicas* | *M (mg/kg/min)* | *Referência* |
|---|---|---|
| Indivíduo saudável com peso normal | 7,1 ± 2,1 | Ferrannini et al[73] |
| Indivíduo saudável com peso normal | 8,6 ± 1,5 | Ravussin et al [74] |
| Maratonista | 10,0 ± 0,8 | Yki-Jarvinen & Koivisto [75] |
| Levantador de peso | 10,1 ± 1,0 | Yki-Jarvinen & Koivisto [75] |
| Parente de diabéticos tipo 2 | 6,6 ± 0,5 | Pratipanawatr et al [76] |
| Obeso "saudável" | 5,5 ± 2,0 | Ferrannini et al[73] |
| Sobrepeso com intolerância à glicose | 5,4 ± 0,9 | Bavenholm et al [77] |
| Idoso (> 69 anos) | 3,8 ± 0,5 | Fink, et al [78] |
| Diabético tipo 2 | | |
| Com mau controle glicêmico | 2,9 ± 0,2 | Anderwald et al [79] |
| Com moderado controle glicêmico | 4,7 ± 1,4 | Bavenholm et al [77] |
| Diabético tipo 1 | 4,3 ± 0,6 | Staten et al [80] |

**Como resumo dos nossos achados, temos então que:**

1. A sensibilidade à insulina, aferida pelo CEH, não se altera com a dermolipectomia abdominal, em mulheres ex-obesas mórbidas, mas ainda com sobrepeso ou obesidade e "metabolicamente normais".
2. A sensibilidade à insulina, aferida pelo CEH, aumenta com a massa magra e diminui com a idade, após a dermolipectomia, nesta população estudada.
3. Esta população apresenta uma sensibilidade bastante aumentada à insulina, o que pode justificar o fato de ter apresentado obesidade mórbida.

# 6 CONCLUSÕES

1. A dermolipectomia em mulheres submetidas à cirurgia bariátrica e com peso estabilizado, não altera a sensibilidade à insulina medida pelo *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico, o que faz sugerir que nestas pacientes o tecido adiposo subcutâneo não influencia na sensibilidade à insulina.
2. Os níveis de leptina e adiponectina não se modificam com a dermolipectomia, nesta população estudada.

# 7 ANEXOS

**Anexo 1: Dados de glicemia e insulinemia dos *clamps* antes e depois da dermolipectomia, de 12 pacientes e apenas antes de 5 pacientes**

PACIENTE:01 - CMF RG-HC:3329918E
GPYR:10/09/02 DERMOLIPECTOMIA:06/11/2006
*CLAMP* PRÉ

| Tempo (minuto) | Dextro (mg/dl) | Infusão (G50% ml/h) | Glicemia (mg/dl) | Insulinemia (µU/ml) |
|---|---|---|---|---|
| -15 | 72 | - | 70 | 2,6 |
| -10 | 73 | - | 71 | 2,7 |
| 0 | 71 | - | 74 | 3,4 |
| 10 | 63 | 20 | 65 | 42,8 |
| 20 | 57 | 30 | 53 | 59,9 |
| 30 | 46 | 40 | 42 | 57,0 |
| 40 | 37 | 60 | 30 | 53,3 |
| 50 | 29 | 80 | 25 | 52,3 |
| 60 | 34 | 100 | 35 | 51,1 |
| 70 | 37 | 120 | 42 | 52,8 |
| 80 | 62 | 120 | 54 | 57 |
| 90 | 62 | 120 | 49 | 59 |
| 100 | 85 | 100 | 85 | 71,3 |
| 110 | 60 | 100 | 62 | 57,9 |
| 120 | 66 | 110 | 88 | - |
| 130 | 76 | 110 | 78 | 53,3 |
| 140 | 77 | 100 | 78 | - |
| 150 | 75 | 100 | 78 | 76,8 |
| 160 | 66 | 105 | 64 | 66 |
| 170 | 63 | 105 | 63 | 59,6 |
| 180 | 74 | 105 | 69 | 58 |

PACIENTE:01 – CMF *CLAMP* PÓS.

| Tempo (minuto) | Dextro (mg/dl) | Infusão (G50% ml/h) | Glicemia (mg/dl) | Insulinemia (µU/ml) |
|---|---|---|---|---|
| -15 | 79 | - | 77 | 3,5 |
| -10 | 75 | - | 74 | 2,9 |
| 0 | 79 | - | 75 | 27,7 |
| 10 | 72 | - | 72 | 33,8 |
| 20 | 67 | 10 | 61 | 49,0 |
| 30 | 49 | 20 | 46 | 55,4 |
| 40 | 39 | 40 | 39 | 60,4 |
| 50 | 43 | 60 | 42 | 68,9 |
| 60 | 45 | 80 | 44 | 51,2 |
| 70 | 51 | 100 | 51 | 53,6 |
| 80 | 73 | 100 | 75 | 67,8 |
| 90 | 70 | 100 | 73 | 70,6 |
| 100 | 74 | 100 | 75 | 73,0 |
| 110 | 81 | 100 | 78 | 61,9 |
| 120 | 75 | 100 | 78 | 74,9 |
| 130 | 65 | 110 | 66 | 59,6 |
| 140 | 77 | 110 | 73 | 64,1 |
| 150 | 51 | 120 | 79 | 66,0 |
| 160 | 69 | 120 | 74 | 65,0 |
| 170 | 78 | 120 | 72 | 69,7 |
| 180 | 84 | 120 | 87 | 68,2 |

PACIENTE:02 – RMS RG-HC:3277216K
GPRY:03/04/2002 DERMOLIPECTOMIA:27/04/2006
*CLAMP* PRÉ

| Tempo (minuto) | Dextro (mg/dl) | Infusão (G50% ml/h) | Glicemia (mg/dl) | Insulinemia (µU/ml) |
|---|---|---|---|---|
| -15 | 88 | - | 78 | 2,6 |
| -10 | 84 | - | 82 | 2,5 |
| 0 | 82 | - | 79 | <2,3 |
| 10 | 79 | - | 78 | 37,7 |
| 20 | 57 | 40 | 46 | 47,1 |
| 30 | 25 | 60 | 30 | 56 |
| 40 | 27 | 100 | 28 | 58,5 |
| 50 | 75 | 100 | 69 | 68,8 |
| 60 | 82 | 100 | 76 | 77,6 |
| 70 | 70 | 100 | 63 | 68,9 |
| 80 | 65 | 110 | 71 | 59,4 |
| 90 | 65 | 110 | 56 | 70,7 |
| 100 | 62 | 120 | 61 | 70,6 |
| 110 | 65 | 120 | 56 | 71 |
| 120 | 66 | 120 | 63 | 60,2 |
| 130 | 64 | 130 | 60 | 65,2 |
| 140 | 67 | 140 | 62 | 64 |
| 150 | 83 | 140 | 80 | 72,6 |
| 160 | 80 | 130 | 75 | 75,2 |
| 170 | 62 | 130 | 57 | 64,8 |
| 180 | 70 | 120 | 68 | 69,5 |

PACIENTE: 02 – RMS *CLAMP* PÓS

| Tempo (minuto) | Dextro (mg/dl) | Infusão (G50% ml/h) | Glicemia (mg/dl) | Insulinemia (µU/ml) |
|---|---|---|---|---|
| -15 | 83 | - | 79 | <2,5 |
| -10 | 82 | - | 77 | <2,5 |
| 0 | 81 | - | 79 | <2,5 |
| 10 | 77 | - | 70 | 46,3 |
| 20 | 47 | 40 | 42 | 58,6 |
| 30 | 24 | 100 | 26 | 65,9 |
| 40 | 35 | 140 | 36 | 72,1 |
| 50 | 53 | 160 | 47 | 81,0 |
| 60 | 69 | 170 | 64 | 87,2 |
| 70 | 80 | 170 | 87 | 85,7 |
| 80 | 86 | 170 | 84 | 84,7 |
| 90 | 88 | 170 | 88 | 76,9 |
| 100 | 105 | 160 | 112 | 79,5 |
| 110 | 95 | 150 | 91 | 83,7 |
| 120 | 92 | 150 | 88 | 82,4 |
| 130 | 82 | 150 | 91 | 85,7 |
| 140 | 98 | 140 | 93 | 89,7 |
| 150 | 71 | 150 | 76 | 85,3 |
| 160 | 69 | 150 | 75 | 82,8 |
| 170 | 84 | 150 | 92 | 90,5 |
| 180 | 62 | 150 | 71 | 87,7 |

