

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO – CLÍNICA CIRÚRGICA

**EFEITO DO *BYPASS* GASTROINTESTINAL EM Y DE ROUX NO
CONTROLE METABÓLICO DE PACIENTES DIABÉTICOS
TIPO 2, CANDIDATOS AO TRANSPLANTE DE PÂNCREAS APÓS RIM**

SALVADOR GULLO NETO

Tese apresentada como parte dos requisitos para
a obtenção do Título de Doutor em Medicina.

Área de concentração: Clínica Cirúrgica

Orientador: Prof. Dr. Cláudio Corá Mottin

Co-orientador: Prof. Dr. David Saitovitch

Porto Alegre

2013

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)

G973e Gullo Neto, Salvador

Efeito do *bypass* gastrointestinal em y de Roux no controle metabólico de pacientes diabéticos tipo 2, candidatos ao transplante de pâncreas apos rim / Salvador Gullo Neto. Porto Alegre: PUCRS, 2013.

74f.: il.; tab.; graf. Inclui artigo submetido ao periódico *American Journal of Transplantation*.

Orientador: Prof. Dr. Cláudio Corá Mottin.

Co-orientador: Prof. Dr. David Saitovitch.

Tese (Doutorado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde. Área de concentração: Clínica Cirúrgica.

1. CIRURGIA METABÓLICA. 2. DIABETES. 3. TRANSPLANTE DE PÂNCREAS. 4. CIRURGIA BARIÁTRICA. 5. TRANSPLANTE DE RIM. 6. ESTUDO EXPERIMENTAL, NÃO CONTROLADO. I. Mottin, Cláudio Corá. II. Saitovitch, David. III. Título.

CDD 616.362

CDU 616.36 (043.3)

NLM WI 700

Isabel Merlo Crespo
Bibliotecária CRB 10/1201

AGRADECIMENTOS

Ao meu Orientador, Professor Doutor Cláudio Corá Mottin, pelo estímulo e oportunidade.

A Sra. Mariel Wahrhart, por acreditar no projeto e auxiliar na sua viabilização.

Ao Doutor Alexandre Vontobel Padoin, pela ajuda e disponibilidade.

Ao Doutor Rodrigo Wendling, pela parceria e suporte anestesiológico.

Aos Doutores Moacir Alexandre Traesel e Leonardo Kroth, pelo encaminhamento dos pacientes e incansável suporte clínico.

A Doutora Andresa Colombo Balestro, pelo coleguismo e suporte endocrinológico.

A Nutricionista Carolina Miranda, pela sua amizade e dedicação na orientação aos pacientes.

Aos acadêmicos Rodrigo Siqueira, Sabrina Lima e Bruno Chao Lisot, pela disponibilidade constante e aguçado espírito científico.

Aos meus 2 irmãos mais velhos, os Doutores David Saitovitch e José Eduardo Queiroz de Carvalho, pelo exemplo profissional e pelo afeto a mim dedicado.

A minha esposa Patrícia e meus filhos Guilherme e Felipe, os meus tesouros.

A minha mãe Maria Angélica e meus irmãos Ricardo e Juliana por estarem sempre por perto, a qualquer hora.

Finalmente, à memória de meu pai Ricardo, que deve estar muito orgulhoso.

SUMÁRIO

RESUMO	x
ABSTRACT	xii
1 INTRODUÇÃO	12
2 REFERENCIAL TEÓRICO	15
2.1 Transplante para tratamento do DM2	15
2.2 Cirurgia Bariátrica para tratamento do DM2	17
2.3 Incretinas	19
2.4 Cirurgia Metabólica	21
2.5 Transplante e Cirurgia Bariátrica/Metabólica para tratar o DM2	22
3 OBJETIVO	24
4 PACIENTES E MÉTODOS	25
4.1 Delineamento	25
4.2 Pacientes	25
4.3 Descrição do Procedimento	25
4.4 Análise estatística	Erro! Indicador não definido.
4.5 Financiamento	28
4.6 Aspectos Éticos	29
5 RESULTADOS	31
6 DISCUSSAO	38
7 CONCLUSAO	42
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43
ANEXOS	49

LISTA DE ABREVIATURAS

BGAV- banda gástrica ajustável laparoscópica

BGYR – *bypass* gastrointestinal em Y de Roux

BMI – *body mass index*

COM – Centro de Obesidade e Síndrome Metabólica

Col – colesterol total

Creat – creatinina

DBP – derivação bÍleo-pancreática

DDI – dose diária de insulina

DM – Diabetes Mellitus

DM1 – Diabetes Mellitus tipo 1

DM2 – Diabetes Mellitus tipo 2

ECG – eletrocardiograma

GLP-1 – *Glucagon like peptide*

Glu – glicemia de jejum

GIP – *Glucose insulintropic polipeptide*

HbA1c – hemoglobina glicosilada

IMC – índice de massa corporal

IRCT – insuficiência renal crônica terminal

kg/m² – kilogramas por metro quadrado

mg/dL – miligramas por decilitro

ng/ml – nanogramas por mililitro

NPH – *Neutral Protamine de Hagedon*

PYY - *Peptide YY*

PUCRS – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

T2DM – *type 2 Diabetes Mellitus*

TG – triglicerídeos

Tx – transplante

TxPPR – transplante de pâncreas após rim

TxR – transplante renal

TxSPR – transplante simultâneo de pâncreas e rim

UI – unidade internacional

UNOS – *United Network for Organ Sharing*

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Dados demograficos	31
Tabela 2. Médias estimadas das variáveis X período pós-operatório, obtidas aplicando modelo linear misto.....	37

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Bypass gastrointestinal em Y de Roux.....	27
Figura 2. Dose diária de insulina (UI de insulina NPH) x período pós-operatório x paciente.....	32
Figura 3. glicemia de jejum (mg/dL) x período pós-operatório x paciente.....	32
Figura 4. HbA1c (%) x período pós-operatório x paciente.....	33
Figura 5. IMC (kg/m ²) x período pós-operatório x paciente.....	33
Figura 6. Colesterol Total (mg/dL) x período pós-operatório x paciente.....	34
Figura 7. Triglicerídeos (mg/dL) x período pós-operatório x paciente.....	35
Figura 8. Creatinina sérica (mg/dL) x período pós-operatório x paciente.....	36

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Termo de Consentimento Informado e Esclarecido.....	49
Anexo 2. Carta de aprovação do Protocolo de Pesquisa pela Comissão Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde da PUCRS.....	51
Anexo 3. Carta de aprovação do Protocolo de Pesquisa pelo Comitê de Ética e Pesquisa da PUCRS.....	52
Anexo 4. Carta de formalização de apoio financeiro para a realização da pesquisa.....	53
Anexo 5. Tabela de dados	54
Anexo 6. Submissão do artigo para periódico internacional.....	55
Anexo 7. Artigo submetido para publicação.....	56

RESUMO

A cirurgia metabólica para tratamento do Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) em pacientes sem obesidade mórbida (IMC <35 kg/m²) vem sendo amplamente estudada. Levando em conta que aproximadamente 12% dos transplantes de pâncreas são realizados em pacientes com DM2, pensamos em avaliar o impacto da cirurgia metabólica no manejo de obesos, diabéticos tipo 2, em lista de espera para transplante de pâncreas. Realizamos o bypass gastrointestinal em Y de Roux em 5 pacientes diabéticos tipo 2, insulino-dependentes, candidatos ao transplante de pâncreas após rim, com IMC <35 kg/m². Três pacientes tornaram-se insulino independentes ao final do primeiro ano, enquanto os outros dois reduziram sua necessidade insulínica em torno de 70%. Além disto, todos os pacientes obtiveram melhora no controle dos lipídios. Concluímos que a cirurgia é efetiva no controle da glicemia e no metabolismo dos lipídeos em pacientes obesos, transplantados renais, com DM2. Nesta população de pacientes, o transplante de pâncreas, com suas co-morbidades associadas, pode ser evitado.

ABSTRACT

Metabolic Surgery for the treatment of type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) in patients not morbidly obese (BMI <35 kg/m²) has been widely studied. Taking into account that approximately 12% of pancreas transplants are performed in T2DM patients, we thought to evaluate the impact of the metabolic surgery in the management of obese T2DM on the waiting lists for pancreas transplant. We performed a Roux-en-Y gastrointestinal bypass in 5 insulin-dependent T2DM patients, candidates for pancreas after kidney transplant, with BMI <35 kg/m². Three patients became insulin independent by the end of the first year while the other two have reduced insulin requirements by 70%. Furthermore, all patients achieved improved control on lipids levels. We conclude the surgery is effective in controlling blood glucose and lipids metabolism in obese T2DM kidney transplant recipients. In this population, a pancreas transplant, along with its associated morbidity, may be avoided.

1 INTRODUÇÃO

Nas duas últimas décadas novas terapias foram desenvolvidas para o tratamento de pacientes com Diabetes tipo 2 (DM2), incluindo alguns procedimentos cirúrgicos.

Dentre as opções de transplante, o transplante simultâneo de pâncreas-rim (TxSPR) e o transplante de pâncreas após um transplante renal bem sucedido (TxPPR), comprovaram-se efetivos no tratamento dos pacientes com DM2, insulino-dependentes, com insuficiência renal crônica terminal.^{1,2,3,4} Segundo dados da *United Network for Organ Sharing* (UNOS), aproximadamente 12 % dos transplantes de pâncreas realizados nos Estados Unidos na primeira década dos anos 2000 foram em pacientes com DM2 e com resultados semelhantes aos realizados em pacientes com Diabetes tipo 1 (DM1), que é a indicação clássica para este transplante.¹

Mais recentemente, vários grupos^{5,6,7} publicaram dados impactantes sobre o efeito da cirurgia bariátrica no controle da glicemia. O tratamento cirúrgico da obesidade mórbida por diferentes técnicas trouxe consigo a melhora parcial ou a resolução por completo do DM2, assim como uma melhora no perfil lipídico dos pacientes operados. Por estes motivos, estes procedimentos passaram a ser conhecidos por “cirurgia metabólica”.^{5,6,7} Estes trabalhos abriram uma nova possibilidade de tratamento para a resolução do DM2 fazendo com que a comunidade transplantadora passasse a reavaliar o papel do transplante de pâncreas, em especial nos pacientes com índice de massa corporal (IMC) abaixo de 35 Kg/m².⁸

O transplante de pâncreas associado ao rim (TxSPR), ou após um transplante renal bem sucedido (TxPPR) esta vastamente documentado na literatura e é hoje o tratamento de

escolha para os pacientes portadores insuficiência renal crônica terminal e DM2, insulino-dependentes.^{1,2,3,4} No entanto, a realização destes transplantes dependem de um fator externo que é a oferta de órgãos para a sua realização. O conjunto de órgãos rim e pâncreas, somente pode ser obtido através de doador falecido, uma vez que o TxSPR raramente é realizado a partir de um doador vivo.⁹ É de domínio público a escassez de órgãos para transplantes e as listas de espera para qualquer forma de transplante crescem mais do que a capacidade do sistema em transplantar. Sendo assim, mesmo que este paciente consiga escapar da lista de espera por um transplante por receber um enxerto renal de doador vivo para tratar a insuficiência renal crônica, permanecerá insulino-dependente, ou seja, sem tratar a patologia de base. Além disto, o transplante de pâncreas carrega consigo uma morbidade não desprezível, duas a três vezes superior a do transplante renal isolado.^{10,11} Isto se deve a características específicas do pâncreas: órgão sem cápsula, pedículo vascular complexo, alta resposta inflamatória à manipulação e necessidade de doses maiores de imunossupressores para prevenção de rejeição.

Se optarmos por oferecer aos pacientes o transplante renal (TxR) em associação com alguma técnica de cirurgia metabólica, também dependemos da viabilidade dos enxertos renais. O diferencial é que os enxertos renais podem ser obtidos de doador vivo e o tratamento da doença de base, o DM2, não dependeria de fatores externos. O fato de viabilizar o tratamento integral destes pacientes, sem a necessidade de esperar por dois enxertos, facilitaria a logística do tratamento, além de promover uma diminuição nas listas de espera por transplantes de pâncreas, o que representaria um benefício real a todo o sistema de transplantes.⁸ Além desta vantagem, tanto o TxR isolado, quanto as técnicas de cirurgia metabólica possuem menor morbimortalidade relacionada ao procedimento quando comparados ao transplante de pâncreas.¹⁻⁶ A questão que se impõe é se as cirurgias ditas

metabólicas podem ser empregadas em larga escala para tratamento do DM2, sem restrições.

