Ivan Roberto Bonotto Orso

**Efeito do dispositivo endoscópico temporário de
exclusão duodeno jejunal na resistência insulínica e no
risco cardiovascular em pacientes obesos com diabetes
tipo 2.**

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

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Guimarães
Hourneaux de Moura

São Paulo

2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Orso, Ivan Roberto Bonotto

Efeito do dispositivo endoscópico temporário de exclusão duodeno
jejunal na resistência insulínica e no risco cardiovascular em pacientes
obesos com diabetes tipo 2 / Ivan Roberto Bonotto Orso. -- São Paulo,
2013.

**Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.**

Programa de Ciências em Gastroenterologia.

Orientador: Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura.

Descritores: 1.Obesidade 2.Diabetes mellitus tipo 2 3.Endoscopia
4.Síndrome X metabólica 5.Triglicérides 6.Colesterol

USP/FM/DBD-249/13

À minha querida esposa YARA,
companheira de todas as horas. Sem você
nenhuma conquista valeria a pena.

Ao meu filho FERNANDO que nasceu
durante a finalização desta tese. Pelos poucos
momentos em que deixei de estar com você para
me dedicar à pesquisa e por todos os momentos
em que, no colo, me acompanhou na redação e
formatação deste trabalho.

Aos meus pais, PAULO e MARIA BEATRIZ, meu eterno reconhecimento por tanto amor, dedicação, ensinamentos, orientação e apoio em todos os momentos da minha vida.

À minha querida irmã ANA PAULA pela afeição e incentivo.

AGRADECIMENTOS

Ao **PROF. DR. EDUARDO GUIMARÃES HOURNEAUX DE MOURA**, orientador desta tese, por todos os ensinamentos, oportunidades e ajuda, não apenas no âmbito acadêmico, mas na vida profissional e sobretudo pela amizade edificada ao longo desta jornada.

Ao **PROF. DR. PAULO SAKAI**, ilustre profissional e estimado mentor. Obrigado pelos conselhos, apoio e incentivo na minha formação profissional.

À **DRA. YARA HELENA PERIN ALVES ORSO**, pela assistência na construção deste manuscrito, pelo apoio, amor e dedicação tanto na vida profissional, quanto na vida conjugal. Sem sua presença ao meu lado nada teria sentido.

À amiga **SUZANA LOPES DE OLIVEIRA**, coordenadora de pesquisa clínica, pelo trabalho árduo na coordenação dos pacientes, prontuários e documentação. Presença fundamental para a concretização deste estudo.

Aos amigos e colegas de protocolo **BRUNO DA COSTA MARTINS, GUILHERME SAUNITI LOPES E MANOEL PASSOS GALVÃO NETO**, por toda ajuda e à grande amizade construída durante este estudo.

Ao **PROF. DR. MARCIO MANCINI**, pela assistência durante todas as fases desta pesquisa.

Aos **PROFS. MARCO AURELIO SANTO E ALBERTO QUEIROZ FARIAS**, integrantes da banca de qualificação, pelas sugestões e pelas críticas.

Aos **PROFS. IVAN CECCONELLO, LUIZ AUGUSTO CARNEIRO D'ALBUQUERQUE e JOSE JUKEMURA**, pelo admirável empenho em

oferecer uma pós-graduação de qualidade. Agradeço a oportunidade de participar deste programa.

Ao **PROFS. JOSÉ JUKEMURA e PAULO HERMAN**, pelos ensinamentos e ajuda na minha vida acadêmica.

Ao **DR. TOMAZ M. TANAKA** pela amizade e importantes sugestões na elaboração deste manuscrito.

Aos amigos **MAURO W. BONATTO, UNIVALDO E. SAGAE, RICARDO S. TSUCHYIA, CARLOS A. CARVALHO, DORYANE M. R. LIMA, HELIN MINORU MATSUMOTO, GUSTAVO KURACHI, NILSON Z. FERREIRA E ANDREA SHIRATORI** pelo apoio e cobertura nos momentos em que precisei me ausentar para me dedicar à pesquisa.

Aos **ASSISTENTES, ESTAGIÁRIOS e FUNCIONÁRIOS do Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Hospital das Clínicas**, pela dedicada e trabalhosa ajuda nos procedimentos essenciais para esta pesquisa.

Aos **PROFESSORES E MÉDICOS ASSISTENTES da Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo do HCFMUSP** pelos ensinamentos, apoio e incentivo na minha formação profissional.

Aos **FUNCIONÁRIOS do Centro de Pesquisa Clínica do Hospital das Clínicas**, pela atenção e ajuda no acompanhamento dos pacientes.

Ao **JOÃO ITALO DIAS FRANÇA**, pela paciência e dedicação na realização da análise estatística desta tese.

"A verdadeira felicidade é impossível sem verdadeira saúde, e a verdadeira saúde é impossível sem um rigoroso controle da gula."

Mahatma Gandhi

Este manuscrito 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. Divisão 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. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de figuras	
Lista de tabelas	
Resumo	
Summary	
1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Obesidade, resistência insulínica e risco cardiovascular	2
1.2 Fisiopatologia da resistência insulínica	3
1.3 Identificação dos pacientes com resistência insulínica	4
1.4 Tratamento da obesidade e resistência insulínica	10
1.5 Tratamento endoscópico da obesidade e resistência insulínica	15
2. OBJETIVOS.....	22
2.1 Objetivo primário.....	23
2.2 Objetivos secundários.....	23
3. MÉTODOS.....	24
3.1 Característica do estudo	25
3.2 Critérios de inclusão	25
3.3 Critérios de exclusão	26
3.4 Avaliações clínicas e realização de exames subsidiários	27
3.5 Orientações gerais	28
3.6 Descrição do dispositivo	29
3.7 Sistema de implante	31
3.8 Sistema de remoção	32
3.9 Procedimentos de implante e remoção.....	35
3.9.1 <i>Implante do dispositivo</i>	35
3.9.2 <i>Remoção do dispositivo:</i>	39
3.10 Condução do estudo:.....	42
3.11 Estudo Estatístico	44

3.12 Aspectos éticos e administrativos	44
4. RESULTADOS.....	46
5. DISCUSSÃO	58
6. CONCLUSÃO	66
7. ANEXOS.....	68
Anexo A - Critérios diagnósticos do diabetes tipo 2.....	69
Anexo B - Índice de Massa Corporal	70
Anexo C - Critérios de controle do diabetes tipo 2.....	71
Anexo D – Aprovação do projeto secundário pela CAPPesq.	72
Anexo E - Aprovação do protocolo e do termo de consentimento livre e esclarecido pela CAPPesq	73
Anexo F - Emendas e modificações no termo de consentimento livre e esclarecido.....	74
8. REFERÊNCIAS	75
APÊNDICES	85

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATP III	<i>Adult Treatment Panel III</i>
DEED	Dispositivo endoscópico temporário de exclusão duodeno jejunal
DMT2	Diabetes mellitus tipo 2
GLP-1	<i>Glucagon-like peptide 1</i>
HbA1c	Hemoglobina glicada
HOMA	<i>Homeostasis Model Assessment</i>
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IMC	Índice de Massa Corporal
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
NCEP	<i>National Cholesterol Education Program</i>
PYY	Peptídeo YY
TG/HDL	Relação triglicerídeos / colesterol HDL
VLDL	<i>Very Low Density Lipoprotein</i>
$\geq$	Maior ou igual
$>$	Maior
$\leq$	Menor ou igual
$<$	Menor

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Conduto plástico impermeável (manga) e sistema de ancoragem.....	30
Figura 2 –	Detalhe do sistema de ancoragem com as farpas de fixação (seta preta) e os fios de segurança para a remoção (seta branca).....	31
Figura 3 –	Sistema de implante do DEED. 1. Sistema de propulsão responsável por introduzir o cateter e estender a manga do bulbo até o jejuno proximal. 2. Trava da esfera distal. 3. Alavanca para liberação da esfera distal. 4. Trava do sistema de ancoragem. 5. Alavanca para liberação do sistema de ancoragem. A seta maior aponta a cápsula onde ficam acondicionados a manga e o sistema de ancoragem. A seta menor aponta a esfera atraumática distal.....	33
Figura 4 –	Sistema de remoção composto por um cateter com extremidade em formato de gancho (seta maior) e capuz plástico maleável, que é acoplado na extremidade distal do endoscópio (seta menor).....	34
Figura 5 –	Sequência esquemática do implante do dispositivo. 1. Passagem do fio guia. 2. Posicionamento da cápsula. 3. Progressão da manga. 4. Liberação do sistema de ancoragem.....	36
Figura 6 -	DEED implantado.....	37
Figura 7 –	Visão endoscópica do DEED implantado.....	38
Figura 8 –	Avaliação endoscópica do dispositivo antes do procedimento de remoção.....	40
Figura 9 –	Sequência esquemática da remoção do dispositivo. 1. Captura do fio de segurança com o cateter gancho. 2. Tração do cateter com fechamento do sistema de ancoragem. 3. Posicionamento das farpas dentro do “capuz” plástico maleável. 4. Tração do conjunto com retirada do dispositivo.....	41
Figura 10 -	Casuística.....	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Efeito na relação TG/HDL.....	51
Tabela 2 - Melhora do diabetes.....	52
Tabela 3 - Relação entre a redução da HbA1c e a redução da relação TG/HDL para valores abaixo de 3,5.....	53
Tabela 4 - Perda de peso.....	55
Tabela 5 - Relação entre a perda de peso e redução da relação TG/HDL.....	56
Tabela 6 - Evolução dos parâmetros nos pacientes explantados precocemente..	57

RESUMO

ORSO, IRB. Efeito do dispositivo endoscópico temporário de exclusão duodeno jejunal na resistência insulínica e no risco cardiovascular em pacientes obesos com diabetes tipo 2. [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo;2013.

OBJETIVO: Avaliar a eficácia do dispositivo endoscópico temporário de exclusão duodeno jejunal (DEED) na redução da resistência à insulina e do risco cardiovascular em pacientes obesos mórbidos portadores de diabetes tipo 2 (DMT2), utilizando a relação Triglicerídeos/colesterol HDL (TG/HDL), porcentagem de perda de peso e controle glicêmico. **MÉTODO:** Neste estudo foram incluídos 54 pacientes implantados com o DEED e acompanhados por um período de 6 meses. Todos apresentavam uma relação TG/HDL com valor acima de 3,5, sugerindo uma maior resistência insulínica e um perfil lipídico compatível com um maior risco cardiovascular. O valor da relação inicial foi comparado com o valor obtido após 6 meses do implante do dispositivo, com o objetivo de avaliar se houve redução desse valor, indicando melhora na resistência insulínica e redução do risco cardiovascular. Também foi avaliada a melhora dos níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) e a perda de peso obtida com o uso do dispositivo. Estes dois últimos achados foram correlacionados com a redução da relação TG/HDL para avaliar a presença de dependência entre os fatores. **RESULTADOS:** Todos os pacientes implantados com o DEED apresentaram redução significativa dos níveis de HbA1c, sendo que a maior parte dos pacientes (70,3%) obtiveram o controle do diabetes, com níveis abaixo de 7% ao final do estudo. Todos os pacientes também apresentaram redução do peso, com perda média de 12,6% do peso absoluto inicial. Foi observada redução da relação TG/HDL de 5,75 para 4,36 ao final do estudo ($p < 0,0001$), com 42,6% dos pacientes apresentando relação final abaixo de 3,5. A melhora da relação TG/HDL apresentou uma importante associação com uma perda de peso maior que 10% do peso inicial. **CONCLUSÃO:** O DEED mantido por um período de 6 meses é eficaz na obtenção do controle do diabetes tipo 2, perda de peso e redução da relação TG/HDL em pacientes obesos mórbidos portadores de diabetes mellitus tipo 2. Porém, a melhora da relação TG/HDL está fortemente associada à perda de mais de 10% do peso inicial.

PALAVRAS CHAVE: Obesidade, Diabetes Mellitus tipo 2, Endoscopia, Síndrome metabólica, Relação TG/HDL

SUMMARY

ORSO, IRB. Effect of the duodeno jejunal bypass liner in insulin resistance and cardiovascular risk in obese patients with type 2 diabetes. [thesis]. Sao Paulo: School of Medicine, University of São Paulo, 2013.

OBJECTIVE: To evaluate the efficacy of the duodeno jejunal bypass liner (DJBL) in reducing insulin resistance and cardiovascular risk in morbidly obese patients with type 2 diabetes (T2DM). For this purpose we used the Triglycerides / HDL cholesterol ratio (TG / HDL), percentage of weight loss and glycemic control. **METHODS:** This study included 54 patients implanted with the DJBL and followed for a period of 6 months. All had a TG / HDL ratio equal or above 3.5, suggesting greater insulin resistance and lipid profile consistent with increased cardiovascular risk. The initial value of the ratio was compared with the value obtained 6 months after the device implantation, in order to assess whether this value decreased, indicating an improvement in insulin resistance and reduction in the cardiovascular risk. We also evaluated the improvement in glycated hemoglobin (HbA1c) and weight loss achieved with the device, and its relationship with the reduction of TG/HDL ratio. **RESULTS:** All patients implanted with the DJBL showed significant reduction in HbA1c levels. Most patients (70.3%) achieved diabetes control, with HbA1c levels below 7% by the end of the study. All patients also had a statistically significant weight reduction, with an average loss of 12.6% of initial weight. We observed an important improvement in insulin resistance and metabolic syndrome, with a significant reduction of the TG/HDL ratio from 5.75 to 4.36 ($p = 0.0001$) and 42.6% of the patients presenting a TG/HDL ratio lower than 3.5 at the end of the study. The improvement of the TG / HDL ratio presented a significant association with weight loss greater than 10% of initial weight. **CONCLUSION:** The DJBL maintained for a period of 6 months is effective in obtaining control of type 2 diabetes, weight loss and reduction in the TG / HDL ratio in morbidly obese patients with diabetes mellitus type 2. However, the improvement of the TG / HDL ratio is strongly associated with loss of more than 10% of the initial weight.

KEY WORDS: Obesity, Diabetes mellitus type 2, Endoscopy, Metabolic syndrome, TG/HDL ratio.

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1 Obesidade, resistência insulínica e risco cardiovascular

A prevalência da obesidade, definida como um índice de massa corporal (IMC) de 30 Kg/m^2 ou mais, vem aumentando em países desenvolvidos e em desenvolvimento. Há muito tempo se sabe que a obesidade é um fator de risco importante para as doenças cardiovasculares e que essas são as principais causas de morte nos países desenvolvidos (Lee 2008). A cada aumento de 5 kg/m^2 no IMC, o risco de complicações cardíacas se eleva em 29%. Esse risco é composto pela coexistência de outros fatores associados à obesidade como hipertensão, dislipidemia e anormalidades no metabolismo glicêmico (Bogers 2007).

A mudança no estilo de vida que ocorreu nas últimas décadas, caracterizada pelo sedentarismo e por uma dieta hipercalórica, levou a um aumento alarmante na obesidade e no diabetes tipo 2 (Cerezo 2013).

No Brasil, segundo uma pesquisa realizada pelo Ministério da Saúde (VIGITEL 2011) que entrevistou 54.144 pessoas em 26 capitais brasileiras e no Distrito Federal, quase metade dos brasileiros estão acima do peso ideal. De acordo com esse estudo, 42,7% da população apresentava sobrepeso no ano de 2006. Em 2011, essa porcentagem aumentou para 48,5%. Em relação à obesidade, em 2006 11% da população era considerada obesa, já em 2011 esse número passou para 16%.

O estudo também revelou que o sobrepeso é maior entre os homens com 52,6% deles apresentando IMC ≥ 25 . Entre as mulheres, esse valor é de 44,7%. O excesso de peso nos homens começa na juventude. Na idade de 18 a 24 anos, 29,4% já estão acima do peso; entre 25 e 34 anos são 55%; e entre 34 e 65 anos esse número sobe para 63%. Já entre as mulheres, 25,4% apresentam sobrepeso entre 18 e 24 anos; 39,9% entre 25 e 34 anos; e, entre 45 e 54 anos, o valor mais que dobra, se comparando com a juventude, passando para 55,9%. (VIGITEL 2011)

A obesidade abdominal é relacionada a um grupo de anormalidades metabólicas incluindo hipertensão arterial, dislipidemia (HDL baixo e aumento dos triglicerídeos) e, principalmente, intolerância à glicose com resistência à insulina. Esse grupo de anormalidades foi definido como Síndrome Metabólica (Cerezo 2013).

A resistência à insulina e as anormalidades lipídicas, que são comumente encontradas nos pacientes obesos com diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), estão fortemente relacionadas ao desenvolvimento de doenças cardíacas. Vários estudos mostram que a presença de resistência à insulina e a consequente hiperinsulinemia compensatória elevam significativamente o risco de morte por doenças cardiovasculares (McLaughlin 2003, Shishehbor 2004, McLaughlin 2005).

1.2 Fisiopatologia da resistência insulínica

O mecanismo pelo qual a obesidade leva ao desencadeamento da resistência insulínica e à síndrome metabólica ainda não é completamente conhecido. Sabe-se que o maior teor de gordura visceral está associado à

intensa lipólise e liberação de mediadores químicos como resistina, leptina, interleucina-6 e fator de necrose tumoral alfa. Esses mediadores aumentam a resistência insulínica, além de reduzir a síntese e a secreção da adiponectina, que é um sinalizador responsável pela melhora do controle metabólico e redução da resistência à insulina. A lipólise e a redução da adiponectina levam a um acentuado influxo de ácidos graxos livres na circulação com ocorrência de neoglicogênese hepática, liberação rápida de glicose na circulação e aumento na síntese de lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL). O VLDL leva à deposição de triglicerídeos no músculo periférico reduzindo a capacidade de ligação da insulina nesse tecido. Ocorre também uma redução da metabolização hepática da insulina, causando hiperinsulinemia. A hiperinsulinemia leva a uma regulação para baixo (*down regulation*) nos receptores periféricos do hormônio localizados especialmente no fígado, músculo esquelético e tecido adiposo, com consequente aumento da resistência insulínica (Bergman 2000, Chaim 2012).

1.3 Identificação dos pacientes com resistência insulínica

Existem vários métodos disponíveis para se estimar a resistência insulínica. Esses métodos vão desde critérios clínicos para diagnóstico da Síndrome Metabólica e resistência insulínica à índices baseados em testes sanguíneos em jejum e testes dinâmicos complexos como o clamp euglicêmico hiperinsulinêmico.

Os critérios clínicos para o diagnóstico da Síndrome metabólica disponíveis na literatura apresentam concordância variável entre eles (Koutsovasilis 2009, Shrestha 2011). A maioria deles são baseados na

presença de obesidade central, IMC, hipertensão arterial, diabetes tipo 2, presença de microalbuminúria e alterações lipídicas. Dois dos critérios mais comumente utilizados são os propostos pelo *National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III) e pela *International Diabetes Federation* (IDF). O ATP III baseia o diagnóstico de Síndrome metabólica na presença de 3 ou mais dos seguintes fatores de risco: Obesidade central (circunferência abdominal > 102 cm em homens e > 88 cm em mulheres), triglicerídeos ≥ 150 mg/dl, HDL baixo (<40 mg/dl em homens e <50 mg/dl em mulheres), hipertensão arterial ($\geq 130/85$ mmHg) e glicemia de jejum ≥ 110 mg/dl (Blumenthal 2002). Na definição do IDF, para considerar o paciente como portador de Síndrome metabólica, ele precisa obrigatoriamente apresentar obesidade central (definida como uma circunferência abdominal ≥ 94 para homens e ≥ 80 cm para mulheres), associado a dois ou mais dos seguintes fatores: Triglicerídeos ≥ 150 mg/dl, HDL menor que 40 mg/dl em homens e menor que 50 mg/dl em mulheres ou tratamento específico para estas anormalidades lipídicas; hipertensão arterial sistólica ≥ 130 e diastólica ≥ 85 mmHg ou estar realizando tratamento para hipertensão; glicemia de jejum elevada (≥ 100 mg/dl) ou diabetes tipo 2 diagnosticada previamente (The IDF Consensus, Tong 2007).