PACIENTE:03 - PF RG-HC:3298534K
GPYR:18/11/2001 DERMOLIPECTOMIA:25/09/2005
*CLAMP* PRÉ

| Tempo (minuto) | Dextro (mg/dl) | Infusão (G50% ml/h) | Glicemia (mg/dl) | Insulinemia (µU/ml) |
|---|---|---|---|---|
| -15 | 76 | - | 61 | 5,4 |
| -10 | 80 | - | 79 | 3,5 |
| 0 | 78 | - | 78 | 2,7 |
| 10 | 79 | - | 76 | 32,3 |
| 20 | 59 | 20 | 60 | 34,9 |
| 30 | 47 | 60 | 47 | 38,5 |
| 40 | 50 | 100 | 48 | 36,0 |
| 50 | 65 | 110 | 62 | 47,8 |
| 60 | 70 | 110 | 69 | 51,9 |
| 70 | 87 | 100 | 82 | 62,6 |
| 80 | 87 | 90 | 79 | 45,5 |
| 90 | 85 | 80 | 79 | 37,0 |
| 100 | 76 | 80 | 75 | 35,6 |
| 110 | 80 | 80 | 79 | 30,1 |
| 120 | 100 | 80 | 102 | 25,5 |
| 130 | 100 | 80 | 107 | 27,2 |
| 140 | 103 | 70 | 83 | 33,5 |
| 150 | 88 | 70 | 81 | 31,0 |
| 160 | 88 | 70 | 83 | 31,7 |
| 170 | 67 | 80 | 73 | 22,6 |
| 180 | 90 | 80 | 76 | 28,0 |

PACIENTE :03 – PF *CLAMP* PÓS

| Tempo (minuto) | Dextro (mg/dl) | Infusão (G50% ml/h) | Glicemia (mg/dl) | Insulinemia (µU/ml) |
|---|---|---|---|---|
| -15 | 93 | - | 88 | 5,0 |
| -10 | 93 | - | 88 | 5,1 |
| 0 | 87 | - | 84 | 3,3 |
| 10 | 86 | 20 | 87 | 42,6 |
| 20 | 83 | 25 | 85 | 46,4 |
| 30 | 84 | 25 | 80 | 45,1 |
| 40 | 78 | 30 | 74 | 45,3 |
| 50 | 72 | 30 | 69 | 47,5 |
| 60 | 77 | 40 | 73 | 46,6 |
| 70 | 69 | 50 | 68 | 44,0 |
| 80 | 68 | 70 | 75 | 50,8 |
| 90 | 80 | 70 | 83 | 59,7 |
| 100 | 83 | 80 | 85 | 67,2 |
| 110 | 74 | 90 | 86 | 67,0 |
| 120 | 89 | 90 | 90 | 71,6 |
| 130 | 97 | 90 | 98 | 80,4 |
| 140 | 100 | 85 | 102 | 82,8 |
| 150 | 85 | 90 | 96 | 82,1 |
| 160 | 92 | 90 | 100 | 83,1 |
| 170 | 97 | 90 | 97 | 84,2 |
| 180 | 96 | 90 | 98 | 85,4 |

PACIENTE:04 - VO RG-HC: 3313293F
GPYR:novembro/2002 DERMOLIPECTOMIA: 27/04/2006
*CLAMP* PRÉ

| Tempo (minuto) | Dextro (mg/dl) | Infusão (G50% ml/h) | Glicemia (mg/dl) | Insulinemia (µU/ml) |
|---|---|---|---|---|
| -15 | 81 | - | 77 | 8,0 |
| -10 | 80 | - | 78 | 7,1 |
| 0 | 87 | - | 78 | 6,4 |
| 10 | 74 | - | 74 | 25,4 |
| 20 | 72 | 10 | 69 | 28 |
| 30 | 60 | 40 | 63 | 32,1 |
| 40 | 67 | 80 | 66 | 31,7 |
| 50 | 72 | 100 | 69 | 38,1 |
| 60 | 81 | 100 | 77 | 41,6 |
| 70 | 102 | 90 | 108 | 64,1 |
| 80 | 132 | 70 | 133 | 76,2 |
| 90 | 121 | 50 | 129 | 69,6 |
| 100 | 122 | 30 | 128 | 72,5 |
| 110 | 115 | 30 | 117 | 77,9 |
| 120 | 76 | 20 | 73 | 46,3 |
| 130 | 63 | 60 | 64 | 49,2 |
| 140 | 64 | 100 | 63 | 37,9 |
| 150 | 90 | 90 | 93 | 62,4 |
| 160 | 85 | 90 | 102 | 67,6 |
| 170 | 80 | 90 | - | - |
| 180 | 81 | 90 | - | - |

PACIENTE: 04 – VO *CLAMP* PÓS

| Tempo (minuto) | Dextro (mg/dl) | Infusão (G50% ml/h) | Glicemia (mg/dl) | Insulinemia (µU/ml) |
|---|---|---|---|---|
| -15 | 77 | - | 78 | 4,5 |
| -10 | 79 | - | 78 | 4,5 |
| 0 | 83 | - | 77 | 4,2 |
| 10 | 79 | - | 74 | 68,7 |
| 20 | 60 | 20 | 64 | 88,5 |
| 30 | 65 | 40 | 57 | 101,6 |
| 40 | 60 | 80 | 56 | 91,8 |
| 50 | 76 | 80 | 71 | 100,9 |
| 60 | 87 | 80 | 92 | 126,5 |
| 70 | 93 | 70 | 102 | 128,3 |
| 80 | 116 | 50 | 108 | 138,1 |
| 90 | 104 | 40 | 98 | 138,2 |
| 100 | 85 | 40 | 83 | 118,6 |
| 110 | 72 | 40 | 71 | 126,7 |
| 120 | 74 | 40 | 74 | 113,9 |
| 130 | 64 | 60 | 62 | 114,2 |
| 140 | 68 | 70 | 66 | 105,8 |
| 150 | 66 | 90 | 67 | 110,9 |
| 160 | 74 | 90 | 84 | 124,6 |
| 170 | 97 | 90 | 94 | 121,5 |
| 180 | 90 | 90 | 93 | 127,5 |

PACIENTE:05 - GAC RG-HC:135381813J
GPYR:13/09/2001 DERMOLIPECTOMIA:03/10/2005
*CLAMP* PRÉ

| Tempo (minuto) | Dextro (mg/dl) | Infusão (G50% ml/h) | Glicemia (mg/dl) | Insulinemia (µU/ml) |
|---|---|---|---|---|
| -15 | 97 | - | 82 | 4,0 |
| -10 | 96 | - | 83 | 3,0 |
| 0 | 87 | - | 84 | 3,5 |
| 10 | 86 | - | 76 | 55,3 |
| 20 | 68 | 10 | 66 | 60,9 |
| 30 | 59 | 40 | 54 | 66,4 |
| 40 | 53 | 80 | 51 | 73,3 |
| 50 | 65 | 100 | 63 | 73,8 |
| 60 | 153 | 80 | 84 | 115,4 |
| 70 | 99 | 80 | 95 | 93,4 |
| 80 | 107 | 75 | 102 | 96,5 |
| 90 | 111 | 65 | 111 | 94,7 |
| 100 | 108 | 55 | 107 | 96,1 |
| 110 | 112 | 40 | 105 | 104,3 |
| 120 | 97 | 40 | 95 | 95,5 |
| 130 | 81 | 40 | 84 | 82,6 |
| 140 | 73 | 45 | 79 | 96,3 |
| 150 | 61 | 60 | 68 | 90,1 |
| 160 | 60 | 80 | 67 | 82,8 |
| 170 | 72 | 90 | 76 | 78,1 |
| 180 | 92 | 90 | 87 | 105,8 |
| 190 | 93 | 90 | 96 | 100,7 |
| 200 | 87 | 90 | 90 | 91,9 |
| 210 | 99 | 90 | 94 | 82,3 |

PACIENTE: 05 – GAC *CLAMP* PÓS

| Tempo (minuto) | Dextro (mg/dl) | Infusão (G50% ml/h) | Glicemia (mg/dl) | Insulinemia (µU/ml) |
|---|---|---|---|---|
| -15 | 89 | - | 80 | 3,2 |
| -10 | 86 | - | 79 | 3,4 |
| 0 | 77 | - | 80 | 3,7 |
| 10 | 88 | 20 | 83 | 52,3 |
| 20 | 78 | 30 | 80 | 51,0 |
| 30 | 75 | 40 | 79 | 54,1 |
| 40 | 67 | 60 | 70 | 56,8 |
| 50 | 76 | 70 | 78 | 67,6 |
| 60 | 89 | 70 | 92 | 96,4 |
| 70 | 102 | 60 | 102 | 111,6 |
| 80 | 101 | 50 | 110 | 121,2 |
| 90 | 97 | 50 | 104 | 107,9 |
| 100 | 97 | 50 | 98 | 113,0 |
| 110 | 96 | 40 | 101 | 116,3 |
| 120 | 90 | 40 | 95 | 113,5 |
| 130 | 78 | 50 | 87 | 107,0 |
| 140 | 70 | 60 | 74 | 91,2 |
| 150 | 59 | 80 | 72 | 84,5 |
| 160 | 69 | 90 | 72 | 93,9 |
| 170 | 79 | 90 | 83 | 106,0 |
| 180 | 85 | 90 | 91 | 120,8 |