Quais são os limites para a sua indicação?

Desta forma, elaboramos este estudo para avaliar o efeito de um procedimento metabólico, o *bypass* gastro-intestinal em Y de Roux, sobre o controle glicêmico e lipídico dos pacientes que em algum momento já receberam o transplante renal, mas permanecem diabéticos tipo 2, insulino-dependentes e candidatos a um transplante pancreático. O racional deste estudo está em oferecer para este grupo de pacientes com DM2 uma forma de tratamento com menor dependência aos fatores externos (doador de órgãos); de logística facilitada por só depender de equipe habilitada a realizar o procedimento eletivamente e menor morbi-mortalidade, quando comparado ao transplante pancreático.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Transplante para tratamento do DM2

Durante as últimas décadas o transplante de órgãos desenvolveu-se de tal forma que hoje ocupa lugar bem definido no tratamento das disfunções orgânicas terminais.¹²

O transplante renal (TxR) em pacientes diabéticos teve seu desenvolvimento um pouco mais tardio, mas atualmente é aceito como a melhor opção terapêutica no tratamento da insuficiência renal crônica estágio 5, ou insuficiência renal crônica terminal (IRCT) secundária ao DM2, especialmente se o transplante for realizado com doador vivo, apesar de não tratar especificamente o Diabetes (DM).¹¹

Nos primeiros tempos de transplantação, o DM de qualquer tipo era considerado contra-indicação ao TxR. Com o passar dos anos e a melhoria nos resultados obtidos, ampliaram-se as indicações do transplante. Estudos com longo acompanhamento demonstraram que a sobrevida dos pacientes com DM transplantados de rim era muito superior quando comparada ao mesmo grupo de pacientes em terapia dialítica.¹⁰⁻¹³

Mais modernamente, algumas modalidades de transplante de pâncreas surgiram como alento aos portadores do DM. O TxSPR estabeleceu-se como opção terapêutica para os pacientes portadores de IRCT e DM insulino-dependente. A possibilidade de tratar as duas

patologias com um único procedimento, demonstrou-se factível e é atualmente, a terapia de escolha para este seletivo grupo de pacientes.^{1,2,3}

A indicação clássica de TxSPR é para pacientes com DM1 e IRCT.² No entanto, alguns portadores de DM2, que possuem características semelhantes àqueles com DM1 também são candidatos a esta forma de transplantação. Pacientes com DM2, insulino-dependentes, com índice de massa corporal (IMC) abaixo de 35, independente dos níveis de peptídeo C e com marcada “resistência periférica” também passaram a receber o TxSPR com sucesso terapêutico semelhante.^{1,2,3,10,11,14,15} O racional desta indicação parte do princípio que o tratamento convencional para o DM2 consiste em melhorar a oferta de insulina sistêmica através da administração de insulina exógena, suplantando a resistência periférica e controlando a glicemia.^{1,2,11} Assim sendo, justifica-se transplantar um pâncreas em um paciente que já estará recebendo terapia imunossupressora em função do enxerto renal, pois vai ofertar mais insulina sistemicamente e por conseqüência controlar melhor o DM.

Esta indicação se tornou tão importante nos últimos anos que aproximadamente 10% da lista de espera para TxSPR e 5% da lista de espera por um TxPPR, nos Estados Unidos é composta por pacientes com DM2.¹⁶ A sobrevida atual dos pacientes com DM2 submetidos ao TxSPR e TxPPR ao final do primeiro ano é de 95% e 92% respectivamente. A sobrevida do enxerto pancreático no TxSPR é de 85% enquanto a do enxerto renal é de 95% no mesmo período.^{1,3,11}

Cabe salientar que apesar dos bons resultados obtidos com o transplante de pâncreas, suas indicações no DM2 são bem restritas, limitando-se aos pacientes com doença renal terminal ou já transplantados renais, que necessitam de elevadas doses de insulina para controlar a glicemia. Além disto, é igualmente importante salientar que o transplante renal isolado com doador vivo ainda é a opção terapêutica com melhor sobrevida de pacientes e

enxertos a longo prazo, apesar desta forma de transplante ter como desvantagem o fato de não tratar o DM2 que é a doença de base.¹¹ Sendo esta a opção terapêutica escolhida, poderá ocorrer a recidiva da nefropatia diabética, assim como a progressão das complicações crônicas do DM, comprometendo a qualidade de vida dos pacientes.^{8,11}

2.2 Cirurgia Bariátrica para tratamento do DM2

Nos últimos anos, a comunidade científica percebeu a possibilidade de tratar pacientes com DM2 através dos procedimentos cirúrgicos para tratamento da obesidade mórbida conhecidos como cirurgia bariátrica ou cirurgia da obesidade.^{5,6,7,17,18,19,20}

A experiência com o tratamento cirúrgico de pacientes obesos mórbidos, em especial naqueles tratados com o *bypass* gastro-intestinal em Y de Roux, ou pela derivação bileo-pancreática, demonstrou a eficácia destes procedimentos no controle do metabolismo da glicose e dos lipídios.^{5,6,7} Inicialmente, este controle era considerado consequência da volumosa perda de peso que estes procedimentos promoviam. No entanto, observou-se que o controle da glicemia acontece previamente à perda de peso, levantando-se a hipótese de que estes procedimentos bariátricos promovem alguma alteração no eixo hormonal entero-insular que controla o metabolismo da glicose.^{5,6,7,17,20} O mecanismo pelo qual estes procedimentos modificam o metabolismo da glicose ainda não é bem conhecido. Sabe-se que a hiperglicemia decorre do aumento da secreção de glucagon e da diminuição da secreção de insulina. Nos estudos citados anteriormente observou-se a inversão desta relação glucagon/insulina re-estabelecendo a homeostasia do metabolismo da glicose.

Vários estudos estão sendo conduzidos, tanto ensaios clínicos quanto experimentais, de forma a aumentar o entendimento sobre a fisiologia intestinal, em especial no DM2, e as modificações que as cirurgias bariátricas impõem neste eixo hormonal.^{5,6,7,17-32}

O controle glicêmico e lipídico obtido com os procedimentos bariátricos varia de acordo com a técnica empregada. Dentre as técnicas chamadas restritivas, a banda gástrica ajustável implantada por videolaparoscopia (BGAV) é a mais utilizada e obtem a resolução do DM2 em 47,9% dos casos. As técnicas disabsortivas, apesar de determinarem perdas volumosas de peso e rápido controle glicêmico, têm morbi-mortalidade elevada, o que levou ao seu desuso nos últimos anos. As técnicas mais empregadas atualmente tem características mistas (restritivas/disabsortivas). A derivação bileo-pancreática (DBP), o *Switch* duodenal e o *bypass* gastrointestinal em Y de Roux (BGYR) alcançam o estado de euglicemia e normalização do perfil lipídico em mais de 80% dos casos operados.^{5,6,7,17,19,20} Importante destacar que todos estes trabalhos referem-se aos resultados em pacientes com obesidade mórbida, ou seja, com IMC acima de 35 Kg/m².

Dentre as pesquisa experimentais, Rubino e colaboradores descreveram o efeito hipoglicemiante causado pela exclusão da arcada duodenal do trânsito intestinal normal em ratos diabéticos não obesos.^{7, 21} Os mesmos resultados foram repetidos pela série de Patrii e colaboradores utilizando o mesmo modelo experimental.¹⁸ Outros dois estudos conduzidos pelos grupos de Strader e Koopmans descreveram o efeito que a transposição ileal promovia na perda de peso e no aumento dos níveis de hormônios intestinais, agora chamados de incretinas.^{22, 23}

2.3 Incretinas

Alguns trabalhos desenvolvidos com seres humanos começam a descrever os poucos mecanismos conhecidos de funcionamento das incretinas e suas prováveis atuações no metabolismo glicídico.^{7,24-33}

As incretinas são hormônios que atuam no eixo entero-insular e modificam o metabolismo glicídico. Até o momento, as mais importantes de que se tem conhecimento são o *Glucagon-like peptide – 1* (GLP-1), o *Glucose insulintropic polipeptide* (GIP) e o *Peptide YY* (PYY).²⁹⁻³³

O GLP-1 é produto do pré-pró-glucagon, expresso no sistema nervoso central e nas células L intestinais. É detectado em altos níveis imediatamente após a ingesta alimentar e tem seus níveis proporcionais a ingesta calórica. Entre as ações descritas deste hormônio estão a saciedade, o aumento da secreção de insulina, a redução da motilidade gástrica, da secreção ácido-gástrica e da secreção de glucagon. Em pacientes tratados com agonistas do GLP-1 notou-se uma melhora da função das células beta, traduzida por aumento da secreção insulínica e diminuição da secreção de glucagon.²⁹⁻³⁰

O GIP é um hormônio sintetizado e secretado pelo duodeno e porções proximais do jejuno. Seus níveis séricos também dependem diretamente da ingesta de gordura e glicose. Seus mecanismos de ação não estão bem estabelecidos, no entanto, o GIP parece aumentar a captação de nutrientes e facilitar o depósito de triglicerídeos no tecido adiposo.³¹

O PYY é uma incretina homóloga ao GLP-1, também produzida e secretada pelas células L intestinais. Como as outras incretinas, sua produção depende da ingesta alimentar e

é responsabilizada por várias funções neste mecanismo regulatório ainda não bem elucidado:

29,31-33

- a – modula a secreção de insulina
- b – ação anorexígena
- c – interfere nos níveis plasmáticos de leptina
- d – aumenta os níveis de adiponectina

É importante salientar que todas as cirurgias realizadas com o intuito de tratar a obesidade mórbida tem efeito benéfico à longo prazo no controle do DM, provavelmente pela perda de peso e diminuição da resistência periférica.^{6,7,19,20} No entanto, as cirurgias de características mistas, ou seja, as restritivas-disabsortivas leia-se principalmente o *bypass* gastro-intestinal em Y de Roux e a derivação bileo-pancreática, possuem efeito imediato no metabolismo glicêmico, observado já no período pós-operatório precoce.^{6,20} Uma das hipóteses para explicar esta situação é de que a exclusão do arco duodenal do trânsito alimentar traria consigo uma prevenção ao sinal intestinal promotor de resistência insulínica e posterior desenvolvimento do DM tipo 2 (hipótese foregut).^{7,33} A segunda hipótese é de que o desvio do bolo alimentar até o segmento distal do intestino delgado, através do “Y” de Roux promoveria uma intensificação na resposta hormonal que regula os níveis glicêmicos, promovendo homeostasia do sistema (hipótese hindgut).^{7,33} Esta hipótese encontra sustentação em alguns estudos que demonstraram um aumento da secreção do GLP-1 após a realização da cirurgia de *bypass* gastro-intestinal em “Y” de Roux. Conforme citado anteriormente, o GLP-1 intensifica a produção de insulina pelas células beta remanescentes e reduz a secreção de glucagon, promovendo homeostase da glicemia. Estas ações do GLP-1 e seus resultados no controle glicêmico também foram descritas em estudos experimentais em

ratos que receberam como tratamento a administração de agonistas do GLP-1.³⁴ Em outro estudo que avaliou a função desta incretina, ratos foram submetidos a pancreatectomia parcial e os níveis de GLP-1 foram dosados antes e após o procedimento. O aumento dos níveis deste hormônio no período pós-operatório determinou a manutenção dos níveis glicêmicos normais e foi associado à hiperplasia e proliferação das células beta, documentados através de exame histopatológico.³⁵ Finalmente, List e colaboradores documentaram os mesmos resultados quanto ao controle glicêmico em pacientes tratados com drogas agonistas do GLP-1.²⁹

Seja qual for o mecanismo exato que acarreta a normalização dos níveis glicêmicos, o fato é que a cirurgia de *bypass* gastro-intestinal em Y de Roux atinge um controle no metabolismo da glicose que varia entre 80-100% dos casos, na população de pacientes com obesidade mórbida e DM2.^{5,6,7,19,20}

2.4 Cirurgia Metabólica

Impulsionados por estes estudos anteriormente apresentados, novas pesquisas clínicas tem objetivado avaliar o efeito destes procedimentos cirúrgicos no controle da glicemia e dos níveis lipídicos dos pacientes com IMC abaixo de 35 kg/m².³⁶⁻⁴⁴ Estes procedimentos passaram a ser chamados na literatura de “Cirurgia Metabólica” ou “Cirurgia do DM2”.³⁶⁻⁴⁴

Em recente estudo de revisão publicado por Shimizu e colaboradores, avaliando os resultados obtidos nos 18 trabalhos mais significativos relacionados ao tema observou-se melhora do DM2 em 86,7% dos 477 pacientes incluídos, enquanto aproximadamente 65% da amostra teve resolução por completo do DM2.³⁶⁻⁴⁴ Entende-se por resolução completa do DM2 a não utilização de nenhum medicamento para controle da glicemia e manutenção da HbA1c abaixo de 6%.