Os critérios clínicos apresentam uma boa especificidade para o diagnóstico de resistência insulínica e síndrome metabólica, porém têm uma baixa sensibilidade, principalmente nos pacientes portadores de resistência insulínica que ainda não desenvolveram a intolerância à glicose e diabetes (Liao 2004). Outra grande limitação dos critérios clínicos é a impossibilidade de quantificar essa resistência insulínica.

A medida quantitativa da resistência insulínica pode ser útil para detectar a sua presença e avaliar a sua severidade, particularmente em pacientes que ainda não desenvolveram uma intolerância à glicose ou diabetes tipo 2, mas que já estão sob um maior risco cardiovascular. Apesar da presença da resistência insulínica poder ser frequentemente inferida por meio de achados clínicos, a sua quantificação não é uma conduta realizada rotineiramente na prática clínica e tem sido utilizada largamente apenas em pesquisas e estudos clínicos (Borai 2011).

O teste dinâmico considerado padrão ouro para quantificação da resistência insulínica é a técnica do clamp euglicêmico hiperinsulinêmico (De Fronzo 1979, Bonora 2002, Wallace 2004, Borai 2011, Nolan 2012).

O clamp euglicêmico hiperinsulinêmico é realizado da seguinte maneira: A concentração de insulina plasmática é rapidamente aumentada e mantida em aproximadamente 100uU/ml por meio de uma infusão contínua de insulina. A concentração plasmática de glicose é mantida constante em níveis basais por uma infusão variável de glicose utilizando o princípio do *feedback* negativo. Nesse estado estacionário de euglicemia, a taxa de infusão de glicose é igual à taxa de consumo de glicose pelos tecidos corporais e corresponde à medida da sensibilidade dos tecidos à insulina exógena (De Fronzo 1979).

A desvantagem da utilização da técnica do clamp euglicêmico hiperinsulinêmico é a necessidade de experiência técnica e de materiais adequados para a sua realização. Esse teste precisa ser realizado em uma unidade de investigação clínica na presença de uma equipe treinada e com habilidade para manejar as complicações que possam surgir. Outro fator que deve ser considerado é o custo, que pode chegar a até 20-30 vezes mais que

os índices baseados em testes sanguíneos em jejum (Borai 2011). Essas restrições acabam limitando a utilização das técnicas dinâmicas para quantificação da resistência insulínica em grandes estudos.

Alternativas relativamente simples e não invasivas à técnica do clamp foram propostas, entre elas se destaca o *Homeostasis Model Assessment* (HOMA). Este índice é calculado através de fórmulas matemáticas utilizando a dosagem da insulina e glicemia de jejum para estimar a resistência insulínica (HOMA-IR) e a função das células B pancreáticas (HOMA-%B) (Wallace 2004, Borai 2011).

Vários estudos demonstram que existe uma forte correlação entre a resistência insulínica medida pelo índice HOMA com a obtida pelo clamp euglicêmico (Wallace 2004, Borai 2011, Nolan 2012). O índice HOMA-IR foi muito bem validado em relação ao clamp euglicêmico e reflete mais a resistência insulínica hepática do que a periférica. Já o índice HOMA-%B, que avalia a função das células B pancreáticas, foi menos rigorosamente avaliado e é uma estimativa menos robusta dessa função (Nolan 2012). Sendo assim, o índice HOMA-IR é considerado uma ferramenta confiável para avaliar a resistência insulínica e pode ser utilizada como uma alternativa válida ao clamp em grandes séries (Bonora 2002, Okita 2012)

Outro índice que demonstrou ser um bom indicativo prático e pode ser utilizado para estimar a resistência insulínica é a relação triglicerídeos/colesterol-HDL (TG/HDL). Esta relação é tão acurada quanto os critérios clínicos de síndrome metabólica do *Adult Treatment Panel III* (Tong 2007), a medida da concentração de insulina plasmática em jejum ou outras estimativas que medem a glicemia e a concentração plasmática de insulina,

com o objetivo de identificar indivíduos com resistência insulínica (McLaughlin 2003, McLaughlin 2005, Hadaegh 2009, Vasques 2009).

Um estudo incluindo 131 mulheres pós-menopausa com sobrepeso e obesidade comparou a utilização da relação TG/HDL com o clamp euglicêmico hiperinsulinêmico e com o *Homeostasis Model Assessment* (HOMA). Nesse estudo foi identificada uma correlação significativa com os dois métodos, demonstrando que quanto maior a sensibilidade insulínica, menores são os valores da relação TG/HDL. Assim, observou-se que a relação TG/HDL pode ser uma ferramenta útil para estimar a resistência insulínica nessas pacientes (Karelis 2007).

Outro estudo, incluindo 92 pacientes portadores de DMT2 e 40 controles saudáveis observou que os valores da relação TG/HDL são significativamente superiores nos pacientes portadores de diabetes. Além disso, a relação apresentou uma correlação significativa com o HOMA-IR, indicando que essa relação pode ser utilizada como marcador de resistência insulínica em pacientes diabéticos (Tangvarasittichai 2010).

Uma série brasileira, avaliando 138 homens saudáveis e utilizando o HOMA-IR para avaliar resistência insulínica foi publicada em 2009. Nesse estudo foi observado que a relação TG/HDL aumenta com a elevação do índice HOMA-IR e que existe uma correlação significativa entre os dois métodos, concluindo que a relação TG/HDL é um bom instrumento para avaliar a resistência insulínica na população brasileira estudada (Vasques 2009).

Apesar de vários estudos demonstrarem que a relação TG/HDL pode ser um método prático, o valor de corte para identificar um paciente como portador de resistência insulínica é motivo de controvérsia. Os valores de corte desta

relação podem variar de acordo com peso, sexo e idade (Karelis 2007, Wakabayashi 2012). Alguns estudos mostram também que talvez esse não seja um marcador confiável para mulheres afro-americanas (Sumner 2005, 2010) e sul-asiáticos (Gasevic 2012). Dependendo da etnia, diferentes limiares são propostos. Uma relação de 3,0 foi sugerida para brancos não hispânicos e Mexicanos, 2,0 para negros não hispânicos (Li 2008) e 2,5 para afro-americanos (Sumner 2010). Em um estudo avaliando uma coorte multiétnica incluindo 784 pacientes das etnias nativa americana, europeia, chinesa e sul-asiática, foi observado que após o ajuste por idade, sexo, atividade física e circunferência abdominal, a relação TG/HDL foi significativamente associada com a resistência insulínica nos 3 primeiros grupos mas não em sul-asiáticos. Os valores de corte para se identificar resistência insulínica encontrados foram 3,8, 3,16, 2,88 e 3,61 em nativos americanos, chineses, europeus e sul asiáticos respectivamente. Também se observou que a cada aumento de 1 unidade na relação TG/HDL, o risco de ser insulino resistente aumenta em 4 vezes em nativos americanos, 3,4 vezes nos chineses, 1,9 vez nos europeus e 1,8 vez nos sul-asiáticos (Gasevic 2012).

Além de ser um bom parâmetro para estimar a resistência insulínica, a relação TG/HDL também é um fator independente para prever eventos cardiovasculares (Jeppesen 1997, McLaughlin 2005, Hadaegh 2009). O aumento dessa relação indica a presença de partículas pequenas, densas e aterogênicas de LDL (Dobiasova 2001, Maruyama 2003), sendo um bom preditor do risco de infarto agudo do miocárdio (Gaziano 1997), da presença do primeiro evento coronariano em todas as categorias de IMC (Cordero 2009) e

também da presença e extensão de lesões ateroscleróticas nas coronárias (Frohlich 2003, Luz 2008).

Um estudo multicêntrico incluindo 1549 pacientes utilizando o clamp euglicêmico hiperinsulinêmico como padrão ouro para definir resistência insulínica e medindo o diâmetro das partículas de LDL através de eletroforese, demonstrou que a relação TG/HDL é um bom método para identificar pacientes portadores de resistência insulínica e melhor ainda para identificar pacientes portadores de dislipidemia aterogênica, que apresentam partículas pequenas e densas de LDL. O valor encontrado da relação TG/HDL com boa sensibilidade para identificar os pacientes com estes dois fatores foi de 3,5 (McLaughlin 2005).

A vantagem da relação TG/HDL sobre os outros índices que avaliam a resistência insulínica é que ela utiliza medidas laboratoriais simples e amplamente disponíveis para o seu cálculo (Chiang 2011). Além de estimar a resistência insulínica nos pacientes, essa relação também identifica os pacientes portadores de um perfil lipoproteico aterogênico, que estão sujeitos à um maior risco cardiovascular (McLaughlin 2005).

1.4 Tratamento da obesidade e resistência insulínica

No tratamento da obesidade e da resistência insulínica, os passos iniciais são mudanças no estilo de vida, focando uma dieta equilibrada e aumento na atividade física, com o objetivo de perder peso. Associam-se a essas medidas os medicamentos para controle do peso, os hipoglicemiantes orais e a insulina ao regime de tratamento. Entretanto, dieta e terapia

farmacológica oferecem um potencial limitado para uma perda de peso sustentada, sendo efetiva em menos de 5% dos casos (Kumar 2011).

Em uma meta-análise de tratamento farmacológico para obesidade, a porcentagem de pacientes atingindo 5% e 10% de perda do peso inicial utilizando drogas anti-obesidade foi de 54% e 18%, respectivamente. Os autores concluíram que a falta de aderência ao tratamento limita a eficácia e efetividade desse método (Rucker 2007).

Em contraste, a cirurgia bariátrica apresenta uma resposta mais prolongada em relação à perda e à manutenção do peso. Além disso, alguns desses procedimentos cirúrgicos apresentam um excelente controle das comorbidades associadas à obesidade, como o diabetes e a resistência insulínica (Lee 2008, Kumar 2011).

Foi observado que pacientes submetidos à gastroplastia redutora com desvio gástrico em Y de Roux (*bypass* gástrico) obtiveram uma melhora na glicemia já nos primeiros dias após a cirurgia e antes de uma perda de peso significativa (Proczko-Markuszevska 2012, Zechner 2013). O mecanismo exato responsável por esse efeito dramático na melhora do DMT2 após a cirurgia não é completamente compreendido. Acredita-se que o rearranjo da anatomia do trato gastrointestinal que exclui o duodeno e modifica o local onde os alimentos tem o seu primeiro contato com o intestino pode estar associado à correção de mecanismos homeostáticos disfuncionais com consequente melhora do controle glicêmico (Rubino 2006, Lee 2008, Moura 2012).

Estudos anteriores demonstraram que uma restrição calórica importante, como a realizada nas primeiras semanas após a cirurgia bariátrica, por si só, pode levar a uma normalização da glicose plasmática e níveis de insulina,

mesmo antes de uma perda de peso significativa. Porém, esses níveis não se mantêm após a interrupção da dieta. (Kelly 1993, Ash 2003).

Wei-Jei Lee, em um estudo comparando a banda gástrica (método restritivo) com o *bypass* gástrico (exclusão duodeno jejunal), durante um seguimento pós-operatório longo, demonstrou que o grupo da banda gástrica obteve uma melhora na resistência insulínica similar ao grupo do *bypass* gástrico quando uma redução de peso equivalente foi obtida. O grupo da banda obteve no sexto mês pós-operatório resultados comparáveis ao primeiro mês de pós-operatório do grupo do *bypass*. Os resultados de 1 ano e 2 anos após banda gástrica também foram comparáveis aos resultados obtidos com 3 e 6 meses pós-*bypass* gástrico. Esses achados sugerem que para uma resolução em longo prazo da resistência insulínica, a redução do peso possui um papel importante (Lee 2008).

Quanto à exclusão duodeno jejunal, existem 2 hipóteses para explicar o seu papel no controle do DMT2. A hipótese do intestino posterior (*hindgut hypothesis*) sugere que o controle do diabetes resulta do contato acelerado do quimo no intestino distal, estimulando um sinal fisiológico que melhora o metabolismo da glicose. Um potencial candidato a mediador desse efeito é o *glucagon-like peptide 1* (GLP-1). Esse hormônio incretina é secretado pelas células L do intestino distal em resposta aos nutrientes intestinais. Ele estimula a secreção de insulina e exerce efeitos proliferativos e antiapoptóticos nas células beta pancreáticas (Patrity 2004). Se comprovada, a hipótese do intestino posterior estimularia pesquisas adicionais sobre os métodos para aumentar a sinalização por GLP-1 (ou de outros péptidos intestinais distais) para o tratamento da DMT2 (Patrity 2004, Mason 2005, Rubino 2006).

Uma hipótese alternativa é a do intestino anterior (*foregut hypothesis*). Essa teoria sugere que o efeito das cirurgias bariátricas no controle do diabetes depende da exclusão do duodeno e do jejuno proximal do trânsito alimentar, possivelmente impedindo a secreção de um suposto sinal que estimularia a resistência insulínica e o DMT2. Até o momento, nenhuma molécula responsável por este efeito foi identificada e a comprovação desta teoria poderia abrir novas possibilidades em busca da cura do DMT2 (Pories 2001, Rubino 2004, Rubino 2006).

Um grande número de trabalhos na literatura suporta que o efeito da exclusão duodeno jejunal no controle do DMT2 está associada a um efeito direto do desvio do intestino anterior hormonalmente ativo (*foregut hypothesis*) (Pories 2001, Patriti 2004, Rubino 2004, Mason 2005, Rubino 2006). Rubino e Marescaux demonstraram, com seu estudo em modelo animal, que desviando um pequeno segmento de intestino proximal se obtém uma melhora importante no DMT2, independente dos efeitos da ingestão de alimentos, peso corporal, má absorção ou a entrega de nutrientes ao intestino distal (Rubino 2006).

Vários peptídeos são liberados nessa região do duodeno e jejuno com função de regulação sobre as células beta pancreáticas, produtoras de insulina, nos estados fisiológicos e no diabetes. As mudanças na anatomia dessa região, causadas pela cirurgia, alteram o eixo êntero-insular e podem explicar o efeito na melhora do diabetes após as cirurgias bariátricas. Assim, a melhora do diabetes não seria um efeito apenas da perda de peso, e sim, um efeito direto na exclusão duodeno-jejunal e da passagem de maior quantidade de nutrientes pelas porções mais distais do intestino delgado.

Para explicar essa melhora do DMT2, diversos mediadores químicos secretados no trato gastrointestinal vêm sendo estudados. Dentre tais mediadores destacam-se a grelina, o peptídeo YY (PYY) e o *glucagon like peptide 1* (GLP-1). A grelina é um peptídeo orexígeno produzido no estômago e duodeno. Seu principal efeito é o aumento da fome. Ela leva também a um aumento da motilidade intestinal e reduz a secreção de insulina, sendo o único peptídeo orexígeno conhecido. Cirurgias em que ocorre a exclusão ou ressecção do fundo gástrico levam a uma significativa redução dos níveis de grelina (Tong 2010). O PYY é um hormônio gastrointestinal produzido pelas células L do trato digestivo, especialmente no duodeno e jejuno e em menor escala no íleo e no cólon. Esse peptídeo inibe as secreções pancreáticas, gástricas e intestinais, além de apresentar um forte efeito anorexígeno e reduzir as concentrações de grelina. O GLP-1 é produzido principalmente nas células L do intestino delgado distal e cólon. Apresenta ação pró-insulínica e inibe a secreção gástrica, sendo secretado em resposta à passagem de nutrientes pelas porções terminais do intestino delgado (Ranganath 1996, Rubino 2004, Cummings 2007, Chaim 2012, Santo 2012).

A melhora da sensibilidade à insulina no período pós-operatório dos principais procedimentos cirúrgicos bariátricos está ligada a diferentes mecanismos de ação. A restrição da ingestão calórica, perda de peso e a redução na absorção intestinal de lipídeos com menor teor de ácidos graxos livres na circulação têm um efeito importante. Porém, uma melhor compreensão dos mecanismos de secreção e funcionamento dos entero hormônios, especialmente as incretinas como a grelina, PYY, GLP-1 sugerem

que a exclusão duodeno jejunal talvez seja a chave para a melhora da resistência insulínica e controle do DMT2.

Apesar de a cirurgia bariátrica ter um excelente resultado na redução do peso e controle das comorbidades associadas à obesidade, ela tem uma indicação bastante específica e não é isenta de riscos. Esta cirurgia é associada a complicações clínicas como pneumonia, trombose venosa e tromboembolismo pulmonar, além de complicações cirúrgicas como fístulas de anastomose e úlceras, apresentando uma taxa de mortalidade que pode variar de 0,1% a 2% (Flum 2004).

1.5 Tratamento endoscópico da obesidade e resistência insulínica

A utilização de terapias endoscópicas para controle da obesidade pode fornecer alguns dos benefícios obtidos com a cirurgia bariátrica. Os procedimentos endoscópicos possuem as vantagens de serem reversíveis, apresentarem um menor perfil de risco e poderem ser utilizados em pacientes que não se enquadram nas indicações de cirurgia ou que apresentem um maior risco cirúrgico. O tratamento endoscópico da obesidade também pode ajudar no controle de comorbidades como o diabetes tipo 2, dislipidemia e esteatose hepática (Herve 2005, Mathus Vliegen 2005, Schauer 2007, Gersin 2007, Tarnoff 2008, Forlano 2010, Moura 2012).

Na literatura, são encontradas várias técnicas e dispositivos endoscópicos propostos para o tratamento da obesidade e da síndrome metabólica. Entre as opções para o tratamento endoscópico, destacam-se os balões intragástricos, a injeção de substâncias como a toxina botulínica no estômago, as técnicas de sutura e as técnicas de exclusão duodeno jejunal.

A injeção de toxina botulínica é uma técnica simples e com baixo índice de complicações. Ela é realizada por meio da injeção dessa substância na camada muscular do antro e fundo gástrico, com o objetivo de lentificar o esvaziamento do estômago e aumentar a sensação de saciedade do paciente (Foschi 2008). Por essa técnica, Foschi et al trataram 30 pacientes e obtiveram uma redução média de 11,8 Kg e 4,1 Kg/m² no IMC. Em outro estudo avaliando 10 pacientes, com injeção de toxina botulínica apenas no antro e controlada por ultrassonografia endoscópica para garantir a injeção na camada muscular, foi obtida uma redução de 4,9 Kg/m² no IMC (Topazian 2008). A grande desvantagem da técnica de injeção de toxina botulínica é que, apesar de ser segura, oferece apenas uma pequena redução do peso e um efeito bastante transitório (Foschi 2008, Topazian 2008).