PACIENTE:06 – ASD RG-HC:7028926I
GPYR:27/11/2000 DERMOLIPECTOMIA:03/03/2006
*CLAMP* PRE

| Tempo (minuto) | Dextro (mg/dl) | Infusão (G50% ml/h) | Glicemia (mg/dl) | Insulinemia (µU/ml) |
|---|---|---|---|---|
| -15 | 95 | - | 93 | 4,0 |
| -10 | 94 | - | 94 | 3,9 |
| 0 | 96 | - | 92 | 2,7 |
| 10 | 100 | 20 | 100 | 53,7 |
| 20 | 106 | 10 | 103 | 39,8 |
| 30 | 103 | 5 | 96 | 43,4 |
| 40 | 83 | 10 | 84 | 49,1 |
| 50 | 78 | 20 | 74 | 54,9 |
| 60 | 76 | 30 | 71 | 51,3 |
| 70 | 77 | 40 | 74 | 58,3 |
| 80 | 84 | 40 | 82 | 60,6 |
| 90 | 92 | 40 | 93 | 56,5 |
| 100 | 97 | 40 | 92 | 56,9 |
| 110 | 107 | 30 | 104 | 60,0 |
| 120 | 100 | 30 | 100 | 65,8 |
| 130 | 88 | 30 | 88 | 58,6 |
| 140 | 89 | 30 | 89 | 62,7 |
| 150 | 84 | 40 | 86 | 57,6 |
| 160 | 85 | 45 | 82 | 53,5 |
| 170 | 87 | 50 | 83 | 55,0 |
| 180 | 90 | 50 | 89 | 59,9 |

PACIENTE:06 – ASD – *CLAMP* POS

| Tempo (minuto) | Dextro (mg/dl) | Infusão (G50% ml/h) | Glicemia (mg/dl) | Insulinemia (µU/ml) |
|---|---|---|---|---|
| -15 | 86 | - | 91 | 6,9 |
| -10 | 87 | - | 89 | 7,2 |
| 0 | 91 | - | 86 | 6,1 |
| 10 | 90 | - | 84 | 31,9 |
| 20 | 86 | - | 80 | 31,4 |
| 30 | 78 | - | 78 | 34,0 |
| 40 | 89 | 10 | 79 | 28,2 |
| 50 | 75 | 20 | 75 | 31,0 |
| 60 | 73 | 30 | 76 | 34,3 |
| 70 | 85 | 30 | 83 | 33,6 |
| 80 | 91 | 30 | 89 | 34,4 |
| 90 | 83 | 40 | 90 | 37,1 |
| 100 | 86 | 40 | 104 | 39,1 |
| 110 | 104 | 30 | 107 | 39,3 |
| 120 | 98 | 30 | 105 | 41,2 |
| 130 | 102 | 30 | 110 | 42,2 |
| 140 | 108 | 20 | 102 | 39,9 |
| 150 | 82 | 20 | 89 | 38,3 |
| 160 | 89 | 20 | 89 | 37,8 |
| 170 | 72 | 30 | 87 | 36,5 |
| 180 | 79 | 30 | 86 | 35,4 |

PACIENTE:07 – RSR RG-HC:3125771C
GPYR:25/06/2002 DERMOLIPECTOMIA:21/05/2007
*CLAMP* PRE

| Tempo (minuto) | Dextro (mg/dl) | Infusão (G50% ml/h) | Glicemia (mg/dl) | Insulinemia (µU/ml) |
|---|---|---|---|---|
| -15 | 74 | - | 69 | 2,8 |
| -10 | 76 | - | 69 | 4,0 |
| 0 | 74 | - | 69 | 2,7 |
| 10 | 74 | - | 70 | 24,1 |
| 20 | 71 | 10 | 64 | 36,6 |
| 30 | 59 | 20 | 55 | 38,1 |
| 40 | 52 | 40 | 50 | 37,5 |
| 50 | 53 | 60 | 53 | 41,7 |
| 60 | 59 | 80 | 54 | 40,3 |
| 70 | 69 | 90 | 67 | 48,8 |
| 80 | 94 | 80 | 84 | 56,8 |
| 90 | 92 | 60 | 90 | 56,7 |
| 100 | 89 | 50 | 87 | 58,0 |
| 110 | 79 | 50 | 81 | 61,1 |
| 120 | 73 | 50 | 73 | 58,4 |
| 130 | 81 | 50 | 75 | 61,3 |
| 140 | 80 | 40 | 75 | 59,7 |
| 150 | 82 | 30 | 73 | 56,0 |
| 160 | 68 | 45 | 62 | 55,3 |
| 170 | 69 | 45 | 64 | 53,5 |
| 180 | 60 | 45 | 58 | 50,7 |

PACIENTE:07 – RSR *CLAMP* POS

| Tempo (minuto) | Dextro (mg/dl) | Infusão (G50% ml/h) | Glicemia (mg/dl) | Insulinemia (µU/ml) |
|---|---|---|---|---|
| -15 | 77 | - | 67 | <2,5 |
| -10 | 75 | - | 70 | <2,5 |
| 0 | 73 | - | 67 | <2,5 |
| 10 | 73 | - | 67 | 35,1 |
| 20 | 57 | 20 | 50 | 48,7 |
| 30 | 39 | 40 | 32 | 63,8 |
| 40 | 29 | 60 | 23 | 50,7 |
| 50 | 30 | 80 | 25 | 53,0 |
| 60 | 36 | 120 | 33 | 63,6 |
| 70 | 57 | 140 | 52 | 69,4 |
| 80 | 74 | 120 | 75 | 74,3 |
| 90 | 91 | 100 | 84 | 81,8 |
| 100 | 97 | 80 | 91 | 91,3 |
| 110 | 97 | 60 | 97 | 86,9 |
| 120 | 84 | 60 | 87 | 83,8 |
| 130 | 83 | 60 | 96 | 88,3 |
| 140 | 87 | 50 | 82 | 88,0 |
| 150 | 91 | 50 | 86 | 88,5 |
| 160 | 67 | 60 | 62 | 80,2 |
| 170 | 52 | 70 | 48 | 84,3 |
| 180 | 58 | 80 | 52 | 79,4 |

PACIENTE:08 - FRA RG:13612457A
GPYR:05/04/2005 DERMOLIPECTOMIA:21/05/2007
*CLAMP* PRE

| Tempo (minuto) | Dextro (mg/dl) | Infusão (G50% ml/h) | Glicemia (mg/dl) | Insulinemia (µU/ml) |
|---|---|---|---|---|
| -15 | 81 | - | 76 | 3,6 |
| -10 | 80 | - | 75 | 6,2 |
| 0 | 86 | - | 77 | 3,8 |
| 10 | 83 | - | 73 | 36,2 |
| 20 | 73 | 10 | 65 | 45,1 |
| 30 | 60 | 20 | 53 | 63,2 |
| 40 | 55 | 40 | 45 | 57,5 |
| 50 | 58 | 50 | 47 | 57,2 |
| 60 | 69 | 50 | 62 | 70,7 |
| 70 | 69 | 60 | 57 | 65,8 |
| 80 | 66 | 70 | 54 | 63,3 |
| 90 | 63 | 80 | 53 | 60,6 |
| 100 | 77 | 80 | 70 | 69,7 |
| 110 | 97 | 80 | 89 | 85,1 |
| 120 | 104 | 60 | 92 | 85,7 |
| 130 | 87 | 60 | 76 | 68,7 |
| 140 | 76 | 60 | 66 | 65,6 |
| 150 | 71 | 60 | 63 | 64,3 |
| 160 | 76 | 60 | 67 | 69,0 |
| 170 | 63 | 70 | 58 | 61,5 |
| 180 | 73 | 70 | 65 | 73,9 |