Entre as técnicas empregadas, a gastroplastia com *bypass* em Y de Roux foi utilizada em 33% dos casos, o *switch* duodenal em 22%, enquanto a derivação bileo-pancreática em 17%. No restante dos casos foram utilizadas a gastrectomia em manga, a interposição ileal e o *mini bypass* gástrico, entre outras. A taxa de complicações apresentada foi comparável aos estudos com obesos mórbidos e a mortalidade relatada foi de 0%.³⁶

Dado de grande relevância refere-se ao tempo de evolução do DM2 e sua correlação com a resolução do DM após o procedimento. Pacientes com menor necessidade insulínica diária (necessidade < 1UI/kg/dia) e com DM2 com menos de 8 anos de evolução tiveram resultado melhor do que aqueles com necessidade insulínica maior e tempo de evolução da doença superior aos 8 anos.³⁶⁻⁴⁴ Cabe salientar que nestes trabalhos, nem sempre a metodologia foi igual no que se refere a incluir pacientes em uso de insulina. Alguns estudos incluíram somente pacientes em uso de insulina, enquanto outros tiveram critério de inclusão mais liberal, realizando o procedimento metabólico em pacientes com DM2 e em uso apenas de hipoglicemiantes orais. O IMC médio dos pacientes incluídos nestes estudos foi de 30,4 kg/m² e, após um ano de acompanhamento, este índice caiu para 24,8 kg/m².

2.5 Transplante e Cirurgia Bariátrica/Metabólica para tratar o DM2

Pouco se tem descrito na literatura em relação ao efeito da cirurgia bariátrica/metabólica em pacientes com DM2, transplantados renais ou em lista de espera para qualquer modalidade de transplante anteriormente citada. Sener e colaboradores sugerem que pacientes com IRCT e DM2, insulino-dependentes e com IMC superior a 32 kg/m² devem ser tratados com algum procedimento metabólico antes de receber o enxerto renal, mas não apresentam nenhum estudo realizado com estas características.⁸

Existem, publicados, poucos relatos de caso nos quais alguma técnica de cirurgia bariátrica foi empregada em pacientes transplantados renais, com DM2 e obesidade mórbida.^{45,46} Não localizamos nenhum estudo sobre estas cirurgias em pacientes com DM2, transplantados renais ou em lista de espera para transplante renal, com IMC $<35 \text{ kg/m}^2$.

A hipótese do presente trabalho é de que diabéticos tipo 2, transplantados de rim, com IMC $< 35 \text{ kg/m}^2$ que aguardam um transplante de pâncreas, poderiam ser tratados com uma das técnicas de cirurgia metabólica, com resultados semelhantes do ponto de vista de controle glicêmico.

O benefício imediato desta possível estratégia seria a diminuição da lista de espera para transplante simultâneo de pâncreas e rim e de pâncreas após rim, disponibilizando mais enxertos pancreáticos ao Sistema Nacional de Transplantes, uma vez que este grupo de pacientes deixaria de fazer o transplante pancreático e passaria a receber somente o transplante renal associado a cirurgia metabólica.

O segundo benefício conseqüente desta estratégia seria a correção do distúrbio metabólico que originou o DM2 sem necessitar da substituição do órgão com falência.

3 OBJETIVO

Avaliar o efeito do *bypass* gastro-intestinal em Y de Roux no controle glicêmico e lipídico dos pacientes diabéticos tipo 2, insulino-dependentes, com IMC < 35 kg/m², candidatos ao transplante de pâncreas após transplante renal.

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Delineamento

Estudo experimental, não controlado.

4.2 Pacientes

Foram selecionados pacientes candidatos a receber o transplante de pâncreas após rim com os seguintes critérios de inclusão:

- Transplante renal prévio bem sucedido (Creatinina $<2,0$ mg/dL) a pelo menos 6 meses;
- Diabetes Mellitus tipo 2, insulino-dependente;
- IMC < 35 kg/m²;
- Peptídeo C normal ou elevado ($\geq 1,0$ ng/ml)
- Anticorpos anti-GAD negativo;
- Anticorpos anti-ilhotas negativo;
- Anticorpos anti-insulina negativo.

A seleção dos pacientes teve início em janeiro de 2011, quando da aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).

4.3 Descrição do Procedimento

Os pacientes candidatos a participarem do estudo foram avaliados clinicamente no ambulatório de transplantes. A avaliação pré-operatória incluiu Rx de Tórax, eletrocardiograma (ECG) de repouso, cintilografia miocárdica, endoscopia digestiva alta,

ecografia abdominal total, hemograma, plaquetas, glicemia de jejum, hemoglobina glicosilada (HbA1c), colesterol total e frações, triglicerídeos, peptídeo C e creatinina.

Todos os pacientes foram informados do caráter experimental deste procedimento. Após o completo entendimento dos potenciais riscos e benefícios deste tratamento, os candidatos assinaram o termo de consentimento informado e esclarecido (anexo 1).

A cirurgia metabólica definida como o procedimento padrão foi a gastroplastia modificada com *bypass* jejuno-ileal em Y de Roux. A técnica consiste em criar uma nova câmara gástrica com capacidade volumétrica aproximada de 100 cm³, excluindo o restante do estômago do trânsito intestinal normal e redirecionando o bolo alimentar através de uma reconstrução em Y de Roux, conforme ilustra a figura 1. A secção da alça bíleo-pancreática foi realizada a 75 cm do ângulo de Treitz. A anastomose gastro-intestinal foi realizada em 2 planos, término-lateral, com fios de absorção lenta. A anastomose da alça alimentar com a bíleo-pancreática também foi realizada em 2 planos com fios de absorção lenta, latero-lateral, a 150 cm da zona de secção prévia do intestino delgado. No estômago excluído, optou-se pela realização de gastrostomia de rotina para administração dos medicamentos imunossupressores e para alimentação, caso ocorresse alguma complicação cirúrgica na nova câmara gástrica.

Todos os pacientes foram operados pelo pesquisador principal, com apoio das equipes do Serviço de Transplantes e do Centro de Obesidade Mórbida (COM) do Hospital São Lucas da PUCRS.

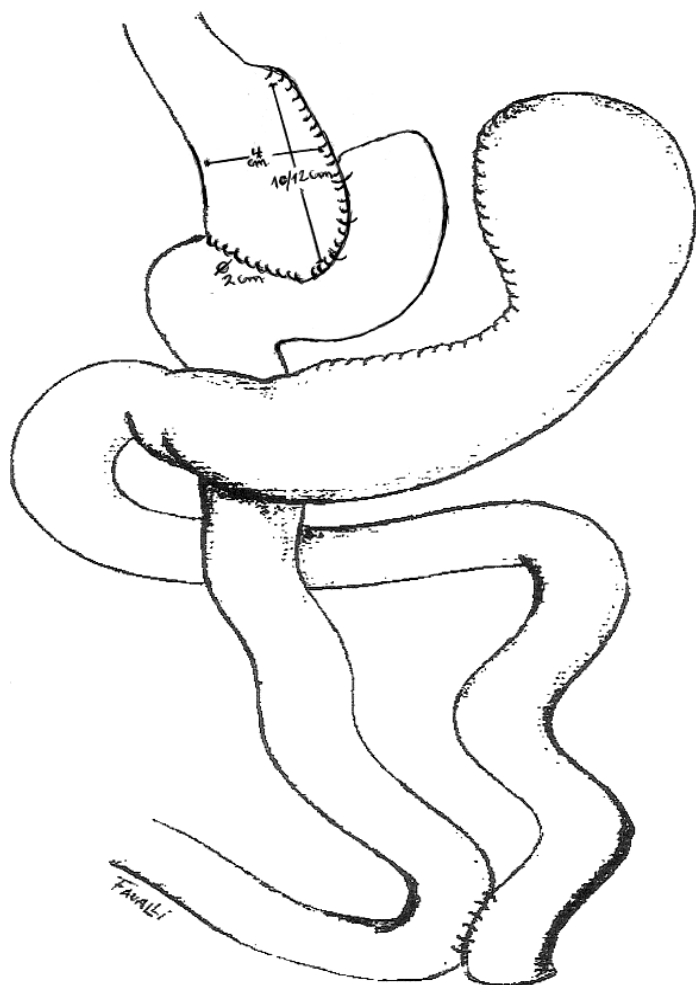


Figura 1. Bypass gastrointestinal em Y de Roux

Após a alta hospitalar, os paciente foram revisados a nível ambulatorial periodicamente pela equipe médica. O acompanhamento mínimo destes pacientes foi de 6 meses para fins deste estudo. Cabe ressaltar que o acompanhamento destes pacientes é feito por tempo indefinido, independente do tempo mínimo estabelecido neste estudo.

Avaliamos nestes pacientes a evolução pós-operatória do perfil glicêmico e lipídico, assim como a sobrevida ao final do primeiro ano, as complicações cirúrgicas e imunológicas apresentadas.

4.4 Análise Estatística

Os dados quantitativos foram descritos usando mediana, desvio padrão e valores mínimo e máximo. Dados categóricos foram expressos por contagens. Para avaliar o efeito da intervenção ao longo do tempo nas variáveis selecionadas, utilizamos um modelo linear de efeitos mistos para medidas repetidas utilizando um intercepto randômico. Adicionalmente para expressar a variação no período, calculamos a mudança percentual do momento 12 meses em relação ao basal. Os dados dos pacientes foram apresentados utilizando gráficos de perfil individual. O nível de significância adotado foi estabelecido em $\alpha=0,05$. Os dados foram analisados com o programa SPSS versão 18.0.

4.5 Financiamento

Apesar deste procedimento metabólico já encontrar espaço de indicação segundo a comunidade científica, conforme publicado pela Diretriz da Sociedade Brasileira de Endocrinologia, seu financiamento não está contemplado pelo Sistema Único de Saúde, nem pelo sistema de saúde complementar.³³

A empresa Johnson & Johnson financiou a realização do projeto (anexo 4).

4.6 Aspectos Éticos

Tendo em vista os benefícios que o transplante renal propicia aos pacientes portadores de insuficiência renal crônica terminal, DM2 e insulino-dependentes;^{8,11}

Tendo em vista os benefícios que o transplante simultâneo de pâncreas e rim propicia a este mesmo grupo de pacientes;^{1,2,3,4}

Tendo em vista os benefícios que o *bypass* gastro-intestinal em Y de Roux promove nos pacientes com DM2, insulino-dependentes, independente do IMC;^{6,7,20,33,36}

Avaliando a morbimortalidade de cada um dos procedimentos acima listados isoladamente podemos presumir que o *bypass* gastro-intestinal tem menor morbimortalidade que o transplante renal que, por sua vez, tem menor morbimortalidade que o transplante simultâneo de pâncreas e rim.

Desta forma, podemos inferir que a proposta deste estudo respeita o princípio da beneficência, uma vez que pretende propiciar aos pacientes uma forma de tratamento alternativa à forma rotineiramente empregada, mas com perspectiva real de diminuição da morbimortalidade. Além disto, existe o benefício indireto de diminuir as listas de espera por enxertos pancreáticos do Sistema Nacional de Transplantes.