As técnicas de sutura têm como objetivo reduzir a capacidade gástrica e com isso levar à perda de peso. Fogel, em 2008, publicou uma técnica utilizando um dispositivo capaz de realizar uma gastroplastia vertical endoluminal. Ele incluiu 64 pacientes, obtendo uma perda média do excesso de peso de 58,1% ($\pm 19,9$) ao final de um ano, observando uma maior perda nos pacientes que apresentavam um IMC mais elevado no início do estudo. Nenhum dos pacientes apresentou efeitos adversos importantes (Fogel 2008). Brethauer, em 2012, publicou um estudo piloto com 18 pacientes que foram submetidos à plicaturas no fundo e no corpo gástrico, com o objetivo de reduzir o seu volume, utilizando um dispositivo endoscópico. Por meio dessa técnica, em um período de 12 meses, os pacientes apresentaram uma redução média no peso de 11 Kg (± 10) e redução média no IMC de 4 Kg/m² ($\pm 3,5$). Não foram relatadas complicações graves com esse dispositivo. Porém, o controle

endoscópico ao final do estudo demonstrou um desgarramento parcial ou completo das plicaturas em 13 dos 18 pacientes (Brethauer 2012).

Apesar de as técnicas de sutura apresentarem resultados promissores, todos os dispositivos de sutura e plicatura endoscópicos ainda estão sob investigação clínica e não estão sendo comercializados.

O balão intragástrico é a técnica endoscópica mais utilizada para o tratamento da obesidade. Ele é composto por um balão esférico de silicone, resistente à degradação pelo ácido gástrico por um período aproximado de 6 meses. O balão é introduzido endoscopicamente sob sedação consciente e preenchido com 400 a 700 ml de solução salina e azul de metileno, que muda a coloração da urina em caso de ruptura do balão. A retirada do balão também é realizada endoscopicamente ao final de 6 meses (Kumar 2011).

Uma meta-análise realizada por Imaz et al, avaliando 15 estudos incluindo 3.698 pacientes com o balão intragástrico, estimou uma redução média no peso de 14,7 Kg, perda de 32,1% no excesso de peso e redução de 5,7 kg/m² após 6 meses (Imaz 2008). Em outra revisão, incluindo 22 estudos com um total de 4.371 pacientes implantados com o balão intragástrico, foi demonstrada uma perda de peso média de 17,6 Kg, com extremos de 4,9 e 28,5 Kg com uma maior perda absoluta em pacientes com IMC mais elevado (Dumonceau 2008).

Um estudo prospectivo, avaliando o efeito do balão no peso, resistência insulínica e esteatose hepática em pacientes obesos, demonstrou que 76% dos pacientes obtiveram uma redução de 3,5 Kg/m² ou mais no IMC. A perda de peso média em relação à linha de base foi de 16,4 Kg ($\pm$ 8,2) com uma redução média do IMC de 6,4 Kg/m² ($\pm$ 3,2). A porcentagem absoluta de participantes

com níveis glicêmicos maiores que 100 mg/dl reduziu de 50% para 12% e a porcentagem de pacientes com hipertrigliceridemia maior que 150 reduziu de 58% para 19%. Os pacientes que apresentavam alterações no ALT também reduziram de 38% para 7% (Forlano 2010).

Em relação à evolução do paciente após a retirada do balão, dois estudos, um randomizado e outro não controlado, totalizando 143 pacientes, demonstraram que 1 ano após a remoção do balão, esses pacientes apresentaram uma média de reganho do peso absoluto perdido de 41% e 28% respectivamente (Herve 2005, Mathus-Vliegen 2005). Outro estudo que seguiu 88 pacientes por um período médio de 22 meses após a remoção do balão observou que 50% dos pacientes reganharam algum peso, 39% mantiveram o peso e apenas 11% continuaram a perder peso após a retirada (Forlano 2010).

Também é importante considerar que não são todos os pacientes que apresentam uma perda de peso satisfatória. Dentre os pacientes com balão intragástrico, 20-40% falham em obter uma perda de peso significativa (geralmente definida como $\geq 10\%$ do peso inicial ou mais do que 25% do excesso de peso). Essas falhas podem ser relacionadas à retirada precoce nos pacientes que apresentam intolerância digestiva ou psicológica ao balão, ao desaparecimento precoce dos efeitos sobre a fome e saciedade precoce ou à adaptação da alimentação do paciente que opta pela ingestão de alimentos muito calóricos (Forlano 2010).

O balão intragástrico pode ser um complemento no tratamento dos pacientes obesos, focando facilitar as mudanças nos hábitos de vida, atuando como adjuvante da terapia medicamentosa e reduzindo as complicações metabólicas associadas à obesidade. Apesar de o balão não levar a uma

redução do peso em longo prazo nos pacientes obesos, ele pode facilitar o controle de algumas comorbidades e melhorar a qualidade de vida em pacientes com sobrepeso e naqueles obesos que não querem ser submetidos à cirurgia bariátrica (Forlano 2010). O balão também pode ter um valor potencial em grupos específicos de pacientes como os superobesos que precisam perder peso antes do procedimento cirúrgico definitivo (Dumonceau 2008).

Entre as técnicas endoscópicas de exclusão duodenal, vem se destacando o dispositivo endoscópico temporário de exclusão duodeno jejunal (DEED). Ele é composto por um sistema de ancoragem que fica fixado ao bulbo duodenal e um conduto plástico maleável que recobre todo o duodeno e se estende até o jejuno proximal. Esse dispositivo leva a uma sensação de saciedade precoce através de um provável esvaziamento gástrico lentificado e impede o contato dos alimentos com o duodeno e o jejuno proximal (Tarnoff 2008, 2009). O DEED mimetiza algumas características do *bypass* em Y de Roux, como a exclusão do intestino proximal do fluxo dos alimentos, chegada dos alimentos diretamente no jejuno, segregação das secreções digestivas dos alimentos e chegada dos nutrientes parcialmente digeridos ao intestino distal. Essas características podem explicar em parte algumas das similaridades entre os dois procedimentos no controle do DMT2 e síndrome metabólica (Moura e Martins 2011).

Os estudos publicados até agora em pacientes obesos e diabéticos que utilizaram o DEED demonstraram significativa perda do excesso de peso e melhora no controle do DMT2, estatisticamente superior ao grupo tratado com dieta hipocalórica (Gersin 2007, Tarnoff 2008, Tarnoff 2008, Rodriguez-Grunert

2008, Tarnoff 2009, Rodriguez 2009, Schouten 2010, Gersin 2010, Escalona 2010, Moura e Martins 2011, Moura 2012).

Tarnoff em 2009 publicou um estudo prospectivo controlado e randomizado, comparando 25 pacientes implantados com o dispositivo por um período de 12 semanas com 14 pacientes tratados apenas com dieta durante o mesmo período. Foi observada uma redução do excesso de peso de 22% no grupo do dispositivo contra uma redução de 5% no grupo controle. Dos 25 pacientes, 5 tiveram a remoção precoce do dispositivo devido a sangramento, migração do dispositivo e obstrução do conduto plástico. Três pacientes portadores de DMT2 no grupo do dispositivo apresentaram redução dos níveis de HbA1c e redução da necessidade de medicamentos hipoglicemiantes (Tarnoff 2009).

Outro estudo prospectivo controlado e randomizado publicado em 2010 por Schouten comparou 26 pacientes implantados com o dispositivo com 11 pacientes mantidos apenas com dieta, por um período de 3 meses. A redução absoluta do IMC após 3 meses foi de 5,5 Kg/m² no grupo implantado contra 1,9 Kg/m² no grupo controle. Oito pacientes eram portadores de DMT2 no grupo do dispositivo e 2 pacientes no grupo controle. Ao final das 12 semanas, a redução na HbA1c foi de - 1,1% e 0,4% no grupo do dispositivo e controle respectivamente (Schouten 2010).

Para investigar a melhora do DMT2 nos pacientes implantados com o dispositivo, Rodriguez realizou um estudo incluindo 12 pacientes obesos com DMT2 implantados com o DEED por um período de 24 semanas e comparou com 6 pacientes tratados com dieta. Foi observada uma redução da HbA1c de -2,4% (± 7) no grupo do dispositivo e -0,8% ($\pm 0,4$) no grupo controle. Também

se observou redução da glicemia de jejum de -55 mg/dl ($\pm$ 21) no grupo do dispositivo e aumento de 42 mg/dl ($\pm$ 30) no grupo controle. A perda de peso média foi de -10,2 Kg ($\pm$ 1,3). Três dispositivos foram removidos precocemente. Um devido à migração do dispositivo e dois devido à presença de náuseas e vômitos de difícil controle (Rodriguez 2009).

Em 2011, Moura publicou uma série um pouco maior, incluindo 22 pacientes obesos e diabéticos, implantados com o DEED por um período de 24 semanas. Ao final do estudo foi obtida uma média de perda de peso de 14 Kg. O IMC reduziu em média 5,4 Kg/m² e a média da perda do excesso de peso foi de 22,2%. Em relação ao DMT2 houve uma redução média da glicemia de jejum de 171,8 mg/dl no início do estudo para 141,5 mg/dl ao final. A HbA1c também apresentou uma redução significativa de 8,8% para 7,3% ($p < 0,001$). Nesta série houve 4 explantes precoces. Dois pacientes foram explantados por causas não associadas ao dispositivo enquanto os outros dois explantes precoces ocorreram devido a sangramento e dor abdominal persistente (Moura e Martins 2011).

O presente estudo, incluindo 54 pacientes obesos e diabéticos, é o primeiro avaliando a eficácia do método no controle da hiperlipidemia, na melhora na resistência insulínica, síndrome metabólica e no potencial benefício na redução do risco cardiovascular.

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

Avaliar se ocorre melhora da resistência à insulina e redução do risco cardiovascular em pacientes obesos mórbidos portadores de DMT2 implantados com o DEED “EndoBarrier™” através da avaliação da relação TG/HDL.

2.2 Objetivos secundários

Avaliar a perda de peso obtida nos pacientes implantados com o dispositivo.

Avaliar o controle glicêmico obtido com o implante do dispositivo, através da hemoglobina glicada.

3. MÉTODOS

3. MÉTODOS

3.1 Características do estudo

Estudo prospectivo, não randomizado, de coorte, aberto, envolvendo 54 pacientes com obesidade mórbida, diabetes mellitus tipo 2 e relação TG/HDL maior ou igual a 3,5, submetidos à colocação do DEED, o qual foi mantido por um período de 20 a 24 semanas.

Esse estudo foi conduzido no Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), em conjunto com o Serviço de Cirurgia Bariátrica e Metabólica da Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Departamento de Gastroenterologia e com o Grupo de Obesidade e Síndrome Metabólica da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia do HCFMUSP.

3.2 Critérios de inclusão

- Idade $\geq$ a 18 anos e $\leq$ a 65 anos;
- Diagnóstico prévio de diabetes mellitus tipo 2 - glicemia de jejum $\geq$ 126 mg/dl ou Hb A1c $\geq$ 6,5% (Anexo A);
- IMC $\geq$ 35 kg /m² com ou sem outras comorbidades (Anexo B);
- Relação TG/HDL $\geq$ 3,5;
- Histórico de insucesso com métodos não cirúrgicos de redução do peso;
- Estar listado como candidato à cirurgia bariátrica;
- Pacientes aptos a compreender e dispostos a cumprir as exigências do estudo;

-
- Pacientes que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

3.3 Critérios de exclusão

- Relação TG/HDL menor que 3,5;
- Necessidade de terapia anticoagulante;
- Doença inflamatória intestinal;
- Doença coronária sintomática ou disfunção pulmonar;
- Presença de cálculos biliares;
- Coagulopatia ou doenças com risco aumentado de sangramento gastrointestinal como: úlceras, varizes gástricas ou esofágicas e angioectasias intestinais;
- Histórico individual ou familiar de lúpus eritematoso sistêmico, esclerodermia ou outro distúrbio autoimune do tecido conjuntivo;
- Alterações anatômicas congênitas ou adquiridas cirurgicamente do trato gastrintestinal, comprometendo o implante do dispositivo;
- Gravidez ou intenção de engravidar nos próximos 12 meses;
- Portadores de vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou hepatite crônica do tipo B ou C;
- Dependência de álcool ou drogas;
- Retardo mental ou instabilidade emocional, que na opinião do pesquisador, tornem o indivíduo inadequado para participar da investigação clínica;
- Participante de outra investigação clínica em andamento.

3.4 Avaliações clínicas e realização de exames subsidiários

Os pacientes interessados no estudo foram convocados para uma entrevista na qual o protocolo de pesquisa foi explicado detalhadamente incluindo seus riscos, benefícios e a necessidade do acompanhamento rigoroso durante o estudo. Para aqueles que concordaram com o protocolo de pesquisa foi aplicado o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo E e F). A seguir, foi realizada a anamnese e exame físico inicial. Os pacientes submetidos à anamnese e exame físico que não cumprissem os critérios de inclusão ou apresentassem algum dos critérios de exclusão foram excluídos nessa fase. Os que cumpriam todos os critérios de inclusão e que não apresentavam critérios de exclusão identificados pela anamnese e exame físico realizaram os seguintes exames complementares:

- **Exames laboratoriais:** hemograma completo, bilirrubina total, bilirrubina direta, bilirrubina indireta, gama-glutamil transpeptidases (GGT), fosfatase alcalina, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), amilase, lipase, desidrogenase láctica (DHL), creatinina, proteína total, albumina, colesterol total e frações, triglicerídeos, glicose, hemoglobina glicada, insulina, peptídeo C, além de sorologia para HIV e vírus da hepatite B e C.
- **Exames radiológicos:** radiografia simples de tórax anteroposterior e perfil, radiografia simples de abdômen em pé e

deitado e ultrassonografia abdominal.

- **Exame endoscópico:** endoscopia digestiva alta com biópsia para pesquisa de *Helicobacter pylori*.

Após a realização desses exames, os pacientes que apresentaram alterações conflitantes com os critérios de exclusão do estudo foram afastados; caso contrário foram selecionados para a colocação do DEED.

3.5 Orientações gerais

- Presença de *Helicobacter pylori*: os pacientes que apresentaram a pesquisa de *Helicobacter pylori* positiva foram tratados com esquema triplice (Amoxicilina 1g, Claritromicina 500 mg e Omeprazol 20 mg duas vezes ao dia por 10 dias seguidos pela manutenção de Omeprazol 20 mg uma vez ao dia por 30 dias) e repetiram a endoscopia com biópsia e teste de urease para confirmar sua erradicação.
- Avaliação nutricional: todos os pacientes receberam aconselhamento nutricional antes da colocação do dispositivo. Foram fornecidas orientações impressas do regime alimentar, as quais deveriam ser seguidas durante o estudo. Nas visitas de seguimento, o médico perguntava ao paciente se a dieta estava sendo seguida. Caso contrário, a dieta era revisada e sua importância reforçada.

- Inibidor de bomba de prótons: todos os pacientes fizeram uso contínuo de omeprazol 40 mg duas vezes ao dia, iniciando-se na véspera do implante.

3.6 Descrição do dispositivo

O DEED é um dispositivo endoscópico esterilizado, de uso único, minimamente invasivo, empregado sob controle radioscópico. É composto por um sistema de ancoragem de nitinol com diminutas farpas laterais de fixação e conduto plástico maleável impermeável (manga) constituído por polímero de flúor com 62 cm de extensão, que impede o contato do quimo com as secreções biliopancreáticas até os segmentos iniciais do jejuno (Figura 1). O dispositivo é denominado EndoBarrierTM e é fabricado pela empresa G.I. Dynamics (Lexington, Massachusetts, EUA).

O dispositivo apresenta dois componentes:

1. Sistema de ancoragem: composto por uma coroa metálica de nitinol (liga de níquel e titânio), que apresenta força de expansão radial, garantindo sua abertura e fixação no bulbo duodenal. A coroa de nitinol apresenta farpas metálicas laterais, com dimensões de 4 mm, que se prendem na submucosa do duodeno para assegurar a boa fixação (Figura 2).
2. Manga: consiste em conduto plástico impermeável de polímero de flúor, maleável, biocompatível, com 62 cm de extensão, alcançando

até o segmento inicial do jejuno. A manga é aberta nas extremidades, permitindo a passagem do quimo do estômago para o jejuno através dela e impedindo o contato com a mucosa duodenal. Essa manga apresenta marcas radiopacas em suas extremidades para permitir sua identificação pela radioscopia durante o procedimento de implante e retirada.

Figura 1 - Conduto plástico impermeável (manga) e sistema de ancoragem.

Figura 2 – Detalhe do sistema de ancoragem com as farpas de fixação (seta preta) e os fios de segurança para a remoção (seta branca).

3.7 Sistema de implante

O sistema de implante é composto por um conjunto de cateteres especiais (Figura 3). Na sua extremidade proximal, esse cateter possui um sistema de propulsão manual, cuja finalidade é esticar gradativamente a manga do bulbo duodenal até o jejuno proximal. Na extremidade distal, o sistema possui uma cápsula, a qual acondiciona o sistema de ancoragem e a manga plástica. Conforme o sistema de propulsão manual é acionado, a extremidade distal do cateter (composta por pequena esfera atraumática) começa a distanciar-se da cápsula, esticando a manga dentro do duodeno em direção ao jejuno, até que ela esteja completamente estendida. Após o correto posicionamento da manga e liberação da esfera atraumática distal, o sistema de ancoragem que ainda se localiza dentro da cápsula pode ser liberado

através de uma alavanca junto ao sistema de propulsão.

Este cateter é confeccionado com materiais de comprovada biocompatibilidade (tubo de *Polyether Block Amides* medicinal, polietileno de alta densidade e fio de aço inox revestido com politetrafluoroetileno). Ele mede cerca de 3 metros, com objetivo de facilitar a introdução do dispositivo por via oral até o jejuno e apresenta flexibilidade suficiente para alcançar o intestino delgado proximal sem dobrar e sem causar lesões na mucosa.

3.8 Sistema de remoção

O sistema de remoção é composto por um cateter e um pequeno “capuz” plástico maleável, que é acoplado na extremidade distal do endoscópio (Figura 4). O cateter possui extremidade em formato de gancho, com o objetivo de apreender um dos fios de segurança do sistema de ancoragem do dispositivo e tracioná-lo, levando a seu fechamento. O “capuz” plástico acoplado à extremidade do aparelho tem a função de acondicionar as farpas do sistema de ancoragem fechado, protegendo a mucosa esôfago-gástrica de traumatismos durante a remoção do dispositivo.

Figura 3 – Sistema de implante do DEED. 1. Sistema de propulsão responsável por introduzir o cateter e estender a manga do bulbo até o jejuno proximal. 2. Trava da esfera distal. 3. Alavanca para liberação da esfera distal. 4. Trava do sistema de ancoragem. 5. Alavanca para liberação do sistema de ancoragem. A seta maior aponta a cápsula onde ficam acondicionados a manga e o sistema de ancoragem. A seta menor aponta a esfera atraumática distal.

Figura 4 – Sistema de remoção composto por um cateter com extremidade em formato de gancho (seta maior) e capuz plástico maleável, que é acoplado na extremidade distal do endoscópio (seta menor).

3.9 Procedimentos de implante e remoção

3.9.1 Implante do dispositivo

Os procedimentos de implante foram realizados sob anestesia geral, intubação orotraqueal e com os pacientes posicionados em decúbito dorsal horizontal.