PACIENTE:08 – FRA *CLAMP* POS

| Tempo (minuto) | Dextro (mg/dl) | Infusão (G50% ml/h) | Glicemia (mg/dl) | Insulinemia (µU/ml) |
|---|---|---|---|---|
| -15 | 71 | - | 84 | 4,6 |
| -10 | 79 | - | 84 | 4,2 |
| 0 | 81 | - | 78 | 5,3 |
| 10 | 76 | - | 79 | 17,0 |
| 20 | 75 | - | 73 | 20,3 |
| 30 | 70 | 10 | 69 | 19,3 |
| 40 | 65 | 20 | 63 | 20,1 |
| 50 | 66 | 30 | 63 | 20,5 |
| 60 | 71 | 30 | 69 | 21,5 |
| 70 | 75 | 30 | 73 | 22,5 |
| 80 | 85 | 30 | 79 | 28,1 |
| 90 | 77 | 30 | 78 | 20,0 |
| 100 | 87 | 30 | 80 | 26,4 |
| 110 | 88 | 30 | 85 | 32,2 |
| 120 | 89 | 30 | 90 | 30,0 |
| 130 | 92 | 20 | 89 | 35,1 |
| 140 | 73 | 30 | 82 | 29,9 |
| 150 | 84 | 30 | 78 | 26,8 |
| 160 | 77 | 30 | 82 | 29,5 |
| 170 | 79 | 30 | 79 | 27,3 |
| 180 | 88 | 30 | 77 | 28,3 |

PACIENTE:09 - MCSJ RG-HC:2654813H
GPYR:Set-2004 DERMOLIPECTOMIA: 28/04/2007

| Tempo (minuto) | Dextro (mg/dl) | Infusão (G50% ml/h) | Glicemia (mg/dl) | Insulinemia (µU/ml) |
|---|---|---|---|---|
| -15 | 74 | - | 74 | <2,5 |
| -10 | 73 | - | 73 | <2,5 |
| 0 | 78 | - | 73 | <2,5 |
| 10 | 78 | - | 75 | 33,3 |
| 20 | 67 | 10 | 66 | 37,8 |
| 30 | 54 | 20 | 52 | 41,9 |
| 40 | 47 | 40* | 43 | 37,9 |
| 50 | 43 | 50 | 41 | 27,3 |
| 60 | 53 | 60 | 49 | 38,1 |
| 70 | 70 | 60 | 66 | 35,4 |
| 80 | 74 | 60 | 72 | 42,2 |
| 90 | 77 | 60 | 77 | 47,5 |
| 100 | 98 | 50 | 90 | 46,7 |
| 110 | 83 | 50 | 79 | 46,0 |
| 120 | 82 | 40 | 84 | 44,3 |
| 130 | 70 | 40 | 73 | 52,3 |
| 140 | 73 | 40 | 76 | 51,6 |
| 150 | 73 | 40 | HEMOLISE | HEMOLISE |
| 160 | 70 | 40 | 75 | 50,5 |
| 170 | 58 | 50 | 60 | 42,3 |
| 180 | 67 | 50 | 69 | 47,0 |

PACIENTE:09 – MCSJ *CLAMP* POS

| Tempo (minuto) | Dextro (mg/dl) | Infusão (G50% ml/h) | Glicemia (mg/dl) | Insulinemia (µU/ml) |
|---|---|---|---|---|
| -15 | 84 | - | 80 | 4,9 |
| -10 | 80 | - | 82 | 5,0 |
| 0 | 78 | - | 80 | 4,4 |
| 10 | 88 | - | 81 | 38,9 |
| 20 | 70 | 10 | 65 | 40,0 |
| 30 | 48 | 20 | 45 | 40,7 |
| 40 | 40 | 40 | 37 | 51,0 |
| 50 | 38 | 60 | 35 | 42,0 |
| 60 | 39 | 80 | 40 | 50,7 |
| 70 | 52 | 90 | 51 | 56,4 |
| 80 | 72 | 90 | 71 | 61,4 |
| 90 | 83 | 90 | 83 | 69,5 |
| 100 | 100 | 80 | 98 | 72,5 |
| 110 | 116 | 60 | 115 | 93,0 |
| 120 | 91 | 60 | 89 | 81,1 |
| 130 | 95 | 50 | 85 | 83,7 |
| 140 | 95 | 45 | 90 | 77,2 |
| 150 | 92 | 45 | 89 | 85,6 |
| 160 | 97 | 40 | 91 | 89,6 |
| 170 | 89 | 40 | 88 | 91,1 |
| 180 | 100 | 40 | 91 | 76,2 |

PACIENTE:10 KFCB RG-HC:89030095J
GPYR:29/11/2005 DERMOLIPECTOMIA:28/05/2007

| Tempo (minuto) | Dextro (mg/dl) | Infusão (G50% ml/h) | Glicemia (mg/dl) | Insulinemia (µU/ml) |
|---|---|---|---|---|
| -15 | 73 | - | 67 | <2,5 |
| -10 | 72 | - | 66 | <2,5 |
| 0 | 71 | - | 67 | 3,0 |
| 10 | 73 | - | 69 | 31,0 |
| 20 | 60 | 20 | 57 | 35,2 |
| 30 | 50 | 40 | 46 | 42,2 |
| 40 | 41 | 60 | 39 | 47,8 |
| 50 | 56 | 60 | 46 | 51,9 |
| 60 | 51 | 80 | 50 | 50,7 |
| 70 | 71 | 80 | 64 | 68,3 |
| 80 | 69 | 80 | 67 | 59,0 |
| 90 | 86 | 70 | 76 | 61,5 |
| 100 | 83 | 60 | 82 | 60,5 |
| 110 | 77 | 60 | 71 | 56,3 |
| 120 | 55* | 60 | 50 | 25,5 |
| 130 | 60 | 70 | 59 | 40,0 |
| 140 | 79 | 70 | 69 | 60,1 |
| 150 | 80 | 70 | 80 | 62,7 |
| 160 | 77 | 70 | 76 | 61,2 |
| 170 | 69 | 70 | 69 | 47,0 |
| 180 | 76 | 70 | 73 | 55,3 |

PACIENTE:10 – KFCB *CLAMP* POS

| Tempo (minuto) | Dextro (mg/dl) | Infusão (G50% ml/h) | Glicemia (mg/dl) | Insulinemia (µU/ml) |
|---|---|---|---|---|
| -15 | 75 | - | 70 | <2,5 |
| -10 | 68 | - | 69 | <2,5 |
| 0 | 72 | - | 69 | <2,5 |
| 10 | 70 | - | 69 | 28,4 |
| 20 | 67 | 10 | 61 | 32,7 |
| 30 | 45 | 20 | 47 | 38,1 |
| 40 | 41 | 40 | 38 | 37,1 |
| 50 | 31 | 60 | 38 | 37,1 |
| 60 | 46 | 80 | 43 | 43,3 |
| 70 | 46 | 100 | 48 | 47,6 |
| 80 | 75 | 100 | 65 | 55,0 |
| 90 | 79 | 90 | 72 | 53,2 |
| 100 | 66 | 90 | 83 | 57,0 |
| 110 | 62 | 100 | 73 | 53,3 |
| 120 | 79 | 100 | 77 | 52,8 |
| 130 | 85 | 90 | 88 | 56,5 |
| 140 | 86 | 85 | 85 | 52,5 |
| 150 | 81 | 80 | 85 | 54,9 |
| 160 | 84 | 80 | 85 | 56,7 |
| 170 | 85 | 80 | 86 | 58,1 |
| 180 | 86 | 80 | 87 | 68,0 |

PACIENTE:11 - MMO RG-HC:3007868D
GPYR:11/04/2006 DERMOLIPECTOMIA:05/11/2007

| Tempo (minuto) | Dextro (mg/dl) | Infusão (G50% ml/h) | Glicemia (mg/dl) | Insulinemia (µU/ml) |
|---|---|---|---|---|
| -15 | 90 | - | 82 | 4,4 |
| -10 | 85 | - | 81 | 2,7 |
| 0 | 86 | - | 82 | 2,9 |
| 10 | 77 | 10 | 81 | 26,0 |
| 20 | 68 | 20 | 73 | 47,9 |
| 30 | 62 | 30 | 60 | 51,1 |
| 40 | 55 | 50 | 53 | 50,9 |
| 50 | 47 | 70 | 56 | 51,0 |
| 60 | 87 | 70 | 73 | 56,5 |
| 70 | 84 | 70 | 80 | 57,0 |
| 80 | 86 | 70 | 87 | 63,1 |
| 90 | 92 | 60 | 93 | 62,0 |
| 100 | 103 | 50 | 98 | 65,1 |
| 110 | 112 | 40 | 102 | 69,2 |
| 120 | 90 | 40 | 85 | 61,0 |
| 130 | 88 | 40 | 84 | 67,0 |
| 140 | 79 | 40 | 76 | 58,7 |
| 150 | 65 | 50 | 68 | 57,9 |
| 160 | 62 | 60 | 66 | 59,1 |
| 170 | 64 | 70 | 65 | 56,2 |
| 180 | 78 | 70 | 70 | 56,9 |