Outro aspecto a ser avaliado é em relação ao caráter experimental deste procedimento. A cirurgia proposta, *bypass* gastro-intestinal em Y de Roux é uma cirurgia realizada rotineiramente em nosso meio. Seu emprego atualmente é corriqueiro. Assim sendo, o aspecto experimental do procedimento se restringe à indicação do mesmo e não à técnica. A morbimortalidade deste procedimento vastamente conhecido é bem menor que as formas de transplantes citadas neste trabalho, portanto, entendemos que, respeitar o princípio da não-maleficência, significa promover a realização deste estudo pois aparentemente existe uma

forma de tratamento disponível para o DM2 insulino-dependente, com perspectiva real de menor custo e menor morbimortalidade, ainda não estudada.^{1,3,4,5,19,36}

O princípio da autonomia sempre é respeitado, na medida que os pacientes são completamente informados do caráter do estudo, seus objetivos, seus potenciais benefícios e complicações e autoriza a realização do mesmo através da assinatura do termo de consentimento informado e esclarecido.

Finalmente, entendemos que o princípio da justiça é respeitado uma vez que este estudo tem como objetivo avaliar uma forma de tratamento que está ao alcance de todos e com aplicação terapêutica melhor do que as formas de tratamento atualmente empregadas.

5 RESULTADOS

No período entre janeiro de 2011 e dezembro de 2012, 10 pacientes transplantados renais com DM2, foram encaminhados ao Serviço de Transplantes, como candidatos ao transplante de pâncreas após rim. Cinco preencheram os critérios de inclusão do estudo. Três do sexo feminino e 2, masculino. O tempo mínimo de seguimento dos pacientes foi de 6 meses.

Tabela 1. Dados demográficos

n (5)	Mediana / DP	Varição
Idade (anos)	53 +/- 6	42 - 65
IMC (%)	33 +/- 1	30 - 34
Tempo de Tx renal (anos)	5,6 +/- 2	4 - 10
Tempo de DM2 (anos)	15 +/- 5	5 - 27
Início insulinoterapia (anos)	5 +/- 2	4 - 10

Todos os pacientes operados tiveram redução estatisticamente significativa na necessidade de insulina exógena diária. Destes, 3 pacientes obtiveram cessação total do uso de insulina exógena, sendo 1 no segundo mês pós-operatório, 1 no terceiro mês e 1 no final do primeiro ano de acompanhamento. Nos que permaneceram utilizando insulina, a redução média da dose diária foi de aproximadamente 70% da dose inicial. A dose diária de insulina de cada paciente está graficamente representada na figura 2.

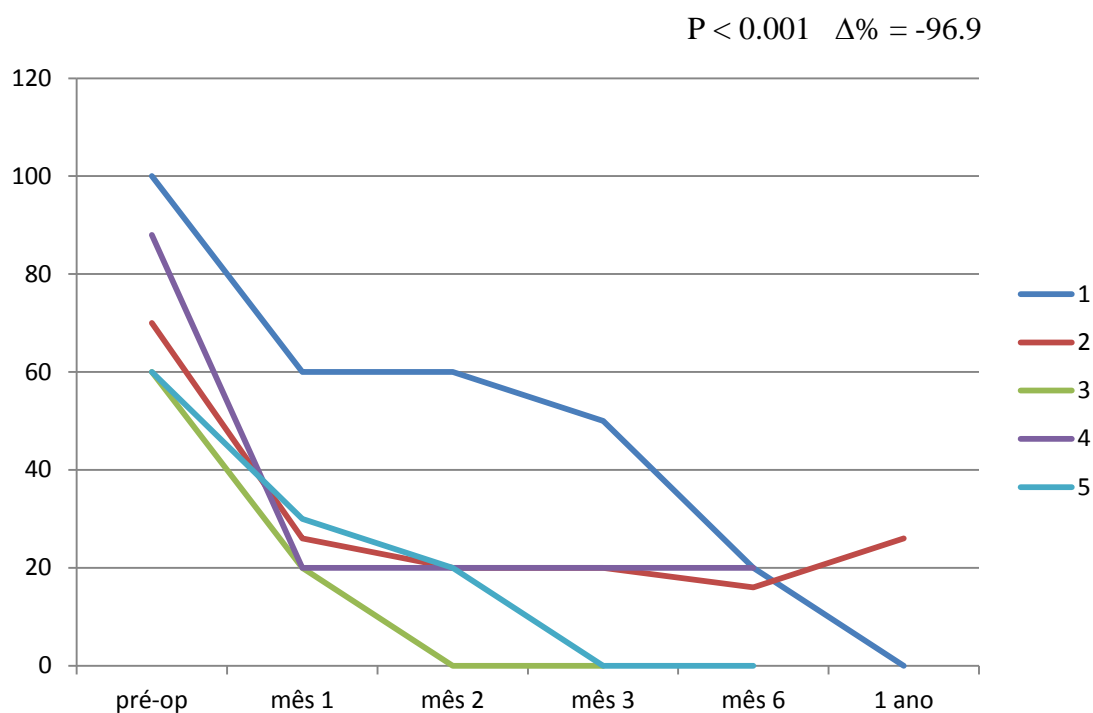


Figura 2. Dose diária de insulina (UI de insulina NPH) x período pós-operatório x paciente.

A glicemia de jejum apresentou o comportamento ilustrado pela figura 3.

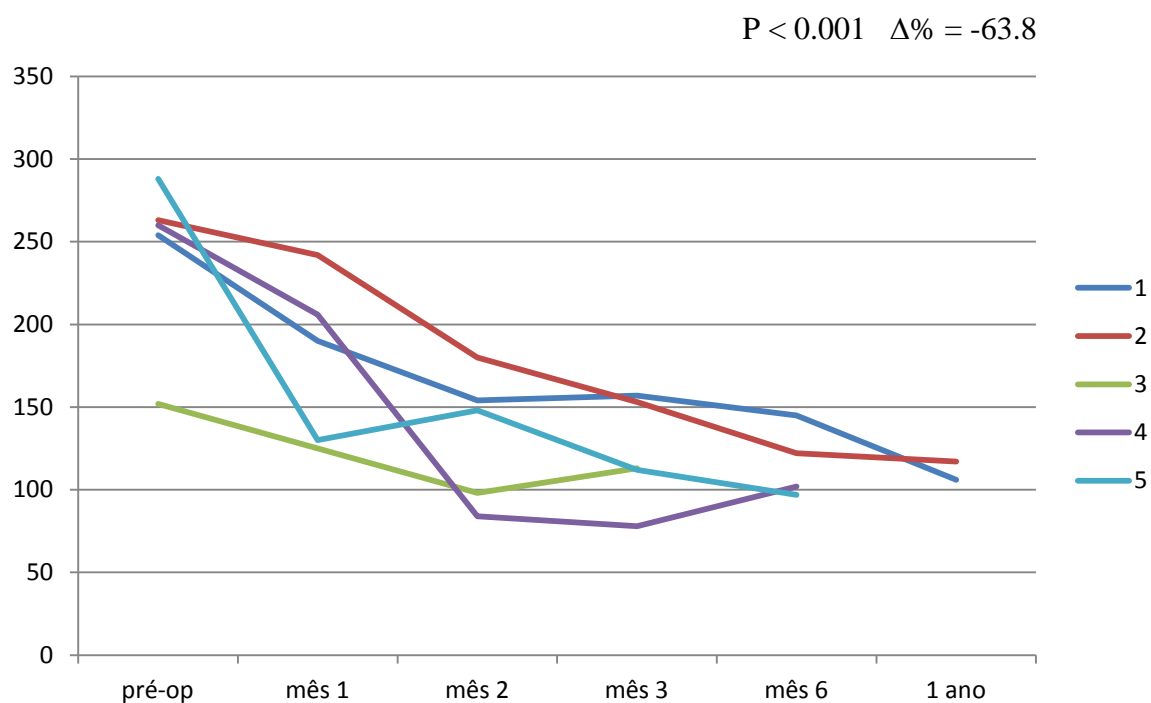


Figura 3. glicemia de jejum (mg/dL) x período pós-operatório x paciente

A curva de acompanhamento da hemoglobina glicosilada teve comportamento semelhante ao gráfico anterior, conforme demonstrado na figura 4.

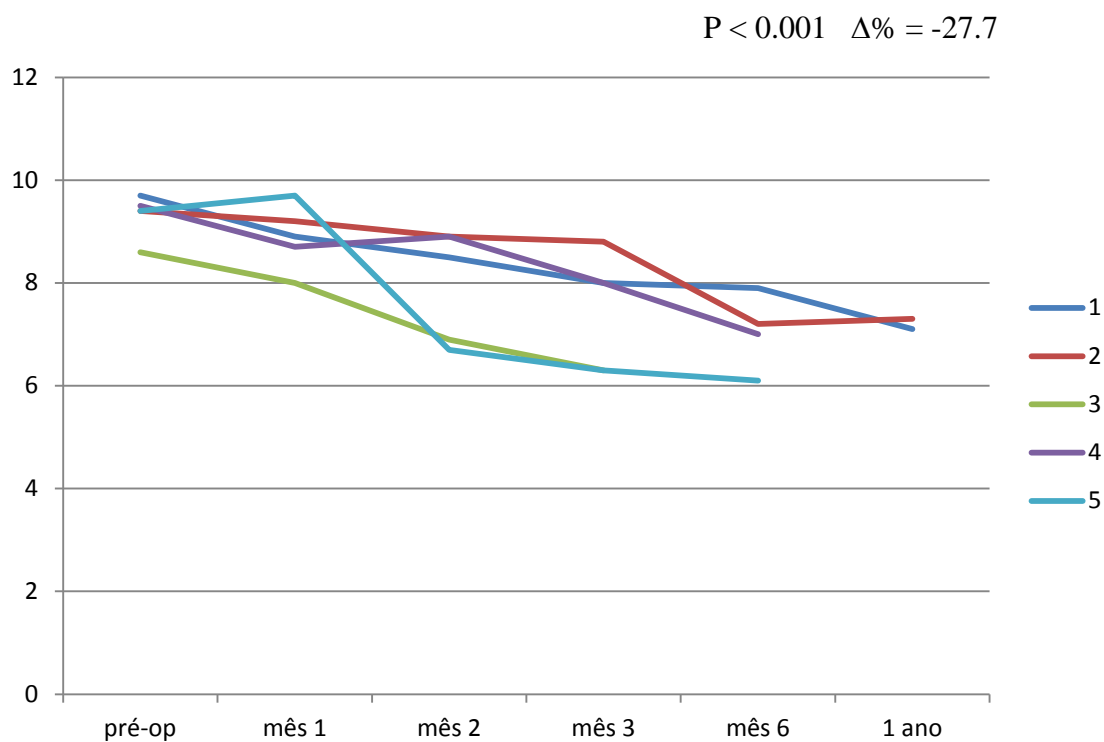


Figura 4. HbA1c (%) x período pós-operatório x paciente.

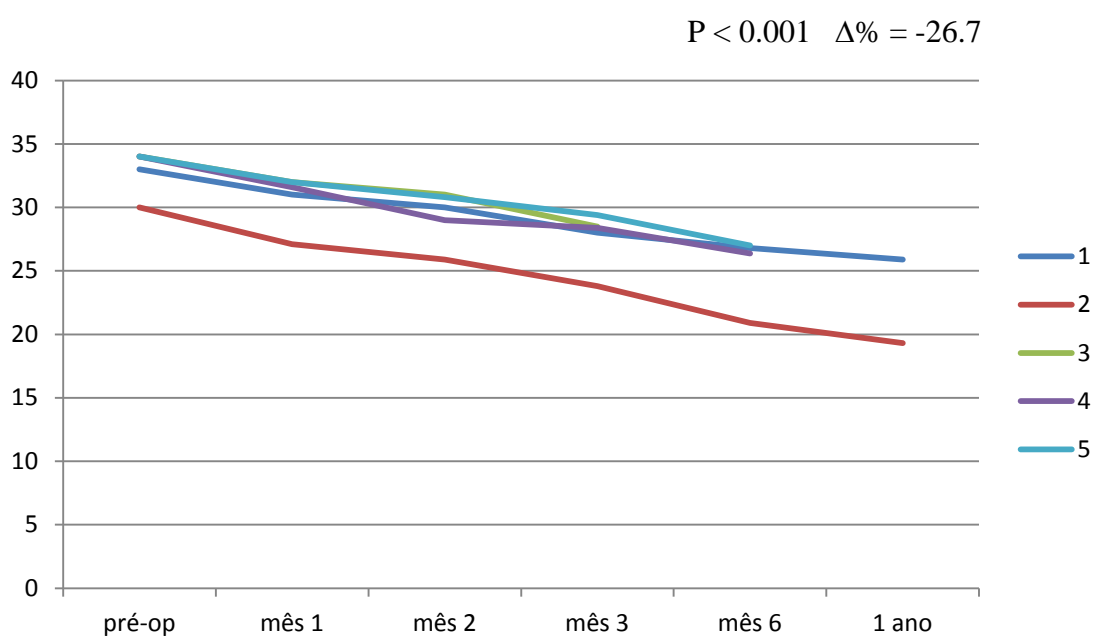


Figura 5. IMC (kg/m^2) x período pós-operatório x paciente.