O procedimento se inicia com a introdução do vídeo gastroscópio de 9,8 mm para avaliação da mucosa gastroduodenal e posicionamento de fio guia de 0,035 polegadas na segunda porção duodenal. O endoscópio é então retirado e o dispositivo introduzido sobre o fio guia e controle radiológico, até que a cápsula (contendo o sistema de ancoragem e a manga) ultrapasse o piloro. Nesse momento, o endoscópio é novamente introduzido para confirmar o posicionamento da cápsula e assegurar que ela se mantenha na região bulbar. A seguir, o sistema de propulsão manual é acionado, iniciando a extensão da manga. O procedimento é repetido, sob controle radioscópico, até que a manga esteja completamente estendida. Após o correto posicionamento do conduto plástico, o sistema de ancoragem é liberado, fixando o dispositivo no bulbo duodenal. Após a liberação é realizada infusão de contraste e controle radiológico para verificar o posicionamento correto da prótese e a ausência de obstrução da manga. (Figuras 5, 6 e 7).

Figura 5 – Sequência esquemática do implante do dispositivo. 1. Passagem do fio guia. 2. Posicionamento da capsula. 3. Progressão da manga. 4. Liberação do sistema de ancoragem.

Figura 6 - DEED implantado.

Figura 7 – Visão endoscópica do DEED implantado.

3.9.2 Remoção do dispositivo

Os procedimentos de remoção foram realizados com os pacientes em decúbito lateral esquerdo, sob sedação consciente endovenosa.

Inicialmente, o vídeo gastoscópio é introduzido para avaliar o posicionamento do dispositivo e realizar a limpeza de possíveis resíduos alimentares que possam dificultar a remoção (Figura 8). Após essa avaliação inicial, o endoscópio é retirado e um “capuz” plástico maleável é acoplado em sua extremidade distal. O endoscópio é então novamente introduzido e posicionado na região bulbar. O sistema de ancoragem é avaliado e os fios de segurança do dispositivo são identificados. É realizada a introdução do cateter de remoção através do canal de trabalho do endoscópio e com a exposição da extremidade em gancho desse cateter o fio de segurança é apreendido. Com a tração do cateter, o fio de segurança fecha o sistema de ancoragem, liberando as farpas de fixação da mucosa duodenal. O sistema de ancoragem fechado é acondicionado dentro do “capuz” plástico que está acoplado na extremidade do aparelho, impedindo que as farpas causem lesão da mucosa durante a retirada. Todo o conjunto é então tracionado e retirado sob controle radiológico (Figura 9).

Figura 8 - Avaliação endoscópica do dispositivo antes do procedimento de remoção.

Figura 9 – Sequência esquemática da remoção do dispositivo. 1. Captura do fio de segurança com o cateter gancho. 2. Tração do cateter com fechamento do sistema de ancoragem. 3. Posicionamento das farpas dentro do “capuz” plástico maleável. 4. Tração do conjunto com retirada do dispositivo.

3.10 Condução do estudo

Após o implante do dispositivo, os pacientes foram acompanhados por um período aproximado de seis meses (20 a 24 semanas). Iniciaram dieta líquida restrita nos primeiros dias, seguida por evolução progressiva da consistência da dieta, chegando à dieta geral sem restrições na terceira semana. Durante o estudo não foram introduzidos medicamentos hipolipemiantes, nem realizadas alterações na dose de eventuais medicações dos pacientes que já os utilizavam. Nove pacientes faziam uso dessas medicações sendo que 8 usavam sinvastatina (4 pacientes 40mg, 3 pacientes 20 mg e um paciente 10 mg) e 1 usava atorvastatina 20 mg. Devido ao risco teórico de formação de úlceras nos locais de fixação do dispositivo, todos os pacientes fizeram uso de omeprazol 40 mg 2 vezes ao dia durante todo o período do estudo.

As visitas de acompanhamento foram semanais nas primeiras quatro semanas e mensais a partir da quarta semana. Nessas visitas eram realizadas a análise da perda de peso, controle glicêmico, redução da hiperlipidemia e avaliação geral do paciente. Em todas as consultas os pacientes eram pesados e realizavam exames laboratoriais em jejum, incluindo glicemia, hemoglobina glicada (HbA1c), colesterol total, colesterol-LDL, colesterol-HDL e triglicerídeos.

Para identificar os pacientes com maior resistência à insulina foi calculada a relação TG/HDL no momento do implante. Os pacientes que apresentavam relação maior ou igual a 3,5 foram considerados portadores de maior resistência à insulina e risco cardiovascular, sendo incluídos no estudo. Esses pacientes foram acompanhados para avaliar se ocorreu melhora dessa

relação durante o período em que estavam com o dispositivo implantado.

Comparamos a relação TG/HDL do momento do implante com a relação obtida ao final de 6 meses para avaliar se houve melhora na resistência insulínica. Dividimos esses pacientes em 2 grupos: os que reduziram a relação para valores abaixo de 3,5, e os que não reduziram para valores abaixo de 3,5. Avaliamos, nos dois grupos, se ocorreu controle do DMT2 e perda de peso durante esse período e correlacionamos a influência ou não do controle do diabetes e da perda de peso com a melhora da relação TG/HDL.

A literatura respalda que a diminuição de 5% a 10% de peso reduz de forma significativa os fatores de risco para o diabetes e doenças cardiovasculares (Blackburn 1995, Leiva 1998, Klein 2001, Carneiro 2003). Devido a isso, em nosso estudo, consideramos como perda de peso significativa uma redução de pelo menos 10% do peso inicial. O controle do DMT2 foi definido como uma redução da HbA1c para níveis menores do que 7% (Anexo C). Os pacientes que apresentaram uma redução da HbA1c maior que 1,5% mas não obtiveram valores menores do que 7% foram considerados como melhora parcial do DMT2. Todas as análises foram feitas por intenção de tratamento, sendo que a última medida disponível foi utilizada como valor final nos pacientes explantados precocemente.

Ao final do período de estudo (ou antes no caso de eventos adversos) o DEED foi retirado endoscopicamente, sob sedação consciente.

3.11 Estudo estatístico

O teste de McNemar e o teste exato de Fisher foram utilizados para análise dos dados qualitativos. O teste de Shapiro-Wilks foi utilizado para avaliar normalidade nos dados quantitativos. Nos casos em que a normalidade não foi rejeitada, foi utilizado o teste t de Student pareado e, em caso contrário, foi utilizado o teste de Wilcoxon pareado.

Os testes de McNemar, t de Student e Wilcoxon foram utilizados para análise das comparações entre o momento do implante e do explante enquanto o teste exato de Fisher foi utilizado para avaliar associação.

Adotou-se o nível de significância de 0,05 ($\alpha = 5\%$). Níveis descritivos (p) inferiores a esse valor foram considerados significantes.

3.12 Aspectos éticos e administrativos

Este estudo foi conduzido em conformidade com as normas internacionais, diretrizes e regulamentos locais do país.

Trata-se de um sub-projeto (Anexo D) contemplado no Protocolo de Pesquisa nº **0052/07**, intitulado: **"Estudo Fase II, Um Centro, Prospectivo, Aberto de Eficácia e Segurança do Dispositivo GI Sleeve para Perda de Peso Pré Cirurgia em Pacientes com Diabetes Tipo II"**

O protocolo de estudo e formulários de consentimento informado foram revistos e aprovados pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil (Anexos E e F).

Todos os participantes receberam informações sobre o protocolo e assinaram o termo de consentimento informado antes da participação no estudo.

4. RESULTADOS

4 RESULTADOS

Duzentos e dois pacientes participaram da entrevista inicial e exame físico. Destes, oitenta e um pacientes cumpriam todos os critérios de inclusão, não apresentavam nenhum dos critérios de exclusão e foram selecionados para implante do dispositivo. Setenta e oito pacientes foram implantados com sucesso e 3 não foram implantados devido a fatores anatômicos (bulbo curto) e dificuldades técnicas no implante (Figura 10).

Quanto às comorbidades, 86,1% apresentavam hipertensão arterial e 36,7% hiperlipidemia, associados à obesidade e DMT2.

Entre os 78 pacientes, um foi excluído da análise por não ter realizado as medidas laboratoriais. Dos 77 pacientes restantes, calculamos a relação TG/HDL inicial (no momento do implante), identificando 54 pacientes (70%) com relação maior ou igual a 3,5, indicando a presença de maior resistência à insulina e risco cardiovascular. Esses pacientes foram incluídos no estudo. Entre os incluídos houve predomínio de gênero feminino (83,3%) e de caucasianos (77,7%). A média de idade foi de 48,8 anos ($DP \pm 9,39$) e a média do índice de massa corpórea (IMC) de 28,2 kg/m² ($DP \pm 8,25$).

Figura 10 - Casuística

A média geral inicial da relação TG/HDL era de 5,75 e apresentou uma redução significativa para 4,36 ao final do estudo ($p = 0,0001$), indicando redução da resistência insulínica e do risco cardiovascular (Tabela 1). Desses pacientes, 23 (42,6%) apresentaram redução importante da relação TG/HDL com valores menores que 3,5 ao final do estudo ($p < 0,001$). Esse grupo apresentou melhora expressiva da relação, que reduziu de 5,15 para 2,86 ($p < 0,0001$). Trinta e um pacientes não reduziram a relação TG/HDL para valores abaixo de 3,5 e obtiveram apenas uma redução discreta, com média inicial de 6,2 e final de 5,47, não apresentando diferença estatística ($p = 0,1641$).

Para tentar identificar as diferenças entre o grupo que apresentou melhora da relação e o que não melhorou, avaliamos o controle do DMT2 ($\text{HbA1c} < 7 \text{ mg/dl}$) e também o sucesso na perda de peso (redução $> 10\%$ do peso inicial).

Na avaliação do controle do DMT2 (Tabela 2), observamos que todos os pacientes apresentaram melhora nos níveis de HbA1c. Essa melhora foi estatisticamente significativa em todos os grupos.

No grupo que obteve valores finais da relação TG/HDL menores que 3,5, três pacientes já tinham o diabetes controlado no início do estudo, com média inicial de HbA1c de 6,4% e final de 5,83% ($p = 0,023$). Quinze pacientes não eram controlados, apresentando média inicial de 7,8% e controlaram o DMT2, com média final de 6,1% ($p < 0,001$). Cinco pacientes não eram controlados e obtiveram melhora parcial após a intervenção. Esses últimos apresentavam níveis iniciais de HbA1c mais elevados do que os que controlaram, com média inicial de 10,34% e apresentaram redução significativa com média final de 8,88% ($p = 0,03$).

No grupo que não obteve valores da relação TG/HDL abaixo de 3,5 ao final do estudo, cinco pacientes já tinham o DMT2 controlado com média inicial de 6,6% mg/dl e final de 6,2 mg/dl ($p = 0,037$). Quinze pacientes não eram controlados e controlaram com médias inicial e final de 8,5 mg/dl e 6,4 mg/dl respectivamente ($p = 0,001$). Onze pacientes não eram controlados e obtiveram melhora parcial. Esses também apresentavam nível de HbA1c mais elevado do que os que controlaram, com média inicial de 9,9%, alcançando redução significativa ao final do estudo com média de 7,7 ($p = 0,003$), muito próxima do nível considerado controlado.

Não foi observada associação ($p = 0,35$) entre o controle do DMT2 e a melhora na relação TG/HDL (Tabela 3).

Tabela 1 - Efeito na relação TG/HDL

	Pacientes N	Média inicial TG/HDL	Média final TG/HDL	p
TOTAL	54	5,75	4,36	0,001
TG/HDL <3,5 ao final do estudo	23	5,15	2,85	<0,001
TG/HDL ≥3,5 ao final do estudo	31	6,2	5,47	0,1641

Tabela 2 - Melhora do diabetes**Melhora do Diabetes em pacientes com TG/HDL final < 3,5**

Diabetes	Pacientes N	HbA1c média inicial	HbA1c média final	p
Já controlados que melhoraram	3	6,4	5,38	0,023
Não controlados que controlaram	15	7,8	6,1	<0,001
Não controlados com melhora parcial	5	10,34	8,88	0,03
Piora do HbA1c	0	-	-	.

Melhora do diabetes em pacientes com TG/HDL final $\geq 3,5$

Diabetes	Pacientes	HbA1c média inicial	HbA1c média final	p
Já controlados que melhoraram	5	6,6	6,2	0,037
Não controlados que controlaram	15	8,5	6,4	0,001
Não controlados com melhora parcial	11	9,9	7,7	0,003
Piora do HbA1c	0	-	-	.

Tabela 3 – Relação entre a redução da HbA1c e redução da relação TG/HDL para valores abaixo de 3,5

	Melhora do diabetes – HbA1c			Piora do HbA1c
	Já controlados que melhoraram	Não controlados que controlaram	Não controlados com melhora parcial	
TG/HDL final < 3,5 (n = 23)	3	15	5	0
TG/HDL final ≥ 3,5 (n= 31)	5	15	11	0

NOTA: Os pacientes apresentaram melhora significativa do diabetes independentemente de terem obtido valores da relação TG/HDL menores que 3,5 (**p 0,35**).

Quanto à perda de peso (Tabela 4) os pacientes perderam em média 12,6% do peso absoluto inicial. Entre os 23 pacientes que reduziram a relação TG/HDL para valores abaixo de 3,5, dezenove (82,6%) perderam mais de 10% do peso inicial. A média inicial de peso desses pacientes era de 116,5 kg e a média final foi de 97 kg, constituindo uma perda média de 16,7% do peso absoluto inicial. Quatro pacientes não perderam mais de 10% do peso. A média inicial desses pacientes era de 94,4 kg e a final de 87,47 kg, perfazendo uma perda média de 7,4%.

No grupo que não reduziu a relação TG/HDL, quinze perderam mais de 10% do peso inicial (48%), com média inicial de 123,9 kg e final de 105,7 kg, (perda de 14,6% do peso). Dezesseis pacientes não perderam mais de 10% do peso, apresentando média inicial de 111,9 kg e final de 103,5 kg, com perda média, de 7,5% do peso.

Comparando os pacientes que perderam peso com os pacientes que controlaram a relação TG/HDL, observa-se que existe associação entre perda maior que 10% do peso inicial e controle da relação TG/HDL ($p < 0,01$), com uma razão de chances (*odds ratio*) de 5,06 (Tabela 5).

Tabela 4 - Perda de peso**Perda de peso nos pacientes com relação TG/HDL final <3,5**

Perda de peso	Pacientes N (%)	Média inicial Peso - Kg	Média final Peso - Kg	% de perda
Mais que 10% do peso inicial	19 (82,6)	116,5	97	16,7
Menos que 10% do peso inicial	4 (17,4)	94,4	87,47	7,4

Perda de peso nos pacientes com relação TG/HDL final $\geq 3,5$

Perda de peso	Pacientes N (%)	Média inicial Peso - Kg	Média final Peso - Kg	% de perda
Mais que 10% do peso inicial	15 (48)	123,9	105,7	14,6
Menos que 10% do peso inicial	16 (52)	111,9	103,5	7,5

Tabela 5 – Relação entre a perda de peso e redução da relação TG/HDL

	Perda de peso		
	Mais que 10% do peso inicial	Menos que 10% do peso inicial	Total
TG/HDL final <3,5 N (média de perda de peso %)	19 (16,7)	4 (7,4)	23
TG/HDL final $\geq$ 3,5 N (média de perda de peso %)	15 (14,6)	16 (7,5)	31

NOTA: A redução da relação TG/HDL para valores abaixo de 3,5 é relacionada à perda de peso maior que 10% do peso inicial. (**p 0,01- OR 5,06**).

Dos 54 pacientes incluídos, 43 completaram o estudo (28 completaram 24 semanas e 15 completaram 20 semanas). Entre os 11 pacientes restantes, sete foram explantados com 16 semanas, dois com 12 semanas e dois permaneceram implantados por apenas quatro semanas. O tempo de implante médio foi de 20,814 semanas ($DP \pm 4,75$). Os explantes precoces ocorreram devido a migração do dispositivo em 5 pacientes, observação de haste de fixação do dispositivo livre em exame endoscópico em 4 pacientes, presença de sangramento sem migração em 1 paciente e por decisão do pesquisador em 1 caso (paciente diagnosticou tumor de ovário durante o estudo). Em 4 pacientes que completaram 20 semanas, durante o explante programado, foi notado que o dispositivo apresentava migração assintomática. Uma paciente que também completou as 20 semanas pediu para ser desligada do estudo após o explante do dispositivo. A evolução dos parâmetros dos pacientes explantados precocemente está demonstrada na tabela 6.

Tabela 6 - Evolução dos parâmetros nos pacientes explantados precocemente

ID	Semana	Causa	HbA1c I	HbA1c F	TG/HDL I	TG/HDL F	Perda (Kg)	Perda (%)
113	16	Migração	7,4	6,5	4	3,2	7	8,4
125	16	Migração	7,8	6	4,1	1,3	18	12
114	16	Haste livre	6,5	6,3	13,4	10	21	10,4
130	16	Haste Livre	7,6	5,4	3,8	2,9	14	11
135	16	Haste livre	9,4	7,2	6,1	4,4	10	9
183	16	Haste livre	8,8	5,9	4,7	2	20	14
153	16	Tumor abdominal	10,6	6,9	7,5	6,2	25	21
118	12	Migração	8,5	7,4	5	6,6	10	9,5
192	12	Migração	9,8	6,5	3,9	3,6	15	13
177	4	Hemorragia	7,7	7	4	1,9	10	10,3
149	4	Migração	7,1	6,4	3,8	4,3	7	7

ID: Número de identificação do protocolo. HbA1c: Hemoglobina glicada. I: inicial. F: final. Perda (Kg): Redução do peso absoluto inicial. Perda (%): Porcentagem de perda do peso absoluto inicial.

5. DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

A prevalência da resistência à insulina é aumentada em pacientes com DMT2, hipertensão e doenças cardiovasculares. Além disto, a resistência à insulina e a hiperinsulinemia compensatória são fatores de risco independentes para as doenças acima e também aumentam significativamente o risco de complicações cardiovasculares (McLaughlin 2003).

Apesar de pacientes obesos tenderem a ser resistentes à insulina, hiperinsulinêmicos, intolerantes à glicose e dislipidêmicos, não são todos que apresentam resistência à insulina (McLaughlin 2003). Em nosso estudo, todos os 77 pacientes eram obesos mórbidos e diabéticos tipo 2. Entre eles, 70% (54) apresentavam uma relação TG/HDL maior ou igual a 3,5, sugerindo uma maior resistência insulínica e um risco cardiovascular aumentado.

Para identificar os pacientes com síndrome metabólica, resistência insulínica e maior risco cardiovascular existem critérios, estabelecidos pelo *Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III), que incluem a presença de três ou mais dos seguintes: obesidade central (circunferência abdominal acima de 102 cm em homens e de 88 cm em mulheres), triglicerídeos aumentados (maior ou igual a 150 mg/dL) ou em uso de hipolipemiante, colesterol-HDL reduzido (menor que 40 mg/dL em homens ou menor que 50 mg/dL em mulheres) ou em uso de hipolipemiante, hipertensão (pressão arterial sistólica maior ou igual a 130 mmHg ou diastólica maior ou igual a 90 mmHg) ou em uso de anti-hipertensivo e glicemia maior ou igual a 100 mg/dL ou em uso de

hipoglicemiantes orais e/ou insulina (Tong 2007). Todos os pacientes incluídos no estudo cumpriam esses critérios.