PACIENTE:11 – MMO *CLAMP* POS

| Tempo (minuto) | Dextro (mg/dl) | Infusão (G50% ml/h) | Glicemia (mg/dl) | Insulinemia (µU/ml) |
|---|---|---|---|---|
| -15 | 98 | - | 74 | 3,0 |
| -10 | 96 | - | 72 | 3,1 |
| 0 | 100 | - | 76 | 3,8 |
| 10 | 71 | 10 | 74 | 45,3 |
| 20 | 75 | 10 | 56 | 47,5 |
| 30 | 48 | 30 | 45 | 59,4 |
| 40 | 57 | 40 | 36 | 52,7 |
| 50 | 56 | 60 | 38 | 48,3 |
| 60 | 70 | 60 | 49 | 54,6 |
| 70 | 111 | 50 | 76 | 70,2 |
| 80 | 111 | 40 | 85 | 56,2 |
| 90 | 90 | 40 | 68 | 60,6 |
| 100 | 84 | 40 | 58 | 60,8 |
| 110 | 77 | 50 | 55 | 60,5 |
| 120 | 85 | 50 | 56 | 59,2 |
| 130 | 80 | 60 | 50 | 60,6 |
| 140 | 96 | 60 | 75 | 66,4 |
| 150 | 106 | 50 | 74 | 69,6 |
| 160 | 98 | 50 | 66 | 66,1 |
| 170 | 93 | 50 | 62 | 63,0 |
| 180 | 94 | 50 | 63 | 60,7 |

PACIENTE:12 –LCA RG-HC:13786313G
GPYR:03/02/2006 DERMOLIPECTOMIA:19/05/2008
*CLAMP* PRÉ

| Tempo (minuto) | Dextro (mg/dl) | Infusão (G50% ml/h) | Glicemia (mg/dl) | Insulinemia (µU/ml) |
|---|---|---|---|---|
| -15 | 123* | - | 85 | 6,4 |
| -10 | 130* | - | 81 | 4,9 |
| 0 | 107* | - | 82 | 4,3 |
| 10 | 106* | - | 79 | 32,6 |
| 20 | 105* | - | 72 | 47,0 |
| 30 | 68 | 10 | 54 | 52,2 |
| 40 | 65 | 20 | 41 | 66,6 |
| 50 | 54 | 40 | 37 | 63,0 |
| 60 | 59 | 60 | 41 | 65,5 |
| 70 | 74 | 70 | 54 | 65,6 |
| 80 | 87 | 70 | 63 | 68,5 |
| 90 | 93 | 70 | 71 | 71,9 |
| 100 | 89 | 80 | 73 | 67,1 |
| 110 | 146 | 60 | 99 | 82,0 |
| 120 | 92 | 60 | 65 | 59,9 |
| 130 | 110 | 60 | 74 | 70,6 |
| 140 | 74 | 60 | 70 | 60,2 |
| 150 | 106 | 60 | 77 | 76,1 |
| 160 | 90 | 60 | 69 | 61,3 |
| 170 | 93 | 60 | 78 | 69,3 |
| 180 | 81 | 60 | 69 | 72,6 |

*Erro do glicosímetro

PACIENTE:12 – LCA *CLAMP* POS

| Tempo (minuto) | Dextro (mg/dl) | Infusão (G50% ml/h) | Glicemia (mg/dl) | Insulinemia (µU/ml) |
|---|---|---|---|---|
| -15 | 111* | - | 77 | 4,7 |
| -10 | 108* | - | 75 | 3,9 |
| 0 | 78 | - | 76 | 3,8 |
| 10 | 80 | - | 75 | 26,8 |
| 20 | 68 | 10 | 65 | 37,1 |
| 30 | 57 | 20 | 50 | 50,0 |
| 40 | 48 | 40 | 40 | 50,6 |
| 50 | 47 | 40 | 38 | 52,6 |
| 60 | 58 | 60 | 49 | 59,5 |
| 70 | 53 | 70 | 47 | 40,7 |
| 80 | 65 | 70 | 59 | 55,7 |
| 90 | 77 | 70 | 74 | 47,0 |
| 100 | 79 | 70 | 77 | 49,8 |
| 110 | 74 | 70 | 73 | 65,0 |
| 120 | 75 | 70 | 71 | 63,0 |
| 130 | 76 | 70 | 71 | 62,9 |
| 140 | 78 | 70 | 74 | 66,5 |
| 150 | 74 | 70 | 72 | 60,8 |
| 160 | 80 | 70 | 79 | 62,5 |
| 170 | 78 | 70 | 78 | 63,5 |
| 180 | 82 | 70 | 81 | 64,6 |

*Erro do glicosímetro

PACIENTE:13 – SAF RG-HC:3319266D
GPYR:15/10/2000 DERMOLIPECTOMIA:não operou
*CLAMP* PRE

| Tempo (minuto) | Dextro (mg/dl) | Infusão (G50% ml/h) | Glicemia (mg/dl) | Insulinemia (µU/ml) |
|---|---|---|---|---|
| -15 | 81 | - | 70 | <2,3 |
| -10 | 80 | - | 72 | <2,3 |
| 0 | 81 | - | 73 | <2,3 |
| 10 | 75 | - | 70 | 28,7 |
| 20 | 70 | - | 62 | 37,2 |
| 30 | 62 | 30 | 55 | 65 |
| 40 | 45 | 60 | 41 | 57,2 |
| 50 | 42 | 80 | 38 | 44,4 |
| 60 | 52 | 100 | 48 | 50,9 |
| 70 | 66 | 100 | 60 | 58,5 |
| 80 | 64 | 110 | 59 | 57,9 |
| 90 | 84 | 120 | 62 | 54,1 |
| 100 | 60 | 110 | 68 | 63,4 |
| 110 | 42 | 120 | 47 | 45,3 |
| 120 | 40 | 130 | 43 | 56,1 |
| 130 | 44 | 140 | 33 | 59 |
| 140 | 57 | 140 | 25 | 37,1 |
| 150 | 63 | 140 | 57 | 47,9 |
| 160 | 81 | 140 | 81 | 48,4 |
| 170 | 79 | 140 | 84 | 50,1 |
| 180 | 111 | 140 | 103 | - |

PACIENTE:14 – AVS RG-HC:13531478E
CIR. BARIÁTRICA:06/01/2000 DERMOLIPECTOMIA:não operou
*CLAMP* PRÉ

| Tempo (minuto) | Dextro (mg/dl) | Infusão (G50% ml/h) | Glicemia (mg/dl) | Insulinemia (µU/ml) |
|---|---|---|---|---|
| -15 | 81 | - | 73 | 4,1 |
| -10 | 90 | - | 73 | 4,4 |
| 0 | 77 | - | 75 | 4,8 |
| 10 | 79 | - | 73 | 39,9 |
| 20 | 70 | 20 | 62 | 48,1 |
| 30 | 63 | 60 | 57 | 51,8 |
| 40 | 72 | 80 | 67 | 55 |
| 50 | 91 | 80 | 87 | 65,4 |
| 60 | 105 | 70 | 99 | 71,8 |
| 70 | 111 | 60 | 107 | 79,4 |
| 80 | 112 | 50 | 106 | 77,4 |
| 90 | 106 | 40 | 95 | 72,9 |
| 100 | 85 | 40 | 78 | 63,7 |
| 110 | 70 | 50 | 67 | 58,6 |
| 120 | 69 | 60 | 64 | 56,1 |
| 130 | 70 | 60 | 64 | 53,5 |
| 140 | 73 | 70 | 71 | 58,4 |
| 150 | 80 | 70 | 73 | 62,3 |
| 160 | 83 | 70 | 76 | 63,7 |
| 170 | 79 | 70 | 75 | 62,8 |
| 180 | 80 | 70 | 72 | 58,7 |

PACIENTE:15- DRBP RG-HC3213132C
GPYR:janeiro/2002 DERMOLIPECTOMIA:
*CLAMP* PRÉ

| Tempo (minuto) | Dextro (mg/dl) | Infusão (G50% ml/h) | Glicemia (mg/dl) | Insulinemia (µU/ml) |
|---|---|---|---|---|
| -15 | 85 | - | 85 | 5,9 |
| -10 | 85 | - | 88 | 11,0 |
| 0 | 80 | - | 89 | 7,4 |
| 10 | 82 | - | 84 | 45,4 |
| 20 | 66 | 20 | 72 | 83,0 |
| 30 | 52 | 60 | 55 | 65,6 |
| 40 | 41 | 100 | 43 | |
| 50 | 56 | 120 | 61 | 86,4 |
| 60 | 67 | 120 | 71 | 81,5 |
| 70 | 83 | 120 | 92 | 87,4 |
| 80 | 91 | 110 | 108 | 96,8 |
| 90 | 90 | 110 | 99 | 94,1 |
| 100 | 83 | 110 | 70 | 86,1 |
| 110 | 77 | 120 | 82 | 79,7 |
| 120 | 78 | 120 | 73 | 72,2 |
| 130 | 76 | 120 | 65 | 76,5 |
| 140 | 71 | 130 | 70 | 77,7 |
| 150 | 58 | 140 | 63 | 79,4 |
| 160 | 69 | 150 | 84 | 82,0 |
| 170 | 63 | 150 | 66 | 80,3 |
| 180 | 68 | 150 | 71 | 80,1 |