Nos 4 pacientes que completaram 6 meses de acompanhamento, houve redução média do IMC de 23%, fazendo com que todos fiquem situados na faixa de normalidade ou sobrepeso. O gráfico de acompanhamento do IMC está representado na figura 5.

Referente ao controle do metabolismo lipídico, tanto os níveis de colesterol total, quanto os de triglicerídeos, apresentaram queda significativa, conforme demonstrado nas figuras 6 e 7, respectivamente.

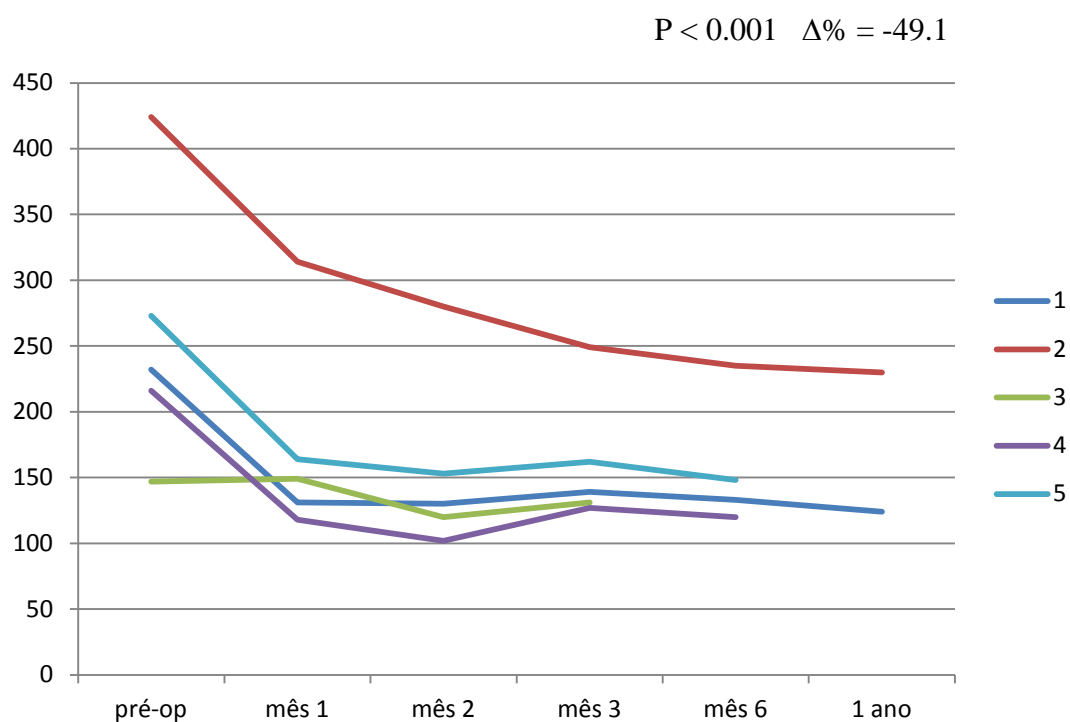


Figura 6. Colesterol Total (mg/dL) x período pós-operatório x paciente.

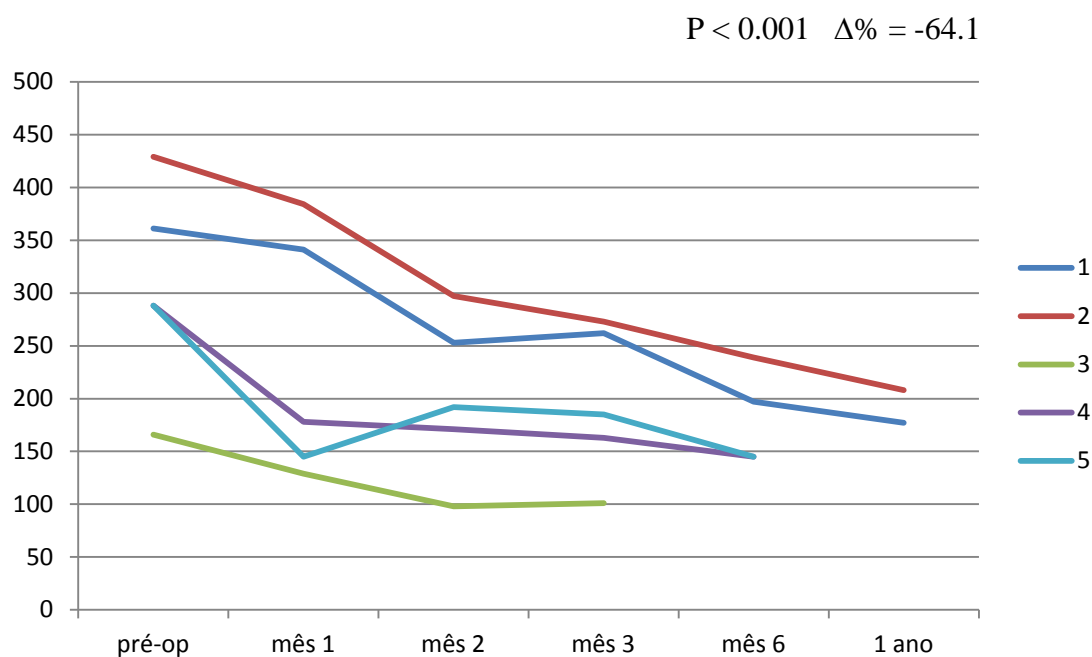


Figura 7. Triglicerídeos (mg/dL) x período pós-operatório x paciente.

Quanto a função renal destes pacientes, o acompanhamento da creatinina sérica demonstrou pequena variação nos níveis plasmáticos pós-operatórios comparados aos níveis pré-cirúrgicos em 4 pacientes, como demonstrado na figura 8. Esta variação não apresentou significância estatística. Um paciente apresentou maior oscilação dos níveis de creatinina sérica, provavelmente relacionado a complicações infecciosas apresentadas no seguimento.

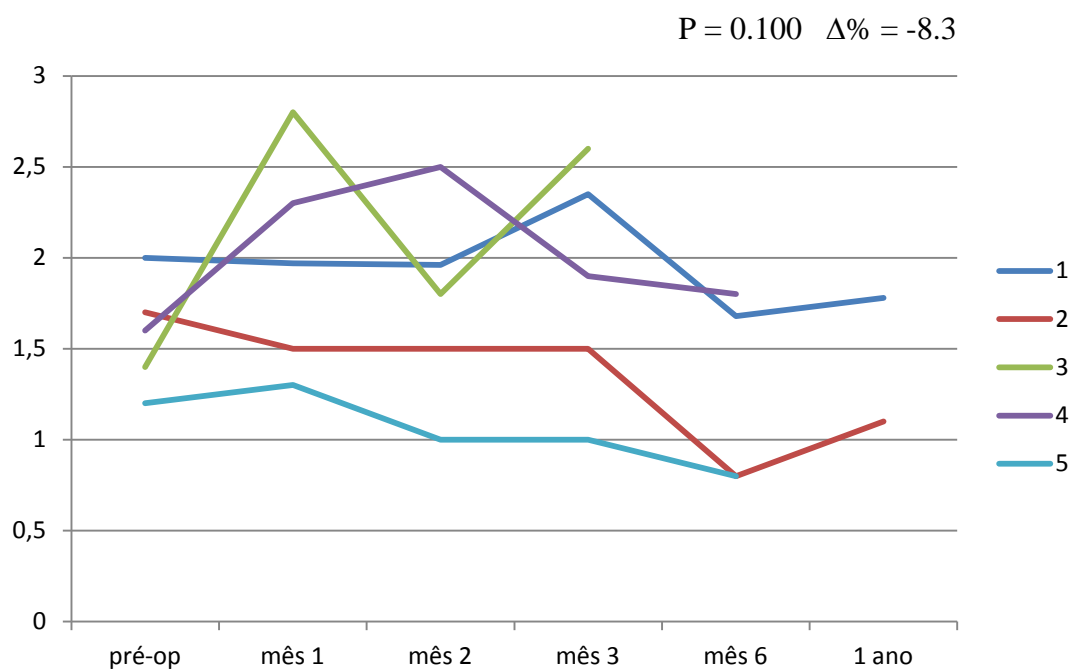


Figura 8. Creatinina sérica (mg/dL) x período pós-operatório x paciente.

Na tabela 2, estão compiladas as médias estimadas pelo modelo linear misto para cada variável em relação ao período pós-operatório, assim como a variação ($\Delta\%$) das mesmas, desde a dosagem basal até o 12° mês e suas respectivas significâncias estatísticas. Podemos observar em todas as variáveis analisadas, à exceção da creatinina, variação negativa estatisticamente significativa.

Tabela 2 – Médias estimadas das variáveis X período pós-operatório, obtidas aplicando modelo linear misto

Tempo (meses)	DDI (UI)	IMC (Kg/m ²)	Glu (mg/dL)	HbA1c (%)	Col (mg/dL)	TG (mg/dL)	Creat (mg/dL)
0	76 ± 8	33 ± 1	243 ± 19	9.3 ± 0.4	258 ± 33	306 ± 40	1.6 ± 0.2
1	31 ± 8	31 ± 1	179 ± 19	8.9 ± 0.4	175 ± 33	235 ± 40	2.0 ± 0.2
2	24 ± 8	29 ± 1	133 ± 19	7.9 ± 0.4	157 ± 33	202 ± 40	1.8 ± 0.2
3	18 ± 8	28 ± 1	123 ± 19	7.4 ± 0.4	162 ± 33	197 ± 40	1.9 ± 0.2
6	10 ± 9	26 ± 1	107 ± 20	6.8 ± 0.4	147 ± 33	154 ± 41	1.3 ± 0.3
12	2 ± 11	24 ± 1	88 ± 26	6.7 ± 0.5	132 ± 36	110 ± 44	1.4 ± 0.3
MLM Sig.	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,100
Δ%	-96.9	-26.7	-63.8	-27.7	-49.1	-64.1	-8.3

Dados apresentados com médias ± desvio padrão. DDI: dose diária de insulina, IMC: Índice de Massa Corporal, Glu: glicemia de jejum, HbA1c: Hemoglobina Glicosilada, Col: colesterol total, TG: triglicerídeos, Creat: creatinina. MLM Sig: Significância do Modelo Linear Misto pelo efeito do tempo. Δ%: variação percentual da medida basal pelo 12° mês.

A sobrevida apresentada no primeiro ano foi de 80%. Uma paciente evoluiu ao óbito no quarto mês pós-operatório por complicações infecciosas. Esta paciente apresentou quadro de pielonefrite do enxerto 60 dias após o procedimento, complicada por abscesso esplênico. O abscesso foi tratado inicialmente com antibioticoterapia endovenosa e punção drenagem percutânea. A drenagem foi pouco efetiva, indicando necessidade de esplenectomia. A paciente evoluiu insatisfatoriamente, falecendo por disfunção orgânica múltipla, 120 dias após a cirurgia metabólica. No momento do óbito, apresentava-se euglicêmica há 60 dias, sem necessidade de insulina exógena.

Além disto, 1 paciente apresentou infecção de ferida operatória tratada a contento com curativos locais e, 2 pacientes apresentaram dificuldade na re-introdução dos alimentos sólidos, tratados com orientação nutricional e suplementos alimentares.