No entanto, esses critérios não são capazes de quantificar a resistência insulínica. Vários estudos propõem que o uso da relação TG/HDL pode ser uma maneira prática para estimar a resistência à insulina. Esse valor fornece uma estimativa da sensibilidade à insulina e é tão acurada quanto os critérios de síndrome metabólica do ATP III, a concentração da insulina plasmática em jejum e outras estimativas que dosam a glicemia e concentração plasmática de insulina para avaliar a sua ação (McLaughlin 2005, Quizada 2008, Hadaegh 2009, Vasques 2009). Quanto maior o valor da relação, maior a resistência insulínica do paciente (Gasevic 2011, Chiang 2011).

A relação TG/HDL indica também o tamanho relativo das partículas de colesterol-LDL e seu potencial aterogênico resultante. Uma relação TG/HDL baixa indica partículas grandes e com menor potencial aterogênico de colesterol-LDL, enquanto uma relação TG/HDL alta indica uma grande população de partículas pequenas, densas e pró-aterogênicas de colesterol-LDL (Hadaegh 2009). O distúrbio lipídico constituído por aumento dos triglicerídeos plasmáticos e redução do colesterol-HDL, chamado de dislipidemia aterogênica, está diretamente associado com resistência à insulina e também é fator de risco independente para doenças cardiovasculares (McLaughlin 2003, Shishehbor 2004, Tong 2007, Hadaegh 2009). Alguns estudos sugerem que o aumento da relação TG/HDL pode predizer melhor o risco de doenças cardiovasculares do que os fatores de risco convencionais como hipertensão, tabagismo e atividade física (Kannel 2008, Cordero 2009).

Devido à importante associação entre a relação TG/HDL com resistência insulínica e risco cardiovascular, decidimos utilizar essa relação como parâmetro para identificar se existe melhora desses fatores em pacientes implantados com o DEED. McLaughlin, em 2005, demonstrou que o valor de 3,5 é uma boa referência para identificar os pacientes que apresentam resistência à insulina e também um perfil lipídico aterogênico associado a um maior risco cardiovascular. Devido a isso, optamos por utilizar este valor de corte em nosso estudo.

Vários estudos demonstraram que o valor de corte da relação TG/HDL para identificar pacientes resistentes à insulina pode variar de acordo com o peso, sexo, idade e etnia (Karelis 2007, Li 2008, Wakabayashi 2012). Porém, apesar de o valor de corte variar, o aumento da relação TG/HDL está diretamente associado ao aumento da resistência insulínica e do risco cardiovascular em ambos os sexos, todas idades, etnias, e grupos de IMC (Gasevic 2011, Cordero 2009, Chiang 2011). O valor de 3,5 está entre os maiores valores de corte entre todos os estudos e é um valor que associa boa sensibilidade tanto para identificar resistência insulínica quanto a dislipidemia aterogênica (McLaughlin 2005).

Alguns estudos mostram que essa relação pode não ser confiável para avaliar resistência insulínica em mulheres afro-americanas (Sumner 2005, 2010) e sul-asiáticos (Gasevic 2012). Porém, existem estudos demonstrando uma boa associação para estimar a resistência insulínica em mulheres com sobrepeso e obesas (Karelis 2007), pacientes portadores de DMT2 (Tangvarasittichai 2010) e em populações brasileiras (Luz 2008, Vasques 2009).

Todos os pacientes implantados com o dispositivo apresentaram redução estatisticamente significativa dos níveis de HbA1c e a maior parte desses pacientes (70,3%) apresentavam valores menores do que 7%, ao final do estudo, sendo portanto considerados diabéticos controlados. Além disso, os pacientes também apresentaram redução de peso estatisticamente significativa, com perda média geral de 12,6% do peso absoluto inicial.

Quanto à melhora da resistência insulínica e síndrome metabólica, ocorreu redução significativa da relação TG/HDL de 5,75 para 4,36 (p 0,0001). Desses pacientes, 42,6% apresentaram valores da relação TG/HDL menores do que 3,5 ao final do estudo. Entre os pacientes que reduziram a relação TG/HDL, a redução foi de 6,8 no início do estudo para 2,8 (p <0,001). Já entre os pacientes que não obtiveram valores finais da relação menores do que 3,5, a redução do TG/HDL não foi significativa.

Williams, em seu trabalho avaliando o perfil lipídico e a relação TG/HDL em pacientes submetidos à *bypass* gástrico acompanhados durante um ano, observou que essas variáveis continuam caindo em 3, 6 e 12 meses após o procedimento. Em sua série, ele demonstrou uma redução da relação TG/HDL de 3,3 para 2,2 em 6 meses e de 3,1 para 1,7 em 1 ano (Williams 2007). Moura et al acompanhou 22 pacientes implantados com o DEED por um período de um ano, obtendo uma perda média de 39% ($\pm$ 3,9) do excesso de peso e uma redução na HbA1c de -2,1% ($\pm$ 0,3) com 73% dos pacientes com níveis de HbA1c menores que 7 % ao final do estudo. Também foi observado que os pacientes continuam perdendo peso e reduzindo a HbA1c após os primeiros 6 meses de implante (Moura 2012). No presente estudo, os pacientes permaneceram implantados por 6 meses. É muito provável que se

mantivéssemos o DEED implantado por mais tempo, poderia ocorrer um aumento progressivo no número de pacientes com redução da resistência insulínica.

Vários estudos já demonstraram uma melhora significativa do DMT2 em pacientes que foram submetidos a procedimentos de *bypass* gástrico com exclusão duodeno jejunal. A melhora na glicemia pode ser observada já nos primeiros dias após a cirurgia e antes de uma perda de peso significativa (Proczko-Markuszczyńska 2012, Zechner 2013). Essa melhora na resistência à insulina e síndrome metabólica é regulada por um mecanismo complexo e ainda não é completamente compreendido. Ainda existem dúvidas se a melhora glicêmica é um efeito puro da restrição calórica associada à redução do peso ou se o desvio do intestino anterior hormonalmente ativo possui um papel chave nesse mecanismo (Rubino 2006, Lee 2008, Moura 2011).

O DEED mimetiza os princípios da cirurgia bariátrica. Ele causa uma sensação de saciedade precoce associada à lentificação do esvaziamento gástrico e impede o contato dos alimentos com o duodeno e jejuno proximal (Tarnoff 2008). Neste estudo observamos que os pacientes implantados apresentaram uma perda de peso significativa e uma excelente melhora no DMT2. Não houve associação entre controle do DMT2 e redução da relação TG/HDL ($p = 0,35$). Todos os pacientes apresentaram melhora significativa da HbA1c, independente da porcentagem de perda de peso obtida. Porém, observou-se associação de perda de mais de 10% do peso com a melhora da relação TG/HDL ($p = 0,01$), com uma razão de chances (*odds ratio*) de 5,06.

Dos 54 pacientes implantados com o dispositivo, 43 completaram o estudo. Entre os 11 (21%) pacientes restantes, sete foram explantados com

16 semanas, dois com 12 semanas e dois permaneceram implantados por apenas quatro semanas. Os explantes precoces ocorreram devido à migração do dispositivo em 5 pacientes, observação de haste de fixação do dispositivo livre em exame endoscópico em 4 pacientes, presença de sangramento sem migração em 1 paciente e por decisão do pesquisador em 1 caso (paciente diagnosticou neoplasia abdominal durante o estudo). Em 4 pacientes que completaram o estudo, durante o explante programado, foi notado que o dispositivo havia migrado de forma assintomática, totalizando 27,7% (15 casos) de complicações associadas ao dispositivo durante o estudo.

Os resultados deste estudo mostram uma redução estatisticamente significativa na hemoglobina glicada e no peso dos pacientes implantados, além de uma significativa melhora da resistência à insulina e consequente redução do risco cardiovascular em 42,6% dos pacientes, avaliada pela redução da relação TG/HDL.

O DEED vislumbra uma nova possibilidade de terapêutica não operatória, posicionada entre as drogas farmacológicas e as diversas técnicas empregadas nas cirurgias bariátricas. Esse dispositivo pode ser empregado antes da cirurgia bariátrica para ajudar no controle do DMT2, perda de peso, redução de gordura visceral, controle lipídico, redução da resistência à insulina e também do risco cardiovascular. Esses benefícios podem minimizar o risco de complicações clínicas perioperatórias, habituar o paciente a uma alimentação restrita, que vai ser necessária no período pós-operatório e até mesmo ser usada em substituição à cirurgia bariátrica, como uma técnica menos invasiva, em casos selecionados.

O dispositivo vem se firmando como um possível adjuvante no controle da DMT2 e resistência insulínica em pacientes obesos e com sobrepeso. O DEED já está liberado para comercialização e implantes com 1 ano de duração em regiões selecionadas da Europa, Austrália e no Chile (www.gidynamics.com/endobarrier-overview.php) e novos estudos estão em andamento para verificar a eficácia e segurança do dispositivo por um período de implante mais prolongado. Provavelmente, em um futuro próximo, esse dispositivo vai estar disponível para comercialização no Brasil.

6. CONCLUSÃO

6 CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo nos permitem chegar às seguintes conclusões:

- O dispositivo leva a uma redução na relação TG/HDL, inferindo uma redução na resistência insulínica e no risco cardiovascular;
- O DEED leva a uma significativa redução do peso e controle do diabetes em pacientes obesos mórbidos com DMT2 implantados por um período de 6 meses;
- A melhora da HbA1c é independente da redução da relação TG/HDL;
- A redução da relação TG/HDL está fortemente associada a uma perda maior do que 10 % do peso absoluto inicial.

7. ANEXOS

7. ANEXOS

Anexo A - Critérios diagnósticos do diabetes tipo 2

Standards of Medical Care in Diabetes—2012

DIABETES CARE, VOLUME 35, SUPPLEMENT 1, JANUARY 2012

Table 2—Criteria for the diagnosis of diabetes

A1C $\geq 6.5\%$. The test should be performed in a laboratory using a method that is NGSP certified and standardized to the DCCT assay.*

OR

FPG ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L). Fasting is defined as no caloric intake for at least 8 h.*

OR

2-h plasma glucose ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) during an OGTT. The test should be performed as described by the WHO, using a glucose load containing the equivalent of 75 g anhydrous glucose dissolved in water.*

OR

In a patient with classic symptoms of hyperglycemia or hyperglycemic crisis, a random plasma glucose ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L)

*In the absence of unequivocal hyperglycemia, result should be confirmed by repeat testing.

Anexo B - Índice de Massa Corporal

DIRETRIZES BRASILEIRAS DE OBESIDADE

Associação Brasileira para o Estudo da
Obesidade e da Síndrome Metabólica

2009/2010

IMC (ÍNDICE DE MASSA CORPORAL)

Tem-se identificado o ponto de corte para adultos tem sido identificado com base na associação entre IMC e doença crônica ou mortalidade^{11(A)}. A classificação adaptada pela Organização Mundial da Saúde (OMS)^{12(D)}, apresentada na tabela 1, baseia-se em padrões internacionais desenvolvidos para pessoas adultas descendentes de europeus.

Tabela 1 - Classificação de peso pelo IMC^{12(D)}

Classificação	IMC (kg/m ²)	Risco de comorbidades
Baixo peso	< 18,5	Baixo
Peso normal	18,5-24,9	Médio
Sobrepeso	≥ 25	-
Pré-obeso	25,0 a 29,9	Aumentado
Obeso I	30,0 a 34,9	Moderado
Obeso II	35,0 a 39,9	Grave
Obeso III	≥ 40,0	Muito grave

Anexo C - Critérios de controle do diabetes tipo 2.

Standards of Medical Care in Diabetes—2012

DIABETES CARE, VOLUME 35, SUPPLEMENT 1, JANUARY 2012

Table 9—Summary of glycemic recommendations for many nonpregnant adults with diabetes

A1C	<7.0%*
Preprandial capillary plasma glucose	70–130 mg/dL* (3.9–7.2 mmol/L)
Peak postprandial capillary plasma glucose†	<180 mg/dL* (<10.0 mmol/L)
<ul style="list-style-type: none"> • Goals should be individualized based on* <ul style="list-style-type: none"> ○ duration of diabetes ○ age/life expectancy ○ comorbid conditions ○ known CVD or advanced microvascular complications ○ hypoglycemia unawareness ○ individual patient considerations • More- or less-stringent glycemic goals may be appropriate for individual patients • Postprandial glucose may be targeted if A1C goals are not met despite reaching preprandial glucose goals 	

†Postprandial glucose measurements should be made 1–2 h after the beginning of the meal, generally peak levels in patients with diabetes.

Anexo D – Aprovação do projeto secundário pela CAPPesq.

Ao

Departamento de Gastroenterologia

A 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 10.12.10, tomou conhecimento que o Protocolo de Pesquisa nº 0052/07, intitulado: "ESTUDO FASE II, UM CENTRO, PROSPECTIVO, ABERTO DE EFICÁCIA E SEGURANÇA DO DISPOSITIVO G1 SLEEVE PARA PERDA DE PESO PRÉ-CIRURGIA EM PACIENTES COM DIABETES TIPO II", contempla o sub-projeto intitulado "MELHORA NA RESISTÊNCIA INSULÍNICA E REDUÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR EM PACIENTES OBESOS COM DIABETES TIPO 2 IMPLANTADOS COM O DISPOSITIVO ENDOSCÓPICO TEMPORÁRIO DE EXCLUSÃO DUODENOJEJUNAL", que será tese de Doutorado do Dr. IVAN ROBERTO B. ORSO, tendo como orientador o Dr. Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura

CAPPesq, 10 de Dezembro de 2010

Prof. Dr. Eduardo Massad
Presidente da Comissão de
Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa

Anexo E - Aprovação do protocolo e do termo de consentimento livre e esclarecido pela CAPPesq

APROVAÇÃO

A 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 sessão de 22.08.07, **APROVOU** os documentos abaixo mencionados referente ao Protocolo de Pesquisa nº 0052/07, intitulado: "ESTUDO FASE II, UM CENTRO, PROSPECTIVO, ABERTO DE EFICÁCIA E SEGURANÇA DO DISPOSITIVO GI SLEEVE PARA PERDA DE PESO PRÉ-CIRURGIA EM PACIENTES COM DIABETES TIPO II" apresentado pelo Departamento de GASTROENTEROLOGIA,

- Protocolo de Pesquisa 06-6 versão de 13.11.06
- Informações para o paciente e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 24.07.07

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX, 2, letra "c").

Pesquisador(a) Responsável: Dr. Eduardo Guimarães H. de Moura
CAPPesq, 22 de agosto 2007.

PROF. DR. EDUARDO MASSAD
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

Maria Aparecida T. de Carvalho
Secretária da CAPPesq
Diretoria Clínica do HCFMUSP

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, 5º andar - CEP 05403-010 - São Paulo - SP
Fone: 011 - 30496442 Fax: 011 - 3049 6492 e-mail: cap@hcfmusp.br / secretariacappesq@hcfmusp.br

Anexo F - Emendas e modificações no termo de consentimento livre e esclarecido

APROVAÇÃO

A 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 sessão de 16/12/2009, **APROVOU o(s) documento(s)** abaixo mencionado(s) no Protocolo de Pesquisa nº **0052/07**, intitulado: **"ESTUDO FASE II, UM CENTRO, PROSPECTIVO, ABERTO DE EFICÁCIA E SEGURANÇA DO DISPOSITIVO G1 SLEEVE PARA PERDA DE PESO PRÉ-CIRURGIA EM PACIENTES COM DIABETES TIPO II"** apresentado pelo Departamento de **GASTROENTEROLOGIA**.

- **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão de 21/10/09**

Pesquisador (a) Responsável: **Dr. Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura**

CAPPesq, 16 de Dezembro de 2009

Prof. Dr. Eduardo Massad
Presidente da Comissão
de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa

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, 5º andar - CEP 05403 010 - São Paulo - SP Fone: 011 3069 6442 Fax: 011 3069 6492 e-mail: cappesq@hcfm.usp.br / secretariacappesq2@hcfm.usp.br

8. REFERÊNCIAS

8. REFERÊNCIAS

1. Ash S, Reeves MM, Yeo S, et al. Effect of intensive dietetic interventions on weight and glycemic control in overweight men with type II diabetes: a randomized trial. *Int J Obes*. 2003;27: 797–802.)
2. Bergman RN, Ader M. Free fatty acids and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Trends Endocrinol Metab*. 2000;11(9):351-6.
3. Blackburn G. Effect of degree of weight loss on health benefits. *Obes Res* 1995;3 211s-6s.
4. Blumenthal RS. Overview of the adult Treat Panel guidelines. *Advanced Studies in Medicine*. 2002;2(5):148-157.
5. Bogers RP; Bemelmans WJ; Hoogenveen RT; Boshuizen HC; Woodward M; Knekt P; van Dam RM; Hu FB; Visscher TL; Menotti A; Thorpe RJ Jr; Jamrozik K; Calling S; Strand BH; Shipley MJ. Association of overweight with increased risk of coronary heart disease partly independent of blood pressure and cholesterol levels: a meta-analysis of 21 cohort studies including more than 300 000 persons. *Arch Intern Med*. 2007;167(16):1720-8.
6. Bonora E, Formentini G, Calcaterra F, Lombardi S, Marini F, Zenari L, Saggiani F, Poli M, Perbellini S, Raffaelli A, Cacciatori V, Santi L, Targher G, Bonadonna R, Muggeo M. HOMA-estimated insulin resistance is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetics subjects: prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabetes Care*. 2002;25(7):1135-41.
7. Borai A, Livingstone C, Kaddam I, Ferns G. Selection of the appropriate method for the assessment of insulin resistance. *BMC Med Res Methodol*. 2011 Nov 23;11:158.
8. Brethauer SA, Chand B, Schauer PR, Thompson CC. Transoral gastric volume reduction as intervention for weight management: 12-month follow-up of TRIM trial. *Surg Obes Relat Dis*. 2012 May-Jun;8(3):296-303.
9. Carneiro G, Faria AN, Ribeiro Filho FF, Guimarães A, Lerario D, Ferreira SR, et al. Influence of body fat distribution on the prevalence of

arterial hypertension and other cardiovascular risk factors in obese patients. *Rev Assoc Med Bras* 2003; 49:306-11.

10. Cerezo C, & Segura J, Praga M, Ruilope LM. Guidelines Updates in the Treatment of Obesity or Metabolic Syndrome and Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. DOI 10.1007/s11906-013-0337-4 Epub March 2013.
11. Chaim ED, Pareja JC, Callejas Neto F, Cazzo E, Gestic MA, Utrini MP, Machado RR. Tratamento Cirúrgico da Síndrome Metabólica, *in* Cecconello I. Atualização em Cirurgia do Aparelho Digestivo. São Paulo 2012; 7-13.
12. Chiang JK, Lai NS, Chang JK, Koo M. Predicting insulin resistance using the triglyceride to high density lipoprotein cholesterol ratio in Taiwanese adults. *Cardiovasc Diabetol*. 2011;10:93.
13. Cordero A, Andrés E, Ordoñez B, León M, Laclaustra M, Grima A, Luengo E, Moreno J, Bes M, Pascual I, Civeira F, Pocoví M, Alegria E, Casasnovas JA. Usefulness of triglycerides to high density lipoprotein cholesterol ratio for predicting the first coronary event in men. *Am J Cardiol*. 2009;104:1393-1397.
14. Cummings DE, Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake. *J Clin Invest*. 2007;117(1):13-23.
15. De Moura EGHM, Martins BC, Lopes GS, Orso IRB, Oliveira SL, Mancini MC, Galvão Neto MP, Santo MA, Sakai P, Cecconello I. Six Months Results of the Duodenal-Jejunal Bypass Liner for the Treatment of Obesity and Type 2 Diabetes *J Gastroint Dig Syst*. 2011;2
16. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*. 1979 Sep;237(3):E214-23.
17. Dobiasova M, Frohlich J. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB-lipoprotein-depleted plasma (FER-(HDL)). *Clin Biochem* 2001;34:583-8.
18. Dumonceau JM. Evidence-based Review of the Bioenterics Intra-gastric Balloon for Weight Loss. *Obes Surg*. 2008;18:1611–1617
19. Escalona A, Yanez R, Pimentel F, Galvao M, Ramos AC, Turiel D, Boza C, Awruch D, Gersin K, Ibanez L. Initial human experience with restrictive duodenal-jejunal bypass liner for treatment of morbid obesity. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2010;6: 126-31.