PACIENTE: 16 - FFSS RG-HC:2915385C
GPYR:16/03/2004 DERMOLIPECTOMIA:não operou
*CLAMP* PRE

| Tempo (minuto) | Dextro (mg/dl) | Infusão (G50% ml/h) | Glicemia (mg/dl) | Insulinemia (µU/ml) |
|---|---|---|---|---|
| -15 | 80 | - | 76 | - |
| -10 | 87 | - | 75 | 8,8 |
| 0 | 85 | - | 75 | 8,8 |
| 10 | 83 | - | 73 | 39,9 |
| 20 | 75 | - | 66 | 40,7 |
| 30 | 67 | 10 | 62 | 38,2 |
| 40 | 69 | 20 | 58 | 22,7 |
| 50 | 64 | 30 | 60 | 26,3 |
| 60 | 70 | 40 | 61 | 13,0 |
| 70 | 77 | 40 | 66 | 28,8 |
| 80 | 89 | 40 | 82 | 46,9 |
| 90 | 100 | 30 | 91 | 53,0 |
| 100 | 104 | 20 | 96 | 57,0 |
| 110 | 91 | 20 | 89 | 50,0 |
| 120 | 89 | 20 | 84 | 48,0 |
| 130 | 88 | 20 | 77 | 44,7 |
| 140 | 81 | 20 | 73 | 46,0 |
| 150 | 78 | 20 | 70 | 46,3 |
| 160 | 71 | 30 | 61 | 37,0 |
| 170 | 75 | 30 | 62 | 41,8 |
| 180 | 72 | 30 | 63 | 41,5 |

PACIENTE:17 EGAO RG-HC:2737322E
GPYR:27/09/2005 DERMOLIPECTOMIA:não operou
*CLAMP* PRE

| Tempo (minuto) | Dextro (mg/dl) | Infusão (G50% ml/h) | Glicemia (mg/dl) | Insulinemia (µU/ml) |
|---|---|---|---|---|
| -15 | 90 | - | 84 | <2,5 |
| -10 | 91 | - | 84 | <2,5 |
| 0 | 92 | - | 82 | <2,5 |
| 10 | 85 | - | 81 | 15,7 |
| 20 | 84 | - | 75 | 29,4 |
| 30 | 70 | 10 | 65 | 32,1 |
| 40 | 53 | 20 | 53 | 26,3 |
| 50 | 48 | 40 | 47 | 15,1 |
| 60 | 56 | 50 | 54 | 27,7 |
| 70 | 62 | 60 | 55 | 33,0 |
| 80 | 59 | 70 | 56 | 28,5 |
| 90 | 66 | 80 | 65 | HEMOLISE |
| 100 | 81 | 80 | 81 | HEMOLISE |
| 110 | 86 | 80 | 81 | HEMOLISE |
| 120 | 84 | 80 | 79 | 33,8 |
| 130 | 83 | 80 | 78 | HEMOLISE |
| 140 | 83 | 80 | 75 | 31,6 |
| 150 | 73 | 90 | 69 | 30,0 |
| 160 | 78 | 90 | 74 | 29,6 |
| 170 | 83 | 90 | 87 | 35,1 |
| 180 | 73 | 90 | 69 | HEMOLISE |

**Anexo 2: Tabela - Dados de idade (na ocasião do primeiro CEH) e antropométricos (peso, altura e IMC) e laboratoriais: glicemia (mg/dl), insulinemia (µU/ml) com o cálculo do HOMA-IR (antes da GPYR), com média, das 17 pacientes**

| No | Idade (anos) | Peso pré GPYR (kg) | Altura (m) | IMC pré GPYR ($kg/m^2$) | Glic pré GPYR (mg/dl) | Insul. pré GPYR (µU/ml) | HOMA pré GPYR |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 22 | 185 | 1,65 | 67,95 | 83 | 19,4 | 3,973 |
| 2 | 26 | 157 | 1,63 | 59,09 | 70 | 7,8 | 1,347 |
| 3 | 30 | 140 | 1,56 | 57,53 | 129 | 21,5 | 6,843 |
| 4 | 36 | 165 | 1,65 | 60,61 | 101 | 73,3 | 18,27 |
| 5 | 37 | 128 | 1,67 | 45,9 | 88 | - | - |
| 6 | 51 | 114 | 1,58 | 45,67 | 145 | 23,4 | 8,371 |
| 7 | 31 | 161 | 1,74 | 53,18 | 87 | 11,6 | 2,49 |
| 8 | 39 | 120 | 1,65 | 44,08 | 80 | 20 | 3,947 |
| 9 | 38 | 127 | 1,58 | 50,87 | 96 | 18,4 | 4,358 |
| 10 | 40 | 125 | 1,63 | 47,05 | 78 | - | - |
| 11 | 41 | 137 | 1,59 | 54,19 | 88 | 20 | 4,342 |
| 12 | 37 | 158 | 1,76 | 51,01 | 99 | 27,7 | 6,766 |
| 13 | 25 | 112 | 1,67 | 40,16 | 85 | - | - |
| 14 | 40 | 130 | 1,6 | 50,78 | 76 | - | - |
| 15 | 34 | 145 | 1,7 | 50,17 | 96 | 44,5 | 10,54 |
| 16 | 42 | 165 | 1,68 | 58,46 | 82 | 19,8 | 4,006 |
| 17 | 42 | 160 | 1,7 | 55,36 | 115 | 40,6 | 11,52 |
| **Méd.** | 35,94 | 136,91 | 1,65 | 52,47 | 94 | 26,77 | 6,67 |

# 8 REFERÊNCIAS


1. Christakis NA, Fowler JH. The spread of obesity in a large social network over 32 years. *The New England Journal of Medicine* 2007;357(4):370-9.

2. Gil-Campos M, Canete RR, Gil A. Adiponectin, the missing link in insulin resistance and obesity. *Clinical Nutrition* (Edinburgh, Scotland) 2004;23(5):963-74.

3. Ferrannini E, Mari A. How to measure insulin sensitivity. *Journal of Hypertension* 1998;16(7):895-906.

4. Muniyappa R, Lee S, Chen H, Quon MJ. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008;294(1):E15-26.

5. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28(7):412-9.

6. Song Y, Manson JE, Tinker L, et al. Insulin sensitivity and insulin secretion determined by homeostasis model assessment and risk of diabetes in a multiethnic cohort of women: the Women's Health Initiative Observational Study. *Diabetes Care* 2007;30(7):1747-52.

7. Bergman RN, Ider YZ, Bowden CR, Cobelli C. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *The American Journal of Physiology* 1979;236(6):E667-77.

8. Chen H, Sullivan G, Quon MJ. Assessing the predictive accuracy of QUICKI as a surrogate index for insulin sensitivity using a calibration model. *Diabetes* 2005;54(7):1914-25.

9. Horgaard A, Thayssen, T.E.H. Clinical investigation into the effect of the intravenous injection of insulin. *Acta Med Scand* 1929;72:92-5.

10. Shen SW, Reaven GM, Farquhar JW. Comparison of impedance to insulin-mediated glucose uptake in normal subjects and in subjects with latent diabetes. *The Journal of Clinical Investigation* 1970;49(12):2151-60.

11. Harano Y, Hidaka H, Takatsuki K, et al. Glucose, insulin, and somatostatin infusion for the determination of insulin sensitivity in vivo. *Metabolism: Clinical and Experimental* 1978;27(9 Suppl 1):1449-52.

12. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *The American Journal of Physiology* 1979;237(3):E214-23.

13. Picchini U, De Gaetano A, Panunzi S, Ditlevsen S, Mingrone G. A mathematical model of the Euglycemic Hyperinsulinemic Clamp. *Theoretical Biology & Medical Modelling* 2005;2:44.

14. Ferrannini E, Smith JD, Cobelli C, Toffolo G, Pilo A, DeFronzo RA. Effect of insulin on the distribution and disposition of glucose in man. *The Journal of Clinical Investigation* 1985;76(1):357-64.