6 DISCUSSÃO

A utilização de cirurgias metabólicas para o tratamento do DM2 é bastante recente e a experiência com esta forma de tratamento é limitada a algumas publicações.³⁶⁻⁴⁴ Quando a variável transplante é agregada ao cenário, os dados são ainda mais escassos. O tratamento do DM2 com cirurgias bariátricas, em obesos mórbidos transplantados renais foi relatado em poucos trabalhos.^{45,46} Em pacientes transplantados renais com IMC abaixo de 35 kg/m^2 , não encontramos nenhum registro na literatura disponível.

Nesta série de casos evidenciamos redução estatisticamente significativa na dose diária de insulina utilizada pelos pacientes incluídos. Três pacientes cessaram a utilização de insulina exógena, enquanto os outros 2 reduziram significativamente a dose diária de insulina. Nestes 2 pacientes que ainda utilizam a insulina exógena, a redução na dose de insulina diária foi de aproximadamente 70% da dose inicial. Dado relevante sobre estes 2 pacientes foi que ambos apresentam o maior tempo de evolução do DM2 da amostra, assim como o maior tempo desde o início do uso de insulinoterapia. Isto encontra semelhança na literatura, que sugere um resultado pior nas pacientes com maior tempo de evolução da doença, assim como nos pacientes que utilizam insulina exógena a mais tempo.³⁶ A explicação para esta condição se dá pela provável exaustão das células beta pancreáticas, impossibilitando ao pâncreas produzir níveis adequados de insulina com as poucas células beta remanescentes e viáveis.

Todos os pacientes obtiveram melhora estatisticamente significativa na glicemia de jejum, assim como na hemoglobina glicosilada, demonstrando claramente, o impacto do procedimento no controle do metabolismo glicídico.

Assim como na literatura que embasa a cirurgia metabólica para pacientes com IMC < 35 kg/m^2 , nesta série de casos com transplantados renais, os pacientes tinham idade mediana mais avançada, semelhante a dos pacientes com DM2 que recebem o transplante de

pâncreas.¹⁻⁴ Isto se deve ao fato de que o DM2 tem seu aparecimento mais tardio que o DM1. Por conseqüência, o aparecimento das complicações nefrológicas do DM que, por sua vez, levará á indicação do transplante renal isolado ou associado ao pancreático, também é mais tardia.

No que se refere ao IMC, a diminuição observada é proporcionalmente menor do que a obtida nos pacientes obesos mórbidos que realizam o mesmo procedimento, onde espera-se uma grande perda de peso nos primeiros 6 meses.^{36,38,39} A redução média do IMC na nossa amostra foi de 23% para este mesmo período de acompanhamento, situando todos os pacientes dentro da classificação de normalidade ou sobrepeso. A percepção da equipe é de que o procedimento promove um ajuste na composição corporal do indivíduo, limitando o emagrecimento a massa gorda excedente. Por este motivo, espera-se que as perdas em pacientes com $IMC < 35 \text{ kg/m}^2$ sejam proporcionalmente menores. Importante salientar que independente da perda de peso, a redução da necessidade de insulina se dá de maneira intensa já no primeiro mês apos o procedimento. Este fato reforça a hipótese de que a modificação no trânsito intestinal normal, de alguma forma, modifica a fisiologia hormonal do eixo entero-insular, levando a melhora nos níveis glicêmicos precocemente e independente da quantidade de peso perdida (nesta amostra 2 pacientes normalizaram antes do mês 3).³⁶⁻⁴⁴

O metabolismo dos lipídeos também apresentou significativa melhora após o procedimento. Tanto os níveis de colesterol total, quanto os de triglicerídeos apresentaram redução estatisticamente significativa, semelhantes aos já relatados em pacientes com obesidade mórbida.^{6,19,20}

Com relação a creatinina sérica, o acompanhamento dos pacientes não demonstrou variação estatisticamente significativa. Somente na paciente que teve complicações

infecciosas, a creatinina apresentou maior oscilação. Nesta amostra, o procedimento metabólico aparentemente não modificou, a curto prazo, a função do enxerto renal.

Referente á paciente que evoluiu a óbito, não identificamos como causa direta a realização do procedimento metabólico. Sua cirurgia transcorreu dentro da normalidade, assim como o período pós-operatório imediato. Ao final do segundo mês, veio a reconsulta por quadro compatível com pielonefrite do enxerto, a qual foi tratada com antibioticoterapia endovenosa. Nesta revisão, encontrava-se euglicêmica, sem utilizar insulina exógena e com estado nutricional preservado, apesar de ter seu IMC reduzido de 34 para 28,5 kg/m². Obteve melhora clínica com o tratamento, mas permanecia com leucocitose e predomínio de segmentados. Realizada tomografia computadorizada de abdômen que identificou abscesso esplênico intra-parenquimatoso. A tentativa de drenagem percutânea obteve êxito parcial na remoção da coleção. Optou-se então por esplenectomia, no dia seguinte á drenagem percutânea. Durante o mês seguinte, obteve lenta recuperação do quadro infeccioso, recebendo alta hospitalar melhorada. Nesta data apresentava-se com moderada desnutrição secundária aos múltiplos tratamentos e ao longo período de convalescência. Recebeu dieta especial que incluía suplementos alimentares hiperproteicos. No quarto mês de acompanhamento, re-internou no hospital de sua cidade de origem com quadro de sepse grave, provavelmente por novo foco urinário e faleceu de disfunção de múltiplos órgãos. É possível que o estado nutricional da paciente tenha se agravado pelas múltiplas complicações que a paciente apresentou. Avaliamos que o procedimento metabólico realizado, por ter características restritivas/disabsortivas também influenciou de alguma forma na evolução do caso. Isto associado ao longo tempo de evolução do DM2 e á imunossupressão necessária ao transplante renal podem ser responsáveis pelo desfecho relatado.

Apesar deste caso acima mencionado, nos outros pacientes incluídos no estudo a evolução foi satisfatória. Houve melhora estatisticamente significativa do metabolismo glicêmico e lipídico, sugerindo que os procedimentos cirúrgicos para tratamento do DM2 tem um potencial a ser explorado em transplantados renais. Neste caso específico, de pacientes candidatos ao transplante de pâncreas, o potencial impacto seria relevante. Segundo dados da UNOS, 12% dos transplantes de pâncreas realizados no mundo, na última década foram em pacientes com DM2.¹ Significa dizer que uma parcela representativa dos pacientes em lista de espera por transplante de pâncreas seriam potenciais candidatos ao procedimento metabólico. Além disto, o custo do procedimento metabólico é inferior aos custos dos transplantes, tanto do procedimento quanto da terapia de manutenção. Assim sendo, o potencial impacto financeiro que esta mudança de paradigma pode oferecer também deve ser estímulo aos novos trabalhos. Finalmente, outro aspecto relevante é que estes procedimentos metabólicos, apesar de não terem sido comparados diretamente através de ensaios clínicos randomizados, presumidamente apresentam morbimortalidade inferior ao transplante de pâncreas. Desta forma, inferimos que os procedimentos metabólicos podem oferecer maior segurança aos pacientes, com resultados semelhantes aos transplantes pancreáticos, no que se refere ao controle metabólico.

O espaço para a indicação desta cirurgia permanece em aberto. Novos estudos com maior amostragem e acompanhamento a longo prazo poderão auxiliar na identificação de quais pacientes poderão obter o maior benefício com este tratamento.

7 CONCLUSÃO

O *bypass* gastrointestinal em Y de Roux promoveu melhora na glicemia dos pacientes estudados, tornando-os insulino-independentes, ou pelo menos reduzindo em aproximadamente 70% a necessidade de insulina exógena. Além disto, demonstrou-se igualmente eficaz no controle dos níveis sérico dos lipídeos.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sampaio MS, Kuo HT, Bunnapradist S. Outcomes of simultaneous pancreas-kidney transplantation in type 2 diabetic recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1198-1206.
2. Kaufman DB, Sutherland DER. Simultaneous pancreas-kidney transplants are appropriate in insulin-treated candidates with uremia regardless of diabetes type. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 957-959.
3. Chakerra HA, Bodner JK, Heilman RL, Mulligan DC, Moss AA, Mekeel KL, et al. Allograft outcomes after simultaneous pancreas kidney transplantation comparing T1DM with T2DM (detectable C-peptide and absence of glutamic acid decarboxylase 65 antibody). *Transplant Proc* 2010; 42(7): 2650-2652.
4. Gruessner AC, Sutherland DER. Pancreas transplant outcomes for United States (US) and non-US cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) as of June 2004. *Clin Transplant* 2005; 19: 433-455.
5. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrback K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004; 292: 1724-1737.
6. Mottin CC, Padoin AV, Schroer CE, Barancelli FT, Glock L, Repetto G. Behavior of type 2 Diabetes Mellitus in morbid obese patients submitted to gastric bypass. *Obes Surg* 2008; 18: 179-81.

7. Rubino F. Bariatric surgery: effects on glucose homeostasis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006; 9: 497-507.
8. Sener A, Cooper M, Bartlett ST. Is there a role for pancreas transplantation in type 2 diabetes mellitus? *Transplantation* 2010; 90 (2): 121-123.
9. Sutherland DER, Radosevich D, Gruessner R, Gruessner AC, Kandaswamy R. Pushing the envelope: living donor pancreas transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2012; 17(1): 106-115.
10. Scalea JR, Cooper M. Current concepts in the simultaneous transplantation of kidney and pancreas. *J Intensive Care Med* 2012; 27(4): 199-206.
11. Wiseman AC, Gralla J. Simultaneous pancreas kidney transplant versus other kidney transplant options in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 656-664.
12. Najarian JS. Reminiscences in the “half-century retrospective” symposium. *Transplant proc* 1999; 31 (1-2): 35-9.
13. Pirson Y, Vandeleene B, Squifflet JP. Kidney and kidney-pancreas transplantation in diabetic recipients. *Diabetes Metab* 2000; 26 (Suppl 4): 86-9.
14. Singh RP, Rogers J, Farney AC, Hartmann EL, Reeves-Daniel E, Doares W, et al. Do pretransplant C-peptide levels influence outcomes in simultaneous kidney-pancreas transplantation? *Transplant proc* 2008; 40: 501-512.
15. Halbritter J, Mayer C, Bachmann A, Rasche FM, Uhlmann D, Stumvoll M, et al. Successful simultaneous pancreas kidney transplantation in maturity-onset diabetes of the young type 5. *Transplantation* 2011; 92(8): e45-e47.
16. Cohen D, Ratner LE. Type 2 diabetes: the best transplant option is still uncertain. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 530-532.

17. Rubino F, Marescaux J. Effect of duodenal-jejunal exclusion in a non-obese model of type 2 diabetes: a new perspective for an old disease. *Ann Surg* 2004; 239: 1-11.
18. Patrìti A, Facchiano E, Annetti C, Aisa MC, Galli F, Fanelli C, et al. Early improvement of glucose tolerance after ileal transposition in a non-obese type 2 diabetes rat model. *Obes Surg* 2005; 15: 1258-1264.
19. Cummings DE, Overduin J, Foster-Schubert KE. Gastric bypass for obesity: mechanisms of weight loss and diabetes resolution. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 2608-2615.
20. Elder KA, Wolfe B. Bariatric surgery: a review of procedures and outcomes. *Gastroenterology.* 2007; 132: 2253-2271.
21. Rubino F, Gagner M. Potential of surgery for curing type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Surg* 2002; 5: 554-559.
22. Strader AD, Vahl TP, Jandacek RJ, Woods SC, D'Alessio DA, Seeley RJ. Weight loss through ileal transposition is accompanied by increased ileal hormone secretion and synthesis in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288: E447-E453.
23. Koopmans HS, Ferri GL, Sarson DL, Polak JM, Bloom SR. The effects of ileal transposition and jejunoileal bypass on food intake and GI hormone levels in rats. *Physiol Behav* 1984; 33(4): 601-609.
24. Rask E, Olsson T, Soderberg S, Johnson O, Seckl J, Holst JJ, et al. Impaired incretin response after a mixed meal is associated with isuline resistance in nondiabetic men. *Diabetes Care* 2001; 24: 1640-1645.
25. Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1): an hormone, signaling nutritional abundance, with an unusual therapeutic potential. *Trends Endocrinol Metab* 1999; 10: 229-235.