-
20. Flum DR, Dellinger EP. Impact of gastric bypass operation on survival: a population-based analysis. *J Am Coll Surg* 2004; 199:543–551.
 21. Fogel R, De Fogel J, Bonilla Y, De La Fuente R. Clinical experience of transoral suturing for an endoluminal vertical gastropasty: 1-year follow-up in 64 patients. *Gastrointest Endosc*. 2008 Jul;68(1):51-8.
 22. Forlano R, Ippolito AM, Iacobellis A, et al. Effect of the BioEnterics intragastric balloon on weight, insulin resistance, and liver steatosis in obese patients. *Gastrointest Endosc* 2010; 71:927–933.
 23. Foschi D, Lazzaroni M, Sangaletti O, Corsi F, Trabucchi E, Bianchi Porro G. Effects of intramural administration of Botulinum Toxin A on gastric emptying and eating capacity in obese patients. *Dig Liver Dis*. 2008 Aug;40(8):667-72.
 24. Frohlich J, Dobiasova M. Fractional esterification rate of cholesterol and ratio of triglycerides to HDL-cholesterol are powerful predictors of positive findings on coronary angiography. *Clin Chem* 2003;49:1873-80.
 25. Gasevic D, Frohlich J, Mancini GBJ, Lear SA. The association between triglyceride to high density lipoprotein cholesterol ratio and insulin resistance in a multiethnic primary prevention cohort. *Metabolism Clinical and Experimental*. 2012;61:583-589.
 26. Gaziano JM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, Breslow JL, Buring JE. Fasting triglycerides, high density lipoprotein and risk of myocardial infarction. *Circulation* 1997;96:2520-5.
 27. Gersin KS, Keller JE, Stefanidis D, et al. Duodenal–jejunal bypass sleeve: a totally endoscopic device for the treatment of morbid obesity. *Surg Innov*. 2007;14(4):275–8.
 28. Gersin KS, Rothstein RL, Rosenthal RJ, Stefanidis D, Deal SE, Kuwada TS, Laycock W, Adrales G, Vassiliou M, Szomstein S, Heller S, Joyce AM, Heiss F, Nepomnayshy D. Open-label, sham-controlled trial of an endoscopic duodenojejunal bypass liner for preoperative weight loss in bariatric surgery candidates. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2010;71(6).
 29. Hadaegh F, Dhalili D, Ghasemi A, Tohidi M, Sheikholeslami F, Azizi F. Triglyceride/HDL cholesterol ratio is an independent predictor for coronary heart disease in a population of Iranian men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009;19(6):401-408.
 30. Herve J, Wahlen CH, Schaeken A, et al. What becomes of patients one year after the intragastric balloon has been removed? *Obes Surg*. 2005;15:864–70.

-
31. Imaz I, Martínez-Cervell C, García-Alvarez EE, et al. Safety and effectiveness of the intragastric balloon for obesity. A meta-analysis. *Obes Surg* 2008;7:841–846.
 32. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Relation of high TG-Low HDL cholesterol and LDL cholesterol to the incidence of ischemic heart disease. An 8 year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997; 1114-1120.
 33. Kannel WB, Vasan RS, Keyes MJ, Sullivan LM, Robins SJ. Usefulness of the Triglyceride High Density Lipoprotein versus the Cholesterol High Density Lipoprotein ratio for predicting insulin resistance and cardiometabolic risk (from the Framingham offspring cohort). *Am J Cardiol.* 2008 Feb 15;101(4):497-501.
 34. Karelis D, Pasternyk SM, Messier L, St-Pierre D, Lavoie JM, Garrel D, Rabasa-Lhoret R. Relationship between insulin sensitivity and the triglyceride HDL C ratio in overweight and obese postmenopausal women: a MONET study. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2007; 32: 1089-1096
 35. Kelly DE, Wing R, Buonocore C, et al. Relative effect of soft calorie restriction and weight loss in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77:1287–93.
 36. Klein S. Outcome success in obesity. *Obes Res.* 2001;9: 354S-8.
 37. Koutsovasilis A, Protopsaltis J, Triposkiadis F, Kokkoris S, Milionis HJ, Zairis MN, Skoularigis J, Koukoulis G, Korantzopoulos P, Melidonis A, Foussas SG. Comparative performance of three metabolic syndrome definitions in the prediction of acute coronary syndrome. *Intern Med.* 2009;48(4):179-87.
 38. Kumar N, Thompson, CC. Endoscopic solutions for weight loss. *Current Opinion in Gastroenterology* 2011, 27:407–411
 39. Lee WJ, Lee YC, Ser KH, Chen JC, Chen SC. Improvement of Insulin Resistance After Obesity Surgery: A Comparison of Gastric Banding and Bypass Procedures *Obes Surg* 2008; 18:1119–1125.
 40. Leiva A. What are the benefits of moderate weight loss? *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1998;106:10-3.
 41. Li C, Ford ES, Meng YX, Mokdad AH, Reaven GM. Does the association of the triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio with fasting serum insulin differ by race/ethnicity? *Cardiovasc Diabetol.* 2008;7:4.
 42. Liao Y, Kwon S, Shaughnessy S, Wallace P, Hutto A, Jenkins AJ, Klein RL, Garvey WT. Diabetes Care. Critical evaluation of adult

treatment panel III criteria in identifying insulin resistance with dyslipidemia. 2004;27(4):978-83.

43. Luz PL, Favarato D, Faria-Neto JR, Lemos P, Chagas ACP. High ratio of triglycerides to HDL cholesterol ratio predicts extensive coronary disease. *Clinics*. 2008;63:427-32.

44. Maruyama C, Imamura K, Teramoto T. Assessment of LDL particle size by triglyceride/HDL cholesterol ratio in non diabetic, healthy subjects without prominent hyperlipidemia. *J Atheroscler Thromb* 2003;10:186-91.

45. Mason EE. The mechanism of surgical treatment of type 2 diabetes. *Obes Surg*. 2005;15:459–461.

46. Mathus-Vliegen EM, Tytgat GN. Intra-gastric balloon for treatment-resistant obesity: safety, tolerance, and efficacy of 1-year balloon treatment followed by a 1-year balloon-free follow-up. *Gastrointest Endosc*. 2005;61:19–27.

47. McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K, Chu J, Lamendola C, Reaven G. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. *Ann Intern Med*. 2003;139:802-809.

48. McLaughlin T, Reaven G, Abbasi F, Lamendola C, Saad M, Waters D, Simon J, Krauss RM. Is there a simple way to identify insulin resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease? *Am J Cardiol*. 2005;96(3):399-404.

49. Moura EGH, Orso IRB, Martins BC, Lopes GS, Oliveira SL, Galvão-Neto MP, Mancini MC, Santo MA, Sakai P, Ramos AC, Garrido-Junior AB, Halpern A, Cecconello I. Improvement of Insulin Resistance and Reduction of Cardiovascular Risk Among Obese Patients with Type 2 Diabetes with the Duodenojejunal Bypass Liner. *Obes Surg*. 2011; 21:941–947

50. Moura,EGH, Martins BC, Lopes GS, Orso IR, Oliveira SL, Galvão Neto MP, et al. Metabolic Improvements in Obese Type 2 Diabetes Subjects Implanted for 1 Year with an Endoscopically Deployed Duodenal–Jejunal Bypass Liner. *Diabetes Technol Ther* 2012;14(2). DOI: 10.1089/dia.2011.0152

51. Nolan JJ, Færch K. Estimating insulin sensitivity and beta cell function: perspectives from the modern pandemics of obesity and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2012 Nov;55(11):2863-7.

52. Okita K, Iwahashi H, Kozawa J, Okauchi Y, Funahashi T, Imagawa A, Shimomura I. Homeostasis model assessment of insulin resistance for evaluating insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes on insulin therapy. *Endocr J*. 2012 Nov 10.

-
53. Patriti A, Facchiano E, Sanna A, et al. The enteroinsular axis and the recovery from type 2 diabetes after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2004; 14:840–848.
54. Pories WJ, Albrecht RJ. Etiology of type II diabetes mellitus: role of the foregut. *World J Surg*. 2001;25:527–531.
55. Proczko-Markuszczyńska M, Stefaniak T, Kaska L, Kobiela J, Sledziński Z. Impact of Roux-en-Y gastric bypass on regulation of diabetes type 2 in morbidly obese patients. *Surg Endosc*. 2012 Aug;26(8):2202-7.
56. Quizada Z, Paoli M, Zerpa Y, Camacho N, Cichetti R, Villarroel V, et al. The triglyceride/HDLcholesterol ratio as a marker of cardiovascular risk in obese children; association with traditional and emergent risk factors. *Pediatr Diabetes*. 2008 Oct;9(5):464-71.
57. Ranganath LR, Beety JM, Morgan LM, Wright JW, Howland R, Marks V. Attenuated GLP-1 secretion in obesity: cause or consequence? *Gut*. 1996;3(6):916-919.
58. Rodriguez L, Reyes E, Fagalde P, Oltra MS, Saba J, Aylwin CG, Prieto C, Ramos A, Galvao M, Gersin KS, Sorli C. Pilot clinical study of an endoscopic, removable duodenal-jejunal bypass liner for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2009 Nov;11(11):725-32.
59. Rodriguez-Grunert L, Galvao Neto MP, Alamo M, Ramos AC, Baez PB, Tarnoff M. First human experience with endoscopically delivered and retrieved duodenal-jejunal bypass sleeve. *Surg Obes Relat Dis*. 2008 Jan-Feb;4(1):55-9.
60. Rubino F, Forgione A, Cummings DE, Vix M, Gnani D, Mingrone G et al, The Mechanism of Diabetes Control After Gastrointestinal Bypass Surgery Reveals a Role of the Proximal Small Intestine in the Pathophysiology of Type 2. *Ann Surg* 2006;244: 741–749
61. Rubino F, Gagner M, Gentileschi P, et al. The early effect of the Roux-en-Y gastric bypass on hormones involved in body weight regulation and glucose metabolism. *Ann Surg*. 2004;240:236 –242.
62. Rucker D, Padwal R, Li SK, et al. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: update and meta-analysis. *Br Med J* 2007;335: 1194-9.
63. Santo MA, Riccioppo D, Marson AG, Kawamoto F, Pajeccki D, Milléo FQ, Cecconello I. Principais vias de ação dos entero-hormônios na cirurgia bariátrica e metabólica, *in* Atualização em Cirurgia do Aparelho Digestivo. São Paulo 2012; 25-38.

-
64. Schauer P, Chand B, Brethauer S. New applications for endoscopy: the emerging field of endoluminal and transgastric bariatric surgery. *Surg Endosc*. 2007;21:347–56.
65. Schouten R, Rijs CS, Bouvy ND, Hameeteman W, Koek GH, Janssen IM, Greve JW. A multicenter, randomized efficacy study of the EndoBarrier Gastrointestinal Liner for presurgical weight loss prior to bariatric surgery. *Ann Surg*. 2010 Feb;251(2):236-43.
66. Shishehbor MH, Hoogwef BJ, Lauer MS. Association of triglyceride to HDL cholesterol ratio with heart rate recovery. *Diabetes Care*. 2004; 27(4):936-41.
67. Shrestha R, Jha SC, Khanal M, Gyawali P, Yadav BK, Jha B. Association of cardiovascular risk factors in hypertensive subjects with metabolic syndrome defined by three different definitions. *J Nepal Med Assoc*. 2011;51(184):157-63.
68. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35(1):s11-s63.
69. Sumner AE, Finley KB, Genovese DJ, Criqui MH, Boston RC. Fasting triglyceride and the triglyceride-HDL cholesterol ratio are not markers of insulin resistance in african americans. *Arch Intern Med*. 2005;167:1395-1400.
70. Sumner AE, Harman JL, Buxbaum SG, Miller BV, Tambay AV, Wyatt SB, Taylor HA, Rotimi CN, Sarpong DF. The triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio fails to predict insulin resistance in African American women: an analysis of Jackson Heart Study. *Metab Syndr Relat Disord*. 2010;8:511-514.
71. Tangvarasittichai S, Poonsub P, Tangvarasittichai O. Association of serum lipoprotein ratios with insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Indian J Med Res*. 2010;131:641-8.
72. Tarnoff M, Shikora S, Lembo A, Gersin K. Chronic in-vivo experience with an endoscopically delivered and retrieved duodenal-jejunal bypass sleeve in a porcine model. *Surg Endosc*. 2008 Apr;22(4):1023-8

-
73. Tarnoff M, Rodriguez L, Escalona A, Ramos A, Neto M, Alamo M, Reyes E, Pimentel F, Ibanez L. Open label, prospective, randomized controlled trial of an endoscopic duodenal-jejunal bypass sleeve versus low calorie diet for pre-operative weight loss in bariatric surgery. *Surg Endosc.* 2009 Mar;23(3):650-6.
74. Tarnoff M, Shikora S, Lembo A. Acute technical feasibility of an endoscopic duodenal-jejunal bypass sleeve in a porcine model: a potentially novel treatment for obesity and type 2 diabetes. *Surg Endosc.* 2008 Mar;22(3):772-6
75. The IDF Consensus. International Diabetes Federation - www.idf.org.
76. Tong J, Prigeon RL, Davis HW et al. Ghrelin suppresses glucose-stimulated insulin secretion and deteriorates glucose tolerance in healthy humans. *Diabetes.* 2010;59:2145-51.
77. Tong PC, Kong AP, So WY, Yang X, Ho CS, Ma RC, et al. The usefulness of the international diabetes federation and the national cholesterol education program's Adult Treatment Panel III definitions of the Metabolic Syndrome in predicting coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30(5):1206-1211.
78. Topazian M, Camilleri M, De La Mora-Levy J, Enders FB, Foxx-Orenstein AE, Levy MJ, Nehra V, Talley NJ. Endoscopic ultrasound-guided gastric botulinum toxin injections in obese subjects: a pilot study. *Obes Surg.* 2008 Apr;18(4):401-7.
79. Vasques ACJ, Rosado LEFPM, Rosado GP, Ribeiro RCL, Franceschini SCC, Priore SE, Geloneze B, Oliveira DR. Indicadores do perfil lipídico plasmático relacionados à resistência á insulina. *Rev Assoc Med Bras* 2009;55(3):342-6.
80. VIGITEL 2011. Ministério da Saúde. Governo Federal. www.portalsaulde.saude.gov.br.
81. Wakabayashi I. Influence of age and gender on triglycerides to HDL cholesterol ratio and its association with adiposity index. *Arch of Gerontology and Geriatrics.* 2012;55:729-734.
82. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care.* 2004;27(6):1487-95.

83. Williams DB, Hagedorn JC, Lawson EH, Galanko JA, Safadi BY, Curet MJ, Morton JM. Gastric bypass reduces biochemical cardiac risk factors. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2007;3:8-13.

84. Zechner JF, Mirshahi UL, Satapati S, Berglund ED, Rossi J, Scott MM, Still CD, Gerhard GS, Burgess SC, Mirshahi T, Aguirre V. Weight-Independent Effects of Roux-en-Y Gastric Bypass on Glucose Homeostasis via Melanocortin-4 Receptors in Mice and Humans. *Gastroenterology*. 2013 Mar;144(3):580-590.e7.

APÊNDICES

	101	102	103	111	112	113	114	115	117	118	121	122	123	125	128	130	131	132	134	135	139	143	149	150	151	152	153
Baseline	107.3	118	108	124.3	112.5	83.1	201.6	147	116.9	104.4	113.6	132.3	104.5	145.4	89.2	117.8	106	94.6	87.2	110	133.4	155	94	91.5	117.3	103	114.5
Implant	105.2	116.8	ND	124.2	107	89.7	207	147.8	116.9	103.8	112.9	130	100.1	150.6	88.9	117.3	103.6	93	87.2	110.7	133.4	118.6	94.5	95.5	117.3	103.8	110
Week 1	100.6	109.8	103	114.1	99.7	81.9	194.9	139.9	106.2	100.4	103.9	122.1	96.4	141.7	84.3	113.2	99.1	88.4	81.5	99.8	126.1	113.8	90.2	88	111	98.5	103.4
Week 2	100.5	110	102.3	110.1	97.4	81	192.5	138.8	103.9	97.6	105.7	120	95.9	139.1	82.6	111.2	97.4	88.2	79.7	100.8	128.3	112.4	88.9	87.6	108	99	102.9
Week 3	100.5	110.2	101.6	110.9	102.3	80.2	190.3	136.2	102.4	97.4	102.9	118.2	95.2	136.4	81.1	110.3	96.9	89.2	78.2	100.6	131.1	112.8	88.7	84.5	109.3	100.1	103.9
Week 4	101.6	110.6		110.8	98.8	79.9	189.5	139.8	105.3	97	103.8	117.5	94.3	136.4	80.4	109.3	96.6	89.2	76.7	99.9	127.1	113.3	87	85	111.5	100.1	102.6
Week 8	99.7	111.9	98	104.4	95.3	78.2	183	129.1	103.5	95.9	101.7	113.2	93.8	134.2	78.8	107.6	94.1	89.1	76.6	101.2	126	108.1		107	98.8	98.7	
Week 12	98.5	111.8	97.4	101.8	93.1	77.2	179	127.1	98.6	94.6	101.5	114.7	91.9	131.2	75.2	106.8	94.1	88.6	76.6	100.9	123.5	106.7		108.2	95.1	93.4	
Week 16	95.5	109.5	95.2	98.3	89.8	75.8	180	125.6	95.7	104.4			89.6	127.1	72.7	104.3	94.1	88	76.3	99.8	106		82.4	103.4		89	
Week 20	92.8	111.9	94.3	94	90.5			124.8	93.4	101.8	117.7	90.7		71.2		92.7	89.5	76.4		121.9	104.8		84	102.9	94.9		
Week 24		111.4	95.3	91.4				124.9	91.5	104.5				67.5		90.5	88.9			120.3	104.5			82.1	103.7	97.9	

[illegible]