15. Roden M. Clinical Diabetes Research: Methods and Techniques. *West Sussex: Wiley*; 2007.

16. Rizzo MR, Paolisso G, Grella R, et al. Is dermolipectomy effective in improving insulin action and lowering inflammatory markers in obese women? *Clinical Endocrinology* 2005;63(3):253-8.

17. Santomauro AT, Boden G, Silva ME, et al. Overnight lowering of free fatty acids with Acipimox improves insulin resistance and glucose tolerance in obese diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes* 1999;48(9):1836-41.

18. Despres JP. Abdominal obesity as important component of insulin-resistance syndrome. *Nutrition* (Burbank, Los Angeles County, Calif 1993;9(5):452-9.

19. Bjorntorp P. Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care* 1991;14(12):1132-43.

20. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocrine Reviews* 2000;21(6):697-738.

21. Klein S, Fontana L, Young VL, et al. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. *The New England Journal of Medicine* 2004;350(25):2549-57.

22. Kissebah AH, Hennes MM. Central obesity and free fatty acid metabolism. Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids 1995;52(2-3):209-11.

23. Pouliot MC, Despres JP, Lemieux S, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *The American Journal of Cardiology* 1994;73(7):460-8.

24. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome-a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006;23(5):469-80.

25. Narisawa S, Nakamura K, Kato K, Yamada K, Sasaki J, Yamamoto M. Appropriate waist circumference cutoff values for persons with multiple cardiovascular risk factors in Japan: a large cross-sectional study. *Journal of epidemiology / Japan Epidemiological Association* 2008; 18(1):37-42.

26. Marin P, Andersson B, Ottosson M, et al. The morphology and metabolism of intraabdominal adipose tissue in men. *Metabolism: Clinical and Experimental* 1992;41(11):1242-8.

27. Smith SR, Lovejoy JC, Greenway F, et al. Contributions of total body fat, abdominal subcutaneous adipose tissue compartments, and visceral adipose tissue to the metabolic complications of obesity. *Metabolism: Clinical and Experimental* 2001;50(4):425-35.

28. Chowdhury B, Sjostrom L, Alpsten M, Kostanty J, Kvist H, Lofgren R. A multicompartment body composition technique based on computerized tomography. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1994;18(4):219-34.

29. Leite CC, Wajchenberg BL, Radominski R, Matsuda D, Cerri GG, Halpern A. Intra-abdominal thickness by ultrasonography to predict risk factors for cardiovascular disease and its correlation with anthropometric measurements. *Metabolism: Clinical and Experimental* 2002;51(8):1034-40.

30. Jensen MD. Is visceral fat involved in the pathogenesis of the metabolic syndrome? Human model. *Obesity* (Silver Spring, Md 2006;14 Suppl 1:20S-4S.

31. Koutsari C, Jensen MD. Thematic review series: patient-oriented research. Free fatty acid metabolism in human obesity. *Journal of Lipid Research* 2006;47(8):1643-50.

32. Weber RV, Buckley MC, Fried SK, Kral JG. Subcutaneous lipectomy causes a metabolic syndrome in hamsters. *American Journal of Physiology* 2000;279(3):R936-43.

33. Miyazaki Y, Mahankali A, Matsuda M, et al. Effect of pioglitazone on abdominal fat distribution and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002;87(6):2784-91.

34. Sims EA. Are there persons who are obese, but metabolically healthy? *Metabolism: Clinical and Experimental* 2001;50(12):1499-504.

35. Gautier JF, Mourier A, de Kerviler E, et al. Evaluation of abdominal fat distribution in noninsulin-dependent diabetes mellitus: relationship to insulin resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998;83(4):1306-11.

36. Abate N, Garg A, Peshock RM, Stray-Gundersen J, Grundy SM. Relationships of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men. *The Journal of Clinical Investigation* 1995;96(1):88-98.

37. Abate N, Garg A, Peshock RM, Stray-Gundersen J, Adams-Huet B, Grundy SM. Relationship of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men with NIDDM. *Diabetes* 1996;45(12):1684-93.

38. Kelley DE, Thaete FL, Troost F, Huwe T, Goodpaster BH. Subdivisions of subcutaneous abdominal adipose tissue and insulin resistance. *American Journal of Physiology* 2000;278(5):E941-8.

39. Ross R, Aru J, Freeman J, Hudson R, Janssen I. Abdominal adiposity and insulin resistance in obese men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;282(3):E657-63.

40. Miyazaki Y, Glass L, Triplitt C, Wajcberg E, Mandarino LJ, DeFronzo RA. Abdominal fat distribution and peripheral and hepatic insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;283(6):E1135-43.

41. Deschenes D, Couture P, Dupont P, Tchernof A. Subdivision of the subcutaneous adipose tissue compartment and lipid-lipoprotein levels in women. *Obesity Research* 2003;11(3):469-76.

42. Gonzalez-Ortiz M, Robles-Cervantes JA, Cardenas-Camarena L, Bustos-Saldana R, Martinez-Abundis E. The effects of surgically removing subcutaneous fat on the metabolic profile and insulin sensitivity in obese

women after large-volume liposuction treatment. *Hormone and Metabolic Research Hormon-* und Stoffwechselforschung 2002;34(8):446-9.

43. Samdal F, Birkeland KI, Ose L, Amland PF. Effect of large-volume liposuction on sex hormones and glucose- and lipid metabolism in females. *Aesthetic Plastic Surgery* 1995;19(2):131-5.

44. Giese SY, Bulan EJ, Commons GW, Spear SL, Yanovski JA. Improvements in cardiovascular risk profile with large-volume liposuction: a pilot study. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2001;108(2):510-9; discussion 20-1.

45. Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clinical Endocrinology* 2006;64(4):355-65.

46. Mancini MC. Aspectos Fisiológicos do Balanço Energético. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia* 2002;46(3):230-42.

47. Ravussin E, Gautier JF. Metabolic predictors of weight gain. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23 Suppl 1:37-41.

48. Mantzoros CS. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. *Annals of Internal Medicine* 1999;130(8):671-80.

49. Van Harmelen V, Reynisdottir S, Eriksson P, et al. Leptin secretion from subcutaneous and visceral adipose tissue in women. *Diabetes* 1998;47(6):913-7.

50. Talisman R, Belinson N, Modan-Moses D, et al. The effect of reduction of the peripheral fat content by liposuction-assisted lipectomy (SAL) on serum leptin levels in the postoperative period: a prospective study. *Aesthetic Plastic Surgery* 2001;25(4):262-5.

51. Goldfine AB, Kahn CR. Adiponectin: linking the fat cell to insulin sensitivity. *Lancet* 2003;362(9394):1431-2.

52. Wajchenberg BL, Giannella-Neto D, da Silva ME, Santos RF. Depot-specific hormonal characteristics of subcutaneous and visceral adipose tissue and their relation to the metabolic syndrome. *Hormone and Metabolic Research Hormon* - und Stoffwechselforschung 2002;34(11-12):616-21.

53. Park KG, Park KS, Kim MJ, et al. Relationship between serum adiponectin and leptin concentrations and body fat distribution. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2004;63(2):135-42.

54. Herman MA, Kahn BB. Glucose transport and sensing in the maintenance of glucose homeostasis and metabolic harmony. *The Journal of Clinical Investigation* 2006;116(7):1767-75.

55. Wajchenberg BL, Bosco A, Marone MM, et al. Estimation of body fat and lean tissue distribution by dual energy X-ray absorptiometry and abdominal body fat evaluation by computed tomography in Cushing's disease. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1995;80(9):2791-4.

56. Bokemark L, Froden A, Attvall S, Wikstrand J, Fagerberg B. The euglycemic hyperinsulinemic clamp examination: variability and reproducibility. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 2000;60(1):27-36.

57. Morris AD, Ueda S, Petrie JR, Connell JM, Elliott HL, Donnelly R. The euglycaemic hyperinsulinaemic clamp: an evaluation of current methodology. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology* 1997;24(7):513-8.

58. Soop M, Nygren J, Brismar K, Thorell A, Ljungqvist O. The hyperinsulinaemic-euglycaemic glucose clamp: reproducibility and metabolic effects of prolonged insulin infusion in healthy subjects. *Clin Sci* (Lond) 2000;98(4):367-74.

59. Bergman RN, Finegood DT, Ader M. Assessment of insulin sensitivity in vivo. *Endocrine Reviews* 1985;6(1):45-86.

60. Hills SA, Balkau B, Coppack SW, et al. The EGIR-RISC STUDY (The European group for the study of insulin resistance: relationship between insulin sensitivity and cardiovascular disease risk): I. Methodology and objectives. *Diabetologia* 2004;47(3):566-70.