26. Vahl TP, Paty BW, Fuller BD, Prigeon RL, D'Alessio DA. Effects of GLP-1(7-36)NH₂, GLP-1(7-37), and GLP-1(9-36)NH₂ on intravenous glucose tolerance and glucose-induced insulin secretion in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1772-1779.
27. Natan DM, Schreiber E, Fogel H, Mojsov S, Habener JF. Insulinotropic action of glucagons-like peptide 1 (7-37) in diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 1992; 15: 270-276.
28. Wynne K, Stanley S, Bloom S. The gut and the regulation of body weight. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2576-2582.
29. List JF, Habener JF. Glucagon-like peptide 1 agonists and the development and growth of pancreatic beta cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 286: E876-881.
30. Guidone C, Manco M, Valera-Mora E, Iaconelli A, Gniuli D, Mari A, et al. Mechanisms of recovery from type 2 diabetes after malabsorptive bariatric surgery. *Diabetes* 2006; 55: 2025-2031.
31. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007; 132(6): 2131-2157.
32. Goldfine AB, Mun EC, Devine E, Bernier R, Baz-Hecht M, Jones DB, et al. Patients with neuroglycopenia after gastric bypass surgery have exaggerated incretin and insulin responses to a mixed meal. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(12): 4678-4685.
33. Rassi N, Vencio S. Cirurgia para diabetes. *Diretriz Sociedade Brasileira de Diabetes* 2008: 72-77.
34. Xu G, Stoffers DA, Habener JF, Bonner-Weir S. Exendin-4 stimulates both beta-cell replication and neogenesis, resulting in increased beta-cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats. *Diabetes* 1999; 48(12): 2270-2276.

35. De León DD, Deng S, Madani R, Ahima RS, Drucker DJ, Stoffers DA. Role of endogenous glucagon-like peptide-1 in islet regeneration after partial pancreatectomy. *Diabetes* 2003; 52(2): 365-371.
36. Shimizu H, Timratana P, Schauer PR, Rogula T. Review of metabolic surgery for type 2 diabetes in patients with a BMI < 35 kg/m². *J Obes* 2012; 2012: 1-9.
37. Lee WJ, Chong K, Chen CY. Diabetes remission and insulin secretion after gastric bypass in patients with body mass index < 35 kg/m². *Obes Surg* 2011; 21(7): 889-895.
38. Boza C, Muñoz R, Salinas J, Gamboa C, Klaaseen J, Escalona A, et al. Safety and efficacy of Roux and Y gastric bypass to treat type 2 diabetes mellitus in non-severely obese patients. *Obes Surg* 2011; 21(9): 1330-1336.
39. Scopinaro N, Adami GF, Papadia FS, Camerini G, Carlini F, Fried M, et al. Effects of biliopancreatic diversion on type 2 diabetes in patients with BMI 25 to 35. *Ann Surg* 2011; 253(4): 699-703.
40. DePaula AL, Macedo AL, Schraibman V, Mota BR, Vencio S. Hormonal evaluation following laparoscopic treatment of type 2 diabetes mellitus patients with BMI 20-34. *Surg Endos Interv Tech* 2009; 23(8): 1724-1732.
41. Ramos AC, Galvão Neto MP, Souza YM, Galvão M, Murakami AH, Silva AC, et al. Laparoscopic duodenal-jejunal exclusion in the treatment of type 2 diabetes mellitus in patients with BMI < 30 kg/m². *Obes Surg* 2009; 19(3): 307-312.
42. Geloneze B, Geloneze SR, Fiori C, Stabe C, Tambascia MA, Chaim EA, et al. Surgery for nonobese type 2 diabetic patients: an interventional study with duodenal-jejunal exclusion. *Obes Surg* 2009; 19(8): 1077-1083.

43. Cohen Rv, Schiavon CA, Pinheiro JS, Correa JL, Rubino F. Duodenal-jejunal bypass for treatment of type 2 diabetes in patients with body mass index of 22-34 kg/m²: a report of 2 cases. *Surg Obes Relat Dis* 2007; 3(2): 195-197.
44. Cohen RV, Pinheiro JC, Schiavon CA, Salles JE, Wajcheberg BL, Cummings DE. Effects of gastric bypass surgery in patients with type 2 diabetes and only mild obesity. *Diabetes Care* 2012; 35(7): 1420-1428.
45. Bonatti H, Schmitt T, Northup J, Schirmer B, Swenson BR, Pruett TL, et al. Laparoscopic gastric banding in a kidney-pancreas transplant recipient with new onset type II diabetes mellitus associated with morbid obesity. *Clin Transplant* 2008; 22: 829-832.
46. Sung TC, Lee WJ, Yu HI, Tu CW, Chiang CC, Liao CS. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass in a morbidly obese patient with renal transplant: a case report. *Asian J Endosc Surg* 2011; 4(4): 189-191.

ANEXOS

Anexo 1. Termo de Consentimento Informado e Esclarecido.

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO E ESCLARECIDO

“Efeito do Bypass Gastrointestinal em Y de Roux no Controle Glicêmico de Pacientes Diabéticos Tipo 2, Candidatos ao Transplante de Pâncreas”

O senhor(a) é transplantado de rim e tem diabetes. O transplante renal isoladamente resolve o seu problema renal e permite que o senhor(a) viva sem fazer diálise. No entanto, o seu diabetes permanece sendo controlado somente através de medicamentos. O tratamento mais definitivo do seu diabetes é o transplante de pâncreas. Existe uma cirurgia que estamos testando para o tratamento do diabetes, sem necessitar do transplante de pâncreas. O objetivo deste trabalho é avaliar o efeito desta cirurgia no tratamento do diabetes.

A cirurgia consiste em realizar, sob anestesia geral, uma modificação do tamanho do seu estômago e construir um desvio do intestino de forma a modificar o caminho pelo qual o alimento passa dentro do corpo.

Como qualquer procedimento cirúrgico, esta cirurgia não é isenta de complicações. A grande maioria dos pacientes não apresenta nenhuma complicação séria (98% dos pacientes), no entanto, uma pequena parcela dos pacientes (2%) pode ter as complicações mais sérias levando ao óbito.

O benefício esperado com este procedimento é a resolução ou melhora do controle do açúcar no sangue (cura ou melhora do diabetes) e do controle do colesterol e dos triglicerídeos. Se confirmado estes benefícios, espera-se que o paciente viva com mais saúde uma vez que o diabetes afeta vários órgãos do corpo.

As alternativas de tratamento do diabetes são os medicamentos e o transplante de pâncreas. Os medicamentos levam ao controle do açúcar no sangue quando bem utilizados, no entanto, sem promover a cura definitiva da doença. A grande vantagem de utilizar somente os medicamentos é que o senhor(a) não precisa correr os riscos de realizar uma cirurgia. O transplante de pâncreas, por sua vez, também é uma cirurgia grande e por isto pode ter complicações leves, graves e até levar o paciente à óbito. A vantagem do transplante de pâncreas é que este tratamento já é bem conhecido e resolve completamente o diabetes quando realizado com sucesso. O que esperamos com este estudo é que esta cirurgia proposta possa resolver o seu diabetes sem ter que esperar por outro órgão para transplante e que esta cirurgia do estudo tenha um índice de complicações menor que a do transplante.

Eu, _____(paciente ou responsável)
 fui informado(a) dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada. Recebi informações a respeito do tratamento proposta, das outras formas de tratamento e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão se assim eu o desejar. O Dr. Salvador Gullo Neto certificou-me de que todos os dados desta pesquisa referentes a mim serão confidenciais. Informou também que terei a liberdade de retirar o meu consentimento de participar da pesquisa a qualquer momento. Da mesma forma, fui informado que caso existirem danos a minha saúde, causados diretamente pela pesquisa, terei direito a tratamento médico e indenização conforme estabelece a lei. Também sei que caso existam gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa. Caso tiver novas dúvidas, posso chamar o Dr. Salvador Gullo Neto pelo telefone (51) 9971-0915. Para qualquer pergunta sobre os meus direitos como participante deste estudo ou se penso que fui prejudicado pela minha participação, posso contactar com o Comitê de Ética em pesquisa deste Hospital pelo telefone (51) 3320-3345.

Declaro que recebi cópia do presente Termo de Consentimento.

_____	_____	_____
Assinatura do Paciente	Nome do Paciente	data

_____	_____	_____
Assinatura do pesquisador	Nome do pesquisador	data

Este formulário foi lido para _____ (nome do paciente)

Em ____/____/____ pelo _____ (nome do pesquisador)

Enquanto eu estava presente.

_____	_____	_____
Assinatura da Testemunha	Nome da Testemunha	data

Anexo 2. Carta de aprovação do Protocolo de Pesquisa pela Comissão Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde da PUCRS.



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
FACULDADE DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE

Of. 383/09-PG

Porto Alegre, 21 de setembro de 2009.


Ao Pós-Graduando
Salvador Gullo Neto
N/Faculdade

Prezado Pós-Graduando:

Comunicamos que a proposta de tese intitulada **"Efeito do Bypass Gastrointestinal em Y de Roux no Controle Glicêmico de Pacientes Diabéticos Tipo 2, Candidatos ao Transplante de Pâncreas por Critério Expandido"** foi aprovada pela Comissão Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde.

A mesma deverá ser encaminhada ao Comitê de Ética em Pesquisa, através do setor de **Pesquisas e Estágios**, 2º andar do Hospital São Lucas/PUCRS. Após aprovação do CEP entregar cópia na secretaria do Programa. Em anexo, cópia da avaliação.

Atenciosamente,


Profa. Dr. Magda Lahorgue Nunes
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação
em Medicina e Ciências da Saúde

C/c: Prof. Dr. Cláudio Corá Mottin

PUCRS

Campus Central
Av. Ipiranga, 6690 - P. 60 - 3º andar - CEP 90610-000
Porto Alegre - RS - Brasil
Fone: (51) 3320-3318 - Fax (51) 3320-3316
E-mail: medicina-pg@pucrs.br
www.pucrs.br/famed/pos

Anexo 3. Carta de aprovação do Protocolo de Pesquisa pelo Comitê de Ética e Pesquisa da PUCRS.



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

OF.CEP-166/11

Porto Alegre, 21 de janeiro de 2011.

O Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS apreciou e aprovou seu protocolo de pesquisa registro CEP 10/05309 intitulado **"Efeito do by-pass gastrointestinal em Y de Roux no controle glicêmico de pacientes diabéticos tipo 2, candidatos ao transplante de pâncreas por critério expandido"**.

Salientamos que seu estudo pode ser iniciado a partir desta data.

Os relatórios parciais e final deverão ser encaminhados a este CEP.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Rodolfo Herberto Schneider
Coordenador do CEP-PUCRS

Ilmo. Sr.
Prof. Dr. Cláudio Corá Mottin
Nesta Universidade

PUCRS | **Campus Central**
Av. Ipiranga, 6690 – 3º andar – CEP: 90610-000
Sala 314 – Fone Fax: (51) 3320-3345
E-mail: cep@pucrs.br
www.pucrs.br/prppg/cep

Anexo 4. Carta de formalização de apoio financeiro para a realização da pesquisa.



São Paulo, 25 de outubro de 2010

A/C: Dr. Salvador Gullo Neto
Hospital São Lucas da PUCRS
Av. Ipiranga, 6690
Porto Alegre - RS

DECLARAÇÃO DE APOIO FINANCEIRO

Ref.: O efeito do By-pass Gastrointestinal em "Y de Roux" no Controle Glicêmico de Pacientes Diabéticos Tipo 2, Candidatos ao Transplante de Pâncreas por Critério Expandido

Prezado Dr. Salvador:

Vimos por meio desta confirmar o apoio da Johnson & Johnson no projeto de pós-graduação acima referido, no valor de R\$ 22.600,00 mais produto, conforme discriminação abaixo:

- 1) Reserva de até R\$ 12.000,00 para tratar possíveis complicações, que possam ocorrer durante este estudo.
- 2) R\$ 9.600,00, representando bolsa auxílio para aluno de graduação por 24 meses, ou seja R\$ 400,00/mês;
- 3) R\$ 1.000,00 para cópias plotagens e encadernações;
- 4) 10 kits do produto RLA001

Esperando que estas informações sejam suficientes para protocolo junto ao Comitê de Ética, colocamo-nos à disposição para eventuais dúvidas.

Atenciosamente,

Mariel Wahrhaft

Gerente de Vendas

Ethicon Endo Surgery

Anexo 5. Tabela de dados.

	paciente 1	paciente 2	paciente 3	paciente 4	paciente 5	
pré-op	100	70	60	88	60	
mês 1	60	26	20	20	30	DDI
mês 2	60	20	0	20	20	
mês 3	50	20	0	20	0	
mês 6	20	16		20	0	
1 ano	0	26				
pré-op	33	30	34	34	34	
mês 1	31	27,1	32	31,6	32	IMC
mês 2	30	25,9	31	29	30,8	
mês 3	28	23,8	28,5	28,4	29,4	
mês 6	26,8	20,9		26,4	27	
1 ano	25,9	19,3				
pré-op	33	30	34	34	34	
pré-op	254	263	152	260	288	
mês 1	190	242	125	206	130	Glu
mês 2	154	180	98	84	148	
mês 3	157	153	113	78	112	
mês 6	145	122		102	97	
1 ano	106	117				
pré-op	9,7	9,4	8,6	9,5	9,4	
mês 1	8,9	9,2	8	8,7	9,7	HbA1c
mês 2	8,5	8,9	6,9	8,9	6,7	
mês 3	8	8,8	6,3	8	6,3	
mês 6	7,9	7,2		7	6,1	
1 ano	7,1	7,3				
pré-op	232	424	147	216	273	
mês 1	131	314	149	118	164	Col
mês 2	130	280	120	102	153	
mês 3	139	249	131	127	162	
mês 6	133	235		120	148	
1 ano	124	230				
pré-op	361	429	166	288	288	
mês 1	341	384	129	178	145	TG
mês 2	253	297	98	171	192	
mês 3	262	273	101	163	185	
mês 6	197	239		145	145	
1 ano	177	208				
pré-op	2	1,7	1,4	1,6	1,2	
mês 1	1,97	1,5	2,8	2,3	1,3	Creat
mês 2	1,96	1,5	1,8	2,5	1	
mês 3	2,35	1,5	2,6	1,9	1	
mês 6	1,68	0,8		1,8	0,8	
1 ano	1,78	1,1				

Anexo 6. Submissão do artigo para periódico internacional.

AJT-B-13-00075 Received - confirmation

[Show Details](#)

From: ajtoffice@emory.edu
To: sgulloneto@yahoo.com
20-Jan-2013

Dear Dr. Gullo-Neto:

This is an automatically generated email to confirm that your manuscript entitled "Metabolic Surgery for treatment of Type 2 Diabetes on pancreas after kidney transplant candidates" has been received by the American Journal of Transplantation.

Submission of a manuscript to AJT implies that the content has not been published previously and will not be submitted for publication elsewhere while the manuscript is under review.

Collection of Copyright Transfer Agreement (CTA) form:

If your paper is accepted, the Submitting Author will be contacted and asked to complete the eCTA form online via this ScholarOne Manuscripts site.

Your manuscript reference number is AJT-B-13-00075. Please quote this number when making any enquiries to the Editorial Office regarding the status of your manuscript.

Yours sincerely,

Editorial Office
American Journal of Transplantation

Anexo 7. Artigo submetido para publicação.

Metabolic Surgery for treatment of Type 2 Diabetes on pancreas after kidney transplant candidates

Salvador Gullo-Neto 1,2

Alexandre Vontobel Padoin 1,2

Jose Eduardo Queiroz de Carvalho 2

Rodrigo Wendling 3

Moacir Alexandre Traesel 4

Leonardo Kroth 4

Carolina Miranda 5

Andresa Colombo Balestro 6

Rodrigo Siqueira 7

Bruno Chao Lisot 7

Sabrina Lima 7

David Saitovitch 1,4

Claudio Corá Mottin 1,2

1 – Professor, Medical School of the Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul (PUCRS).

2 – General and Digestive Tract Surgery Service, São Lucas Hospital- PUCRS.

3 – Anesthesiology Service, São Lucas Hospital - PUCRS.

4 – Nephrology Service, São Lucas Hospital - PUCRS

5 – Clinical Nutritionist

6 – Endocrinologist

7 – Student, Medical School of the Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul (PUCRS).

Mail post address:

Dr. Salvador Gullo Neto

Av. Ipiranga 6690 cj 607

Porto Alegre – RS – Brazil

Zip Code 90610-000

sgulloneto@yahoo.com

Running Title:

Metabolic Surgery for T2DM on PAK candidates

Key Words:

Metabolic surgery, diabetes, pancreas transplant, bariatric surgery, kidney transplant

Abbreviations

BMI – Body Mass Index

Creat – creatinine

DID – daily insulin dose

DM – Diabetes Mellitus

FBG – fasting blood glucose

HbA1c – glycosilated hemoglobin

KTA – kidney transplant alone

PAK – pancreas after kidney

SPK – simultaneous pancreas kidney

T1DM – Diabetes Mellitus type 1

T2DM – Diabetes Mellitus type 2

TChol – total cholesterol

TG - triglycerides

Abstract

Metabolic Surgery for the treatment of type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) in patients not morbidly obese (BMI <35 kg/m²) has been widely studied. Taking into account that approximately 12% of pancreas transplants are performed in T2DM patients, we thought to evaluate the impact of the metabolic surgery in the management of obese T2DM on the waiting lists for pancreas transplant. We performed a Roux-en-Y gastrointestinal bypass in 5 insulin-dependent T2DM patients, candidates for pancreas after kidney transplant (PAK), with BMI <35 kg/m². Three patients became insulin independent by the end of the first year while the other two have reduced insulin requirements by 70%. Furthermore, all patients achieved improved control on lipids levels. We conclude the surgery is effective in controlling blood glucose and lipids metabolism in obese T2DM kidney transplant recipients. In this population, a pancreas transplant, along with its associated morbidity, may be avoided.

Introduction

In the last few decades, we have witnessed the emergence of new therapies for the treatment of Diabetes Mellitus (DM), including surgical procedures (1-5). Simultaneous pancreas and kidney transplantation (SPK) is currently the treatment of choice for patients with type 1 Diabetes Mellitus (T1DM), and end-stage chronic renal failure (6). A considerable number of patients with insulin-dependent type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), may also benefit from SPK (1,3). More recently, the surgical experience in the treatment of morbid obesity by various techniques entailed the resolution of T2DM and lipidic metabolism disorders in most cases reported (7,8). The impact of these procedures in patients not morbidly obese (BMI <35 kg/m²) is still a matter of debate and its application on a large scale is not well defined (4,5,9-11).

According to the United Network for Organ Sharing (UNOS), 12% of pancreas transplants performed worldwide in the last decade were in patients with T2DM, with results similar to those obtained in patients with T1DM (3). Considering the significant number of T2DM patients who are candidates for pancreas transplantation (12), we questioned what is the best treatment for this select group of patients? SPK or the kidney transplantation alone (KTA) associated with a metabolic procedure?

Pancreas transplantation results are well known (1-3,6,12-17). However, the performance of this procedure depends on the availability of pancreas for donation. It is public knowledge the shortage of organs for transplant. Waiting lists for any form of organ transplantation grow more rapidly than the capacity of the transplant system to solve it. Thus, even receiving a KTA from a living donor, the patient remains diabetic,

and the underlying condition tends to progress (1,2,12,13). Also, pancreas transplantation carries a not negligible morbidity, two to three times greater than KTA (1,2).

As an alternative, a metabolic procedure (13) seems to offer an improvement of the underlying disease, T2DM, without a dependence on external factors. Enabling the comprehensive treatment of these patients, without the need for two simultaneous grafts, would facilitate the logistics of treatment, and promote a reduction in waiting lists for pancreas transplantation. This could offer a real benefit to the whole transplants system. It is worth emphasizing that the mortality associated with the metabolic procedures (7) tends to be lower than renal transplantation (1,2) and, as a consequence, than pancreas transplantation as well (6), decreasing the surgical risks for candidate patients.

Thus, we thought to evaluate the effects of a metabolic procedure (Roux-en-Y gastrointestinal bypass) in insulin-dependent T2DM kidney transplant patients.

Materials and Methods

A uncontrolled experimental study was conducted in patients who met the following inclusion criteria:

- Successful kidney transplant (creatinine <2.0 mg/dL) for at least 6 months;
- Insulin-dependent, type 2, Diabetes Mellitus;
- BMI <35 kg/m²;
- normal or high serum C Peptide (> 1 ng/ml);
- negative Anti-GAD antibodies;
- negative Anti-islets antibodies;
- negative Anti-insulin antibodies.

All patients were informed of the experimental nature of the procedure and were only enrolled after signing an informed consent.

The metabolic surgery defined as the standard procedure was the Roux-en-Y gastroplasty with jejunioileal bypass. The technique consists in creating a new gastric chamber with volumetric capacity of approximately 100 cm³, excluding the remaining stomach from the normal intestinal transit and redirecting the bolus through a Roux-en-Y reconstruction, as illustrated in figure 1. The section of the biliopancreatic limb was held at 75 cm from the Treitz's angle. The anastomosis of the alimentary limb with biliopancreatic limb was performed at 150 cm from the previous sectioned area of the

small intestine. In the excluded stomach, we chose to perform routine gastrostomy for administration of immunosuppressive drugs and for feeding, in case of surgical complication with the new gastric chamber.

The variables analyzed pre and post procedure were daily insulin dose, BMI, fasting blood glucose, HbA1c, serum cholesterol, triglycerides, creatinine, patient survival of patients at 1 year and surgical, clinical and/or immunological complications.

This study was approved by the Research Ethics Committee of the Pontificia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - PUCRS in January 2011 (CEP 10/05309).

Statistical Analysis

Continuous data were described using mean, standard deviation, and range. Categorical data were expressed using counts. To evaluate the effect of intervention over time on selected variables we used a linear mixed model for repeated measurements (growth model) allowing for a random intercept. Additionally, to express variation over time we calculated the percent change from baseline to 12 months. Patient data were presented using individual profile plots. Significance level was set at $\alpha=0.05$. Data were analysed using SPSS version 18.0.

Results

In the period between January 2011 and December 2012, 10 T2DM kidney transplant patients were referred to the transplant team as candidates of PAK. Five patients (3 females/2 males) were selected for the procedure. Their demographic data are presented in Table 1.

Metabolic improvement was observed for every included patient, after the metabolic surgery. Daily insulin dose (figure 2a), body mass index (figure 2b), fasting blood glucose (figure 2c), glycosilated hemoglobin (figure 2d), serum cholesterol (figure 2e), and serum triglycerides (figure 2f) all dropped markedly from the time of the procedure.

Regarding insulin requirement, 3 patients became completely insulin-free (end of the 2nd post-operative month, end of the 3rd post operative month and end of the first year post procedure, respectively). The remaining 2 patients, had an average reduction in the daily requirement at about 70% of the pre-procedure dose (figure 2a).

On table 2 we present estimated means for selected variables obtained in a linear mixed model over time and its statistics significance.

With respect to BMI, an average of 23% reduction was observed for the 4 patients who completed a 6-month period of monitoring. All the patients fell into the “normal” or “overweight” range (figure 2b).

One patient died in the fourth month of post-operative due to infectious complications. In addition, another patient presented wound infection, treated properly with local drainage only. Two patients had difficulty in the introduction of solid foods. Those were treated successfully with nutritional counseling and dietary supplements.

Finally, all the changes occurred in the context of a stable renal function, as depicted in figure 2g. Only one patient presented deterioration of her renal function, as she deteriorated clinically after developing septic shock. This patient died 4 months after surgery, as previously mentioned.

Discussion

Indication of metabolic surgery for the treatment of T2DM is fairly recent and the experience with this form of treatment is limited to a few publications (5,9,10,11). When the transplant variable is added to this scenario, the data are even scarcer. The treatment of type 2 diabetes with bariatric surgery in patients morbidly obese with kidney transplant has been reported in a few studies (18,19). Regarding metabolic surgery in renal transplanted patients with a BMI below 35 kg/m², there are no reports to date, to the best of our knowledge.

In this case series we noticed a