	101	102	103	111	112	113	114	115	117	118	121	122	123	125	128	130	131	132	134	135	139	143	149	150	151	152	153
Baseline	119	254	67	91	117	186	130	101	152	154	146	107	134	194	90	168	187	145	98	181	250	141	94	155	141	297	376
Week 1	111	189	ND	147	88	132	137	92	154	181	122	120	111	98	93	217	267	101	119	120	198	121	107	172	125	206	311
Week 2	129	171	105	140	102	125	120	89	154	158	113	118	105	93	90	195	240	121	103	106	136	108	102	154	122	249	246
Week 3	101	140	100	137	67	83	112	90	132	147	142	125	97	98	118	124	202	110	96	101	186	118	90	190	117	256	182
Week 4	120	156		93	143	108	98	79	140	154	107	131	105	94	111	126	224	115	103	123	143	134	115	125	104	179	170
Week 8	114	101	104	93	95	81	126	98	109	123	121	128	107	106	99	121	233	105	106	192	244	106		129	104	211	169
Week 12	106	114	112	91	85	117	118	96	114	154	114	116	101	103	118	102	204	109	95	109	147	113		203	98	229	231
Week 16	112	120	95	68	81	109	114	97	94		117	106	77	95	118	102	188	127		157		119		196	102		307
Week 20	102	82	107	120	79			86	116		138	104	93		101	118	163	129	115		172	121			88	273	
Week 24		108	107	103				105	56			107		107		297	115			291	60		142	93	253		

[illegible]

HbA1c

	101	102	103	111	112	113	114	115	117	118	121	122	123	125	128	130	131	132	134	135	139	143	149	150	151	152	153
Baseline	7.7	10.2	6.5	6.4	8.5	7.4	6.5	7	7.9	8.5	7.7	6.5	10.6	7.8	6	7.6	10.2	7	6.8	9.4	10	7.7	7.1	7.8	7.1	11.5	10.6
Week 1	7.6	10.6	6.4	6.7	7.4	7.6	7.2	7.1	7.3	8.7	7.6	6.4	9	7.5	6.1	7.3	9.6	7.5	6.8	8.2	9.5	6.9	6.9	7	7.1	10.7	11.6
Week 2	7.5	10.5	6.5	6.6	7.3	7.4	7.2	6.8	7.2	8.8	7.7	6.5	9	7.5	6	11.1	9.9	7.7	6.9	8.2	9.8	6.9	6.7	7	6.6	10	11.5
Week 3	7.5	10.1	6.4	6.8	7	7.3	7.5	6.6	7.4	8.7	7.7	6.1	8.3	7.1	6.1	6.6	9.3	7.4	6.8	7.8	9.1	6.7	6.4	7.1	6.9	10.1	10.8
Week 4	7.4	9.8		6.9	6.9	7.5	7.3	6.6	7.5	8.5	7.7	6.6	8.3	6.8	6.2	6.1	9.6	7.7	7.1	7.9	8.9	6.9	6.4	7.5	6.9	9.7	9.3
Week 8	6.9	8.4	6.4	6.7	6.2	7.3	6.8	6.4	6.3	8.3	7.1	6.6	7.3	6.6	6	5.9	9.5	6.6	7	7.4	8.5	6.5		6	6.5	8.2	7.4
Week 12	6.8	7.1	6.2	6.3	6.3	6.6	6.5	6.2	5.5	7.4	6.7	6.2	6.8	6.3	5.8	5.6	9.4	6.6	6.9	7	8.2	6.3		6.6	6.1	8	7.2
Week 16	6.6	6.5	6.1	5.8	6	6.5	6.3	6	5.2						5.8	5.4	9.3	6.7		7.2					6.4		6.9
Week 20	6.5	6.1	6	6.2	5.9			5.8	5.2						5.6		9.5	6.6	6.4		8.1	6.7			6	9.1	
Week 24		6.4	5.9	ND				5.5	4.8			6.2			5.6		9.5	6.4		8.1	6.6				6.8	6.1	9.6
	154	158	159	161	162	163	164	165	170	172	173	174	175	176	177	181	183	184	190	192	194	198	200	201	202	203	219
Baseline	7.4	8.4	9.6	9.5	11.1	7.2	11.5	11.6	7.6	9.2	8.6	7.6	6.7	8	7.7	6.7	8.8	7.1	7.1	9.8	9.4	8.4	8.1	7.6	11.6	10.8	11.5
Week 1	7.2	7.7	8.3	9.3	9.8	6.9	10.6	10.5	6.7	8.3	7.7	6.6	6.1	7.8	7.5	6.4	7.3	6.9	6.8	9.1	8	7.3	7.5	7.6	10.8	9.7	11.3
Week 2	6.9	7.6	8.5	8.9	ND	6.8	10.4	10.2	6.6	7.7	7.4	6.5	5.9	7.6	7.4	ND	7	6.7	6.7	8.7		7.2	7.5	7.7	10.3	9.4	10
Week 3	7	7.5	8.7	8.8	9.6	6.9	10.4	9.8	6.7	7.7	7.7	6.7	6.1	7.9	7.4	6.5	6.6	6.4	6.6	8.2	7.3	7.1	7.3	7.9	9.8	9.3	10
Week 4	7.1	7.5	8.8	8.4	9.7	6.7	10.4	9.7	6.8	7	7.5	6.6	5.9	7.3	7	6.6	6.4	6.5	6.4	8.1	7	6.9	7.4	8.2	9.7	9.2	10
Week 8	6.9	7	8.8	6.6		6.4	10	8.7	6.8	7.1	7.3	6.7	5.5	7		6.2	4.8	6	6	6.9	6.2	6.3	7.2	9.2		7.1	9.5
Week 12	6.6	6.4	9	6.5			9.9	7.9	6.6	7.3	6.8	6.5	5.3	6.6		6.4	5.4	6.5	6.6	6.5	6.1	5.8	6.9	8.4	6.9	7.1	7.2
Week 16	6.6	6.2	8.5	6.9	9	5.7		7.8	6.4	6.4	6.9		5.6		6.2	5.9	6.4	6.7		6.2	6	6.8	7.9	6.7	7.6	10.5	
Week 20	6.4	6.1	7.8	7.2	8.5	5.6	10	7.4	6.3	5.9	7.1	6.1	5.7	6.1		6		6.6	6.8		6.2	6.4	6.9	7.5	7	7.8	
Week 24	6.5	6.1	7.5			5.8	9.8	7.3	5.9	6.4	7.3	6.2	5.8	6.8													

	101	102	103	111	112	113	114	115	117	118	121	122	123	125	128	130	131	132	134	135	139	143	149	150	151	152	153
Baseline	51	51	36	36	30	46	21	44	41	48	52	44	44	49	34	54	39	50	41	38	44	51	49	55	29	42	39
Week 1	51	41	34	29	38	34	30	28	36	40	43	37	39	39	34	36	39	40	37	39	36	40	48	47	30	29	34
Week 2	ND	43	41	33	38	31	30	29	46	45	41	46	42	43	34	37	38	43	40	34	39	43	48	51	30	35	48
Week 3	50	45	34	35	39	37	29	42	44	44	49	50	48	45	45	41	39	36	37	42	33	52	49	38	31	39	38
Week 4	59	43		37	45	43	31	38	47	48	45	44	43	40	42	41	40	46	38	39	37	47	46	43	32	41	38
Week 8	57	45	33	41	41	32	27	30	45	50	66	45	46	41	43	55	36	73	34	39	31	49		38	32	40	35
Week 12	54	44	39	33	39	38	27	39	42	36	59	42	42	43	42	40	41	60	41	38	40	50		44	38	40	40
Week 16	51	48	42	40	46	40	30	34	43		47	42	48	94	55	46	39	59		40		50		42	39		36
Week 20	57	53	36	36	47			38	44		50	43	42		56		42	62	41		41	47			40	46	
Week 24		51	40	40				38	47		49			48		51	72				45	50		48	41	43	

	154	158	159	161	162	163	164	165	170	172	173	174	175	176	177	181	183	184	190	192	194	198	200	201	202	203	219
Baseline	38	38	41	44	45	51	37	40	43	29	38	53	44	52	37	51	32	41	52	35	34	38	44	33	36	34	48
Week 1	44	40	37	33	38	37	44	27	38	30	35	47	46	42	46	42	29	40	45	45	32	32	44	31	34	35	37
Week 2	38	33	44	39	48	29	46	29	43	35	31	49	50	47	51	40	35	38	46	43		34	39	32	34	29	ND
Week 3	37	32	42	35	42	35	36	35	50	29	31	45	51	49	46	47	29	35	48	33	42	30	45	33	37	29	41
Week 4	44	39	42	42	40	33	37	36	47	35	38	50	48	45	49	45	33	40	44	35	33	40	31	32	39	32	51
Week 8	32	44	47	38		39	36	24	47	28	34	37	40	42		51	37	37	45	34	39	39	38	35		42	52
Week 12	35	54	51	38			39	29	50	31	39	47	49	44		54	39	36	37	38	34	43	40	35	41	46	55
Week 16	34	45	46	38	39	52		35	47	29	43		45			45		34	46		31	42	36	33	43	40	50
Week 20	39	50	46	40	42	39	36	35	43	26	36	81	52	43		51		36	36		34	55	40	34	47	41	
Week 24	37	49	47			42	47	30	48	26	36	61	46	44													

HDL

Triglicerídeos

	101	102	103	111	112	113	114	115	117	118	121	122	123	125	128	130	131	132	134	135	139	143	149	150	151	152	153
Baseline	189	347	166	369	1403	185	283	295	191	241	214	295	290	202	172	314	222	260	167	234	540	409	190	214	280	318	293
Week 1	92	222	146	197	233	85	232	141	138	200	180	253	174	128	188	310	179	255	101	162	382	207	273	160	198	206	368
Week 2	ND	209	132	231	244	130	197	126	162	176	231	204	173	116	172	243	195	208	86	169	332	195	241	136	133	161	311
Week 3	132	215	175	352	337	119	314	174	180	148	307	197	150	122	218	180	150	219	97	129	353	354	208	161	208	161	298
Week 4	155	57		235	284	129	326	160	248	241	212	261	144	134	184	211	158	163	110	155	322	385	198	179	195	158	243
Week 8	126	129	140	217	249	83	277	187	180	213	106	228	254	123	193	160	195	111	169	202	329	150		170	181	141	218
Week 12	139	235	161	266	197	156	335	271	173	240	265	274	207	120	181	251	124	92	165	169	315	220		169	158	160	265
Week 16	134	249	98	194	164	129	301	232	205		268	204	124	126	139	136	132	198		176		217		198	222		225
Week 20	125	189	1,5	273	150			247	195		362	185	165		118		94	203	156		359	243			170	148	
Week 24		288	104	212				278	164			179			152		116	224			347	172		101	116	130	
	154	158	159	161	162	163	164	165	170	172	173	174	175	176	177	181	183	184	190	192	194	198	200	201	202	203	219
Baseline	185	154	147	195	195	185	477	230	278	122	217	203	299	258	150	182	153	192	201	139	212	175	168	242	169	219	186
Week 1	157	124	127	188	158	202	237	147	253	185	153	180	260	144	118	157	227	221	139	90		334	193	221	181	217	169
Week 2	158	113	183	140	248	167	307	164	264	178	153	162	210	183	141	182	192	171	129	80	280	254	234	246	133	193	ND
Week 3	196	144	176	158	225	172	313	120	411	198	158	180	239	187	105	201	155	210	147	144	221	231	133	233	167	144	265
Week 4	199	140	196	144	175	156	356	114	347	169	124	147	269	140	96	187	122	208	106	161	144	170	216	289	126	140	245
Week 8	284	133	170	184		180	271	225	274	176	143	199	221	148		137	115	241	82	209	164	147	205	228		146	205
Week 12	376	152	138	152			214	148	249	179	173	147	140	171		135	130	276	113	137	208	157	195	237	253	148	165
Week 16	293	109	200	134	120	133		154	255	112	120		283			129	81	266	79		217	132	150	200	185	160	165
Week 20	251	104	158	152	186	168	175	117	237	137	141	195	148	162		168		274	118		189	158	222	322	270	128	
Week 24	280	113	168			145	174	166	277	142	130	223	207	176													

Evolução da relação TG/HDL nos pacientes em uso de hipolipemiantes

TG/HDL em uso de hipolipemiantes					
ID	TG/HDL I	TG/HDL F	% perda de peso	Tempo de Implante	Hipolipemiante
103	4,6	2,6	12	24	S40
128	5	3,1	24	24	S40
132	5,2	3,1	5	24	S20
143	8	3,4	11	24	S40
172	4,2	5,4	16	24	S40
176	4,9	4	8	24	S20
192	3,9	3,6	14	12	A20
202	4,7	5,7	15	20	S20
203	6,4	3,1	20	20	S10

ID: Número de identificação no protocolo. I: inicial. F: final. S: Sinvastatina. A: Atorvastatina.

Artigo publicado

*Improvement of Insulin Resistance and
Reduction of Cardiovascular Risk Among
Obese Patients with Type 2 Diabetes with
the Duodenojejunal Bypass Liner*

*Eduardo Guimarães Hourneaux de
Moura, Ivan Roberto Bonotto Orso, Bruno
da Costa Martins, Guilherme Sauniti
Lopes, Suzana Lopes de Oliveira, et al.*

Obesity Surgery
The Journal of Metabolic
Surgery and Allied Care

ISSN 0960-8923
Volume 21
Number 7

OBES SURG (2011)
21:941-947
DOI 10.1007/
s11695-011-0387-0

Improvement of Insulin Resistance and Reduction of Cardiovascular Risk Among Obese Patients with Type 2 Diabetes with the Duodenojejunal Bypass Liner

Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura · Ivan Roberto Bonotto Orso ·
Bruno da Costa Martins · Guilherme Sauniti Lopes · Suzana Lopes de Oliveira ·
Manoel dos Passos Galvão-Neto · Marcio Correa Mancini · Marco Aurélio Santo ·
Paulo Sakai · Almino Cardoso Ramos · Arthur Belarmino Garrido-Júnior ·
Alfredo Halpern · Ivan Cecconello

© Springer Science+Business Media, LLC 2011

Abstract

Background This study aims to evaluate the effectiveness of the duodenojejunal bypass liner (DJBL) in the improvement of insulin resistance and reduction of cardiovascular risk among morbidly obese patients with type 2 diabetes mellitus, using the triglyceride/high-density lipoprotein (HDL) cholesterol ratio, percentage of weight loss, and glycemic control.

Methods We used the TG/HDL ratio with a cutoff value of 3.5 to identify patients with insulin resistance. The value of the initial ratio was compared with the ratio obtained

6 months after implantation to evaluate whether an improvement in insulin resistance occurred. We also evaluated the improvement of glycated hemoglobin levels and the weight loss resulted from the use of the device and correlated that with the improvement of the TG/HDL ratio. **Results** All patients implanted with the device presented a statistically significant reduction of the HbA1c levels, with most patients (70.3%) obtaining diabetes control with HbA1c levels lower than 7% at the end of the study. All patients also presented a significant weight reduction, with an average loss of 12.6% of their initial weight. We observed an important improvement in insulin resistance and metabolic syndrome, with a significant reduction of the TG/HDL ratio from 5.75 to 4.36 ($p < 0.001$) and 42.6% of the patients presenting a TG/HDL ratio lower than 3.5 at the end of the study.

Conclusions The DJBL, when used for a period of 6 months, is effective in the control of diabetes, weight loss, improvement of insulin resistance, and decrease of cardiovascular risk among morbidly obese patients with type 2 diabetes mellitus.

Keywords Obesity · Diabetes mellitus · Type 2 · Endoscopy · Metabolic syndrome · TG/HDL ratio · Medical device

E. G. H. de Moura (✉) · I. R. B. Orso · B. Martins · G. S. Lopes ·
S. L. de Oliveira · P. Sakai
Gastrointestinal Endoscopy Unit, Hospital das Clínicas,
University of São Paulo School of Medicine,
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255—Cerqueira César,
05403-000, São Paulo, Brazil
e-mail: eduardoghdmoura@gmail.com

E. G. H. Moura
e-mail: eghm@uol.com.br

M. d. Galvão-Neto · A. C. Ramos
Gastro Obeso Center,
São Paulo, Brazil

M. C. Mancini · A. Halpern
Endocrinology and Metabolic Department, Hospital das Clínicas,
University of São Paulo School of Medicine,
São Paulo, Brazil

M. A. Santo · A. B. Garrido-Júnior · I. Cecconello
Division of Digestive Surgery, Gastroenterology Department,
Hospital das Clínicas,
University of São Paulo School of Medicine,
São Paulo, Brazil

Introduction

For a long time, obesity has been known as a risk factor for cardiovascular disease, which is one of the main causes of death in developed countries. A 5-kg/m² increase in body

mass index (BMI) increases the risk of cardiac complications by 29% [1]. This risk is due to the coexistence of other factors associated with obesity, such as hypertension, dyslipidemia, and abnormalities in glycemic metabolism.

Resistances to insulin and lipid abnormalities are commonly found among obese patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and are strongly related to an increase of cardiovascular risk. Resistance to insulin and consequent compensatory hyperinsulinemia significantly increase the risk of death due to cardiovascular diseases [2–4].

To identify patients with resistance to insulin and metabolic syndrome, the triglyceride/high-density lipoprotein (HDL) cholesterol ratio (TG/HDL) has proved to be an excellent practical indicator. This ratio estimates the resistance to insulin and is as accurate in terms of the clinical criteria for metabolic syndrome as specified by the Adult Treatment Panel III [5], the measure of the fasting concentration of plasma insulin, or other estimates that measure glycemia and the plasma concentration of insulin in order to identify individuals with insulin resistance [4, 6, 7]. In addition, the TG/HDL ratio has proved to be an independent factor that was correlated with the risk of cardiovascular events [4].

Previously published studies with obese and diabetic patients that used the duodenojejunal bypass liner (DJBL) demonstrated a significant weight loss. In addition, an improvement in the control of T2DM was observed, which was statistically greater than that of the group treated with a low-calorie diet [8–15]. However, there is no study that evaluates the effectiveness of this method over the control of hyperlipidemia, in the improvement of insulin resistance, metabolic resistance, and in the potential benefit in the reduction of cardiovascular risk.

Materials and Methods

Description of the Device

The DJBL is a sterilized, single-use endoscopic device, which is minimally invasive and employed under radio-scopic control. It is composed of a nitinol anchoring with tiny lateral barbs for fixation and an impermeable plastic conduit made of a fluorine polymer 62 cm in length, which impedes contact of the chyme with bile–pancreatic secretions prior to the proximal segments of the jejunum (Fig. 1). The use of this device was approved by the Brazilian National Committee to be used in our institution, within research protocols, but it is still not marketed in the USA.

Endoscopic implantation is performed under general anesthesia. The device is introduced over a guidewire that has been previously positioned in the duodenal bulb with endoscopic assistance. The plastic conduit is stretched to

Fig. 1 Impermeable plastic conduit and anchor system

overlay the duodenum and the proximal region of the jejunum. After the correct positioning of the plastic conduit, the anchoring system is freed, setting the device in the duodenal bulb. The infusion of a contrast agent is performed to verify the correct positioning of the prosthesis and the absence of obstructions within the plastic conduit (Fig. 2).

Patients

The inclusion criteria of the study were ages between 18 and 65 years, $\text{BMI} \geq 35 \text{ kg/m}^2$, T2DM with or without other comorbidities, and a TG/HDL ratio greater than or equal to 3.5, indicating insulin resistance. All included patients matched the criteria for bariatric surgery. They were on the waiting list for the elective performance of that surgical procedure and signed a free and informed consent form.