61. Bjorntorp P, Berchtold P, Holm J, Larsson B. The glucose uptake of human adipose tissue in obesity. *European Journal of Clinical Investigation* 1971;1(6):480-5.

62. Virtanen KA, Lonnroth P, Parkkola R, et al. Glucose uptake and perfusion in subcutaneous and visceral adipose tissue during insulin stimulation in nonobese and obese humans. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002;87(8):3902-10.

63. Matsumoto K, Miyake S, Yano M, et al. Glucose tolerance, insulin secretion, and insulin sensitivity in nonobese and obese Japanese subjects. *Diabetes Care* 1997;20(10):1562-8.

64. Haffner SM, Miettinen H, Stern MP. The homeostasis model in the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 1997;20(7):1087-92.

65. Strazzullo P, Iacone R, Siani A, et al. Relationship of the Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenoceptor gene to central adiposity and high blood pressure: interaction with age. Cross-sectional and longitudinal findings of the Olivetti Prospective Heart Study. *Journal of Hypertension* 2001;19(3):399-406.

66. McAuley KA, Mann JI, Chase JG, Lotz TF, Shaw GM. Point: HOMA-satisfactory for the time being: HOMA: the best bet for the simple determination of insulin sensitivity, until something better comes along. *Diabetes Care* 2007;30(9):2411-3.

67. Boyko EJ, Jensen CC. Do we know what homeostasis model assessment measures? If not, does it matter? *Diabetes Care* 2007;30(10):2725-8.

68. Gagliardi AC, Miname MH, Santos RD. Uric acid: A marker of increased cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2008.

69. Lee J, Sparrow D, Vokonas PS, Landsberg L, Weiss ST. Uric acid and coronary heart disease risk: evidence for a role of uric acid in the obesity-insulin resistance syndrome. The Normative Aging Study. *American Journal of Epidemiology* 1995;142(3):288-94.

70. Hoffstedt J, Arvidsson E, Sjolin E, Wahlen K, Arner P. Adipose tissue adiponectin production and adiponectin serum concentration in human obesity and insulin resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004;89(3):1391-6.

71. Esposito K, Giugliano G, Scuderi N, Giugliano D. Role of adipokines in the obesity-inflammation relationship: the effect of fat removal. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2006;118(4):1048-57; discussion 58-9.

72. Brooks NL, Moore KS, Clark RD, Perfetti MT, Trent CM, Combs TP. Do low levels of circulating adiponectin represent a biomarker or just another risk factor for the metabolic syndrome? *Diabetes, Obesity & Metabolism* 2007;9(3):246-58.

73. Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, Mingrone G. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *The Journal of Clinical Investigation* 1997;100(5):1166-73.

74. Ravussin E, Bogardus C, Schwartz RS, et al. Thermic effect of infused glucose and insulin in man. Decreased response with increased insulin resistance in obesity and noninsulin-dependent diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Investigation* 1983;72(3):893-902.

75. Yki-Jarvinen H, Koivisto VA. Effects of body composition on insulin sensitivity. *Diabetes* 1983;32(10):965-9.

76. Pratipanawatr W, Pratipanawatr T, Cusi K, et al. Skeletal muscle insulin resistance in normoglycemic subjects with a strong family history of type 2 diabetes is associated with decreased insulin-stimulated insulin receptor substrate-1 tyrosine phosphorylation. *Diabetes* 2001;50(11):2572-8.

77. Bavenholm PN, Pigon J, Ostenson CG, Efendic S. Insulin sensitivity of suppression of endogenous glucose production is the single most important determinant of glucose tolerance. *Diabetes* 2001;50(6):1449-54.

78. Fink RI, Kolterman OG, Griffin J, Olefsky JM. Mechanisms of insulin resistance in aging. *The Journal of clinical investigation* 1983;71(6):1523-35.

79. Anderwald C, Bernroider E, Krssak M, et al. Effects of insulin treatment in type 2 diabetic patients on intracellular lipid content in liver and skeletal muscle. *Diabetes* 2002;51(10):3025-32.

80. Staten M, Worcester B, Szekeres A, et al. Comparison of porcine and semisynthetic human insulins using euglycemic clamp-derived glucose-insulin dose-response curves in insulin-dependent diabetes. *Metabolism: Clinical and Experimental* 1984;33(2):132-5.

# Apêndices

## Apêndice 1 - Aprovação do estudo pela comissão de Ética da instituição

HC HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA FACULDADE DE MEDICINA
DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Ao

Departamento de Clínica Médica

O Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em 06.10.05, tomou conhecimento por meio de carta datada de 08.08.05 que o Protocolo de Pesquisa nº **862/03**, intitulado:"**Efeito da Dermolipectomia sobre o perfil de sensibilidade à insulina em mulheres obesas em fase de estabilidade de peso após cirurgia bariátrica**", passou **a ser tese de doutorado da Sra. Vyvianne Azoubel Sales**, sob a orientação do Prof. Dr. Alfredo Halpern, tendo em vista o desligamento da Sra. Daniela Andraus de Figueiredo.

CAPPesq, 06 de Outubro de 2005.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

1 Endocrinologia
10.10.05
ANDRÉA RIBEIRO DOS SANTOS
Secretaria do Departamento de Clínica Médica da FMUSP

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP
Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Rua Ovídio Pires de Campos. 225, 5° andar - CEP 05430 010 - São Paulo - SP
Fone: 011 - 30696442 fax : 011 - 3069 6492 - e-mail : cappesq@hcnet.usp.br / secretariacappesq2@hcnet.usp.br
matc

## Apêndice 2 - Modelo do termo de consentimento livre e esclarecido

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS**

**DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

**CAIXA POSTAL, 8091 – SÃO PAULO - BRASIL**

Anexo I

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

---

**I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME DO PACIENTE .:.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : ..... SEXO : .M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO: ...../...../.....
ENDEREÇO ..... Nº ..... APTO: .....
BAIRRO: ..... CIDADE .....
CEP:.....TELEFONE: DDD (.....) .....

2.RESPONSÁVEL LEGAL .....
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) .....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO.: ...../...../.....
ENDEREÇO: ..... Nº ..... APTO: .....
BAIRRO: ..... CIDADE: .....
CEP: ..... TELEFONE: DDD (.....).....

---

**II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA**

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA

   Efeito da Dermolipectomia sobre o perfil de Sensibilidade à insulina em mulheres Obesas em Fase de Estabilidade de Peso, após Cirurgia Bariátrica.

PESQUISADOR: Vyvianne Azoubel Sales

CARGO/FUNÇÃO: Médica (CRM: 98591)

UNIDADE DO HCFMUSP: Endocrinologia - Obesidade

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO ☐ RISCO MÍNIMO X RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4.DURAÇÃO DA PESQUISA : 4 anos

---

## III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa: verificar se a retirada de tecido adiposo subcutâneo interfere na sensibilidade à insulina.
2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais: será realizado processo cirúrgico para a retirada da gordura subcutânea abdominal, realização do clamp euglicêmico hiperinsulinêmico com coletas de sangue.
3. desconfortos e riscos esperados: riscos inerentes a qualquer procedimento cirúrgico, desconforto na coleta de sangue e na realização do clamp, pois este último é um exame trabalhoso e relativamente de longa duração.
4. benefícios que poderão ser obtidos: avaliar a influência desse tecido adiposo subcutâneo abdominal no perfil de sensibilidade à insulina.

   Os pacientes que participarem da pesquisa terão como benefício o conhecimento e a possível prevenção para distúrbios relacionados ao metabolismo ósseo e cirurgia bariátrica.
5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo: retirada de tecido gorduroso subcutâneo abdominal e conseqüentemente do excesso de pele que esses pacientes apresentam após cirurgia.

---

## IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive, para dirimir eventuais dúvidas: estaremos a sua disposição, a qualquer tempo, para esclarecimentos na Unidade de Endocrinologia – Grupo de Obesidade.

2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência: você poderá abandonar o estudo e retirar seu consentimento a qualquer momento.

3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade: os resultados sobre o seu estudo serão confidenciais e ficarão sob sigilo e privacidade da nossa equipe.

4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa: estaremos a sua disposição para qualquer problema que ocorrer decorrente do nosso procedimento; caso haja danos à sua saúde, a unidade de Obesidade do Serviço de Endocrinologia e Metabologia estará disponível para sua assistência.

5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa: qualquer dano à sua saúde, você será atendido no Hospital das Clínicas – FMUSP.

---

## V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Dra. Vyvianne Azoubel Sales (11) 3069-7516 (ambulatório de obesidade) ou (11) 8128-3222 (cel.)

## VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

## VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 200

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador

(carimbo ou nome Legível)