The exclusion criteria were a TG/HDL ratio lower than 3.5, congenital anatomic abnormalities or previous gastrointestinal operations, a history of inflammatory bowel disease, collagen disorders, coronary disease or disabling

Fig. 2 Implanted DJBL

lung disease, coagulopathy, pregnancy, or the intention to become pregnant in the next 12 months.

Methods

The patients underwent anamnesis, physical exam, laboratory examinations after 12 h of fasting, electrocardiogram, radiography of the thorax, abdominal ultrasound, and digestive endoscopy to adequately stratify the risk of the procedure and to identify the possibly interfering factors and contraindications.

After implanting the device, patients were monitored for a period of 6 months (20–24 weeks). They were put on a liquid diet in the initial days, with progressive evolution in the consistency of the diet until they reached a regular diet without restrictions in the third week. During the study, hypolipidemic medications were not introduced, and changes were not made in the dosage of any medications that the patients already used. Nine patients were using medications, with eight using Simvastatin (four patients with 40 mg, three patients with 20 mg, and one patient with 10 mg) and one using 20 mg of Atorvastatin. Due to the anchoring system be released in the duodenum, we decided to keep patients with proton pump inhibitor to reduce gastric acidity and prevent the formation of ulcers at the anchors sites of implantation. All of the patients used 40 mg of Omeprazole twice a day throughout the entire study period. During the period in which the patients were implanted with the device, we observe only minor ulcer formation in few patients.

Monitoring visits, made weekly during the first 4 weeks and monthly after the fourth week, were performed in order to analyze weight loss, glycemic control, and the reduction of hyperlipidemia and to conduct a general evaluation of the patient. In all of the consults, the patients were weighed and underwent laboratory examinations after fasting, including measures of glycemia, glycosylated hemoglobin (HbA1c), total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, HDL cholesterol, and triglycerides.

To identify the patients with insulin resistance, the TG/HDL ratio was calculated at the time of the implant. The patients who presented a ratio greater than or equal to 3.5 were considered to have insulin resistance and greater cardiovascular risk and were included in the study. These patients were monitored in order to evaluate whether or not an improvement occurred in this ratio during the period in which they had the implanted device.

We compared the TG/HDL ratio at the time of the implant with the ratio obtained after 6 months to evaluate whether there was an improvement in insulin resistance. We divided the patients into two groups: those who demonstrated a ratio below 3.5 in the end of the study, considered as control of the insulin resistance, and those that did not

demonstrate values lower than 3.5. In the two groups, we evaluated whether control of T2DM and weight loss occurred during this period, and we correlated the influence of the control of diabetes and weight loss with the improvement of TG/HDL. We considered a significant weight loss to be a reduction of at least 10% of initial body weight and control of T2DM as an HbA1c level lower than 7%. The patients who presented a reduction of HbA1c levels greater than 1.5% yet did not obtain values lower than 7% were considered to have partial control over DM2.

Statistical Analyses

A McNemar's test and a Fisher's exact test were used for analysis of the qualitative data. A Shapiro–Wilk test was used to evaluate the normality of the quantitative data. In the cases where normality was not rejected, a paired Student's *t* test was used; otherwise a paired Wilcoxon test was used.

The McNemar, Student *t*, and Wilcoxon tests were used for analysis of the comparisons performed between the time of the implant and of the removal of the device, while the Fisher's exact test was used to evaluate association. A significance level of 0.05 ($\alpha=5\%$) was adopted. Descriptive levels (*p*) lower than this value was considered to be significant.

Results

Eighty-one patients were selected for implantation of the device. Of these, 78 successfully received the implant and three were not given the implant due to anatomic factors (short bulb). There was predominance of the female gender (84.4%) and of Caucasians (70.5%). The average age was 50.8 years, and the average body mass index (BMI) was 43.8 kg/m². With respect to comorbidities, 86.1% presented hypertension and 36.7% hyperlipidemia, in association with obesity and DM2.

Among the 78 patients, one was excluded from the analysis for not having performed the laboratory measures. Of the 77 remaining patients, we calculated the initial TG/

Table 1 Improvement on TG/HDL ratio

	Patients <i>N</i>	Initial average TG/ HDL ratio	Final average TG/ HDL ratio	<i>p</i>
Controlled TG/HDL at the end	23	5.15	2.85	<0.001
Not controlled TG/HDL at the end	31	6.2	5.47	0.1641
Total	54	5.75	4.36	<0.001

Table 2 Diabetes improvement

Diabetes	Patients <i>N</i>	Initial HbA1c average	Final HbA1c average	<i>p</i>
Diabetes improvement on TG/HDL controlled patients				
Already controlled and improved	3	6.4	5.38	0.023
Not controlled who controlled	15	7.8	6.1	<0.001
Not controlled with partial control	5	10.34	8.88	0.03
HbA1c worsening	0	—	—	.
Diabetes improvement on TG/HDL not controlled patients				
Already controlled and improved	5	6.6	6.2	0.037
Not controlled who controlled	15	8.5	6.4	0.001
Not controlled with partial control	11	9.9	7.7	0.003
HbA1c worsening	0	—	—	.

Diabetes evolution on TG/HDL controlled and not controlled patients. Glycemic improvement was statistically significant in all groups of patients

HDL ratio (at the time of the implant), identifying 54 patients (70%) with a ratio greater than or equal to 3.5, indicating the presence of insulin resistance and metabolic syndrome. These patients were included in the study.

The overall initial average of the TG/HDL ratio was 5.75 and presented a significant reduction down to 4.36 at the end of the 6 months ($p<0.001$), indicating an improvement of insulin resistance (Table 1). Of these patients, 23 (42.6%) presented control of the TG/HDL ratio with values lower than 3.5 at the end of the study. This group presented a significant improvement in the ratio, which decreased from 5.15 to 2.85 ($p<0.001$).

Thirty-one patients did not show a controlled TG/HDL ratio but rather a discrete improvement, with an initial average of 6.2 and a final of 5.47, with no statistical difference ($p=0.1641$). In order to identify the differences between the group that presented an improvement in the ratio and the group that did not, we evaluated the control of T2DM (HbA1c improvement) and the success of weight loss (reduction >10% of initial weight).

In the evaluation of T2DM control (Table 2), we observed that all patients presented a significant improvement in the levels of HbA1c ($p<0.001$). In the group that controlled the TG/HDL ratio, three patients already had diabetes controlled at the beginning of the study, with an initial average of HbA1c of 6.4% and a final of 5.83%

($p=0.023$). Fifteen patients did not have diabetes under control, presenting an initial average of 7.8%, and then developing control of T2DM, with a final average of 6.1% ($p<0.001$). Five patients did not have diabetes under control and obtained partial control after the intervention. These patients presented higher initial levels of HbA1c than those of the group that controlled diabetes, with an initial average of 10.34%, and presented a significant reduction of the final average of 8.88% ($p=0.03$).

In the group that did not control the TG/HDL ratio, five patients already had T2DM under control, with an initial average of 6.6%mg/dl and a final average of 6.2% ($p=0.037$). Fifteen patients did not have diabetes under control and were able to bring it under control with initial and final averages of 8.5% and 6.4%, respectively ($p=0.001$). Eleven patients did not have diabetes under control and obtained partial control. These patients also presented a higher level of HbA1c than that of the patients who had controlled T2DM, with an initial average of 9.9%, reaching a significant reduction at the end of the study with an average of 7.7% ($p=0.003$), which is very close to the level required for T2DM control.

An association was not observed between the control of T2DM and an improvement in the TG/HDL ratio (Table 3). In relation to weight loss (Table 4), the patients lost on average 12.6% of their initial weight. Among the 23

Table 3 Relation between TG/HDL ratio control and HbA1c control

	Diabetes improvement–HbA1c			
	Already controlled and improved	Not controlled who controlled	Not controlled with partial control	HbA1c worsening
TG/HDL controlled ($n=23$)	3	15	5	0
TG/HDL not controlled ($n=31$)	5	15	11	0

Relationship between improvement of diabetes and TG/HDL control. Patients improved diabetes regardless of having controlled the TG/HDL ratio ($p=0.35$)

Table 4 Weight loss

Weight loss	Patients <i>N</i> (%)	Initial average weight (kg)	Final average weight (kg)	Percentage of loss
Weight loss on TG/HDL controlled patients				
Over than 10% of initial weight	19 (82.6)	116.5	97	16.7
Less than 10% of initial weight	4 (17.4)	94.4	87.47	7.4
Weight loss on TG/HDL not controlled patients				
Over than 10% of initial weight	15 (48)	123.9	105.7	14.6
Less than 10% of initial weight	16 (52)	111.9	103.5	7.5

patients who controlled their TG/HDL ratio, 19 (82.6%) lost more than 10% of their initial weight. The average initial weight of these patients was 116.5 kg and the average final weight was 97 kg, constituting an average loss of 16.7% of initial weight. Four patients did not lose more than 10% of their weight. The average initial weight of these patients was 94.4 kg, and the average final weight was 87.47 kg, marking an average loss of 7.4%.

In the group that did not control the TG/HDL ratio, 15 lost more than 10% of their initial weight (48%), with an average initial weight of 123.9 kg and an average final weight of 105.7 kg (loss of 14.6% in initial weight). Sixteen patients did not lose more than 10% of their weight, presenting an average initial weight of 111.9 kg and an average final weight of 103.5 kg, with an average loss of 7.5% in initial weight.

Comparing the patients who lost weight with the patients who controlled their TG/HDL ratio, an association can be observed between a weight loss greater than 10% of initial weight and control of the TG/HDL ratio ($p < 0.01$), with an odds ratio of 5.06 (Table 5). Of the 54 patients included, 38 completed the study (26 completed 24 weeks, 12 completed 20 weeks). Among the 16 patients left, 12 had the device removed at 16 weeks, 2 at 12 weeks, and 2 had the implant for just 4 weeks. The early implant removals occurred due to migration of the device in nine patients, the observation of a free device anchor during endoscopic exam in four patients, the presence of bleeding without migration in one

patient, subject request in one case, and due to the decision of the researcher in one case.

Discussion

The prevalence of insulin resistance is increased among patients with T2DM, hypertension, and cardiovascular diseases. In addition, resistance to insulin and compensatory hyperinsulinemia are independent risk factors for the aforementioned diseases and also significantly increase the risk of cardiovascular complications [2].

Even though obese patients tend to be resistant to insulin, hyperinsulinemic, intolerant of glucose, and dyslipidemic, not all present resistance to insulin [2]. In our study, of the 77 morbidly obese and type 2 diabetic patients who received the implant, 70% (54) presented insulin resistance and metabolic syndrome.

To identify the patients with metabolic syndrome, insulin resistance, and greater cardiovascular resistance, there are criteria, established by the Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III), that include the presence of three or more of the following: central obesity (abdominal circumference above 102 cm in men and 88 cm in women), increased triglycerides (greater than or equal to 150 mg/dl) or use of a lipid-lowering agent, reduced HDL cholesterol (lower than 40 mg/dl among men and lower than 50 mg/dl among women) or use of a lipid-lowering agent, hypertension (systolic arterial pressure greater than or equal to 130 mmHg or diastolic pressure greater than or equal to 90 mmHg) or use of an antihypertensive agent, and glucose levels greater than or equal to 100 mg/dl or use of an oral hypoglycemic agent and/or insulin [5].

Despite this, recent studies propose that the use of the TG/HDL ratio may be a more practical way to estimate insulin resistance. It is believed that the greater the ratio, the greater the insulin resistance of the patient. This ratio provides an estimate of the sensitivity to insulin and is as accurate as the criteria for the metabolic syndrome defined by the ATP III, the concentration of plasma insulin when fasting, or other estimates that measure the amount of glucose and the plasma concentration of insulin in order to evaluate its action [4, 6, 7, 16].

Table 5 Relationship between TG/HDL ratio control and weight loss

	Weight loss		
	Over than 10% of initial weight	Less than 10% of initial weight	Total
TG/HDL controlled	19	4	23
TG/HDL not controlled	15	16	31
Total	34	20	54

Relationship between weight loss and TG/HDL control. Control of TG/HDL ratio is related to weight loss greater than 10% of initial weight ($p = 0.01$; OR = 5.06)

The TG/HDL ratio indicates the relative size of the LDL cholesterol particles and their resulting atherogenic potential. A low TG/HDL ratio indicates large particles and a lower atherogenic potential of LDL cholesterol, while a high TG/HDL ratio indicates a large population of small, dense, and pro-atherogenic particles of LDL cholesterol [6]. The lipid disorder consisting of the increase of plasma triglycerides and the reduction of HDL cholesterol, known as atherogenic dyslipidemia, is directly associated with insulin resistance and is also an independent risk factor for cardiovascular diseases [2–4, 6]. Some studies suggest that the increase of the TG/HDL ratio may better predict the risk of cardiovascular diseases than do conventional risk factors such as hypertension, tobacco use, and physical activity [17].

Due to the association between the TG/HDL ratio and both insulin resistance and cardiovascular risk, we decided to use this ratio as the parameter to identify whether an improvement took place in the metabolic syndrome of the patients implanted with the DJBL. McLaughlin et al., in 2005, demonstrated that a value of 3.5 is a good reference for the identification the patients who present insulin resistance, metabolic syndrome, and greater cardiovascular risk [4]. For this reason, we opted to use this cutoff value in our study.

All patients implanted with the device presented a statistically significant reduction of the levels of HbA1c, and the majority of these patients (70.3%) presented values lower than 7% at the end of the study and were therefore considered to be controlled diabetics. In addition, all patients presented a statistically significant reduction of initial weight, with an average general loss of 12.6% of initial weight.

Regarding the improvement of insulin resistance and metabolic syndrome, there was a significant reduction of the TG/HDL ratio from 5.75 to 4.36 ($p=0.0001$). Of these patients, 42.6% controlled their insulin resistance, presenting a TG/HDL ratio value lower than 3.5 at the end of the study. Among the patients who controlled the TG/HDL ratio, the reduction of the ratio went from 6.8 at the beginning of the study to 2.8 at the end ($p<0.001$). Williams et al. [18] evaluated the lipid profile and the TG/HDL ratio among patients subjected to gastric bypass over 1 year and observed that these variables continued decreasing at 3, 6, and 12 months after the procedure. In his series, he demonstrated a reduction of the TG/HDL ratio from 3.3 to 2.2 in 6 months and from 3.1 to 1.7 in 1 year. Our patients kept the implant for 6 months. It is possible that if we had kept the DJBL for longer, there would have been a progressive increase in the number of patients who managed to control insulin resistance and metabolic syndrome.

There was no association between the control of T2DM and the reduction of the TG/HDL ratio ($p=0.35$), yet an association was observed between a loss of more than 10% in weight with the control of this ratio ($p=0.01$), with an odds ratio of 5.06. These results suggest a statistically

significant reduction in glycated hemoglobin and in weight of all the patients with the implant, in addition to an important improvement in the resistance to insulin and the consequent reduction of cardiovascular risk.

The DJBL offers a new non-surgical therapeutic possibility, positioned between pharmacological drugs and the various techniques employed in bariatric surgery. This technology platform may be employed prior to bariatric surgery to help control T2DM, in order to promote weight loss and a reduction of visceral fat, lipid control, a reduction of insulin resistance, and of cardiovascular risk, minimizing the risk of perioperative clinical complications, accustoming the patient to a restricted diet that will be necessary in the post-operative period and can even be used as a substitution for bariatric surgery as a less invasive technique in selected cases.

Conflict of Interest Galvão-Neto M.P. and Ramos A.C. are independent consultants of GI dynamics (device designer company). The other authors declare that they have no conflict of interest.

References

1. Bogers RP, Bemelmans WJ, Hoogenveen RT, et al. Association of overweight with increased risk of coronary heart disease partly independent of blood pressure and cholesterol levels: a meta-analysis of 21 cohort studies including more than 300 000 persons. *Arch Intern Med*. 2007;167(16):1720–8.
2. McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K, et al. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. *Ann Intern Med*. 2003;139:802–9.
3. Shishehbor MH, Hoogwef BJ, Lauer MS. Association of triglyceride to HDL cholesterol ratio with heart rate recovery. *Diabetes Care*. 2004;27(4):936–41.
4. McLaughlin T, Reaven G, Abbasi F, et al. Is there a simple way to identify insulin resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease? *Am J Cardiol*. 2005;96(3):399–404.
5. Tong PC, Kong AP, So WY, et al. The usefulness of the international diabetes federation and the national cholesterol education program's Adult Treatment Panel III definitions of the metabolic syndrome in predicting coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(5):1206–11.
6. Hadaegh F, Dhalili D, Ghasemi A, et al. Triglyceride/HDL cholesterol ratio is an independent predictor for coronary heart disease in a population of Iranian men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009;19(6):401–8.
7. Vasques ACJ, Rosado LEFPM, Rosado GP, et al. Indicadores do perfil lipídico plasmático relacionados à resistência à insulina. *Rev Assoc Méd Bras*. 2009;55(3):342–6.
8. Gersin KS, Keller JE, Stefanidis D, et al. Duodenal–jejunal bypass sleeve: a totally endoscopic device for the treatment of morbid obesity. *Surg Innov*. 2007;14(4):275–8.
9. Schauer P, Chand B, Brethauer S. New applications for endoscopy: the emerging field of endoluminal and transgastric bariatric surgery. *Surg Endosc*. 2007;21:347–56.
10. Tarnoff M, Shikora S, Lembo A, et al. Chronic in-vivo experience with an endoscopically delivered and retrieved duodenal–jejunal bypass sleeve in a porcine model. *Surg Endosc*. 2008;22(4):1023–8.

11. Tarnoff M, Shikora S, Lembo A. Acute technical feasibility of an endoscopic duodenal–jejunal bypass sleeve in a porcine model: a potentially novel treatment for obesity and type 2 diabetes. *Surg Endosc.* 2008;22(3):772–6.
12. Tarnoff M, Rodriguez L, Escalona A, et al. Open label, prospective, randomized controlled trial of an endoscopic duodenal–jejunal bypass sleeve versus low calorie diet for pre-operative weight loss in bariatric surgery. *Surg Endosc.* 2009;23(3):650–6.
13. Rodriguez-Grunert L, Galvao Neto MP, Alamo M, et al. First human experience with endoscopically delivered and retrieved duodenal–jejunal bypass sleeve. *Surg Obes Relat Dis.* 2008;4(1):55–9.
14. Rodriguez L, Reyes E, Fagalde P, et al. Pilot clinical study of an endoscopic, removable duodenal–jejunal bypass liner for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2009;11(11):725–32.
15. Schouten R, Rijs CS, Bouvy ND, et al. A multicenter, randomized efficacy study of the EndoBarrier Gastrointestinal Liner for presurgical weight loss prior to bariatric surgery. *Ann Surg.* 2010;251(2):236–43.
16. Quizada Z, Paoli M, Zerpa Y, et al. The triglyceride/HDL cholesterol ratio as a marker of cardiovascular risk in obese children; association with traditional and emergent risk factors. *Pediatr Diabetes.* 2008;9(5):464–71.
17. Kannel WB, Vasan RS, Keyes MJ, et al. Usefulness of the triglyceride high density lipoprotein versus the cholesterol high density lipoprotein ratio for predicting insulin resistance and cardiometabolic risk (from the Framingham Offspring Cohort). *Am J Cardiol.* 2008;101(4):497–501.
18. Williams DB, Hagedorn JC, Lawson EH, et al. Gastric bypass reduces biochemical cardiac risk factors. *Surg Obes Relat Dis.* 2007;3:8–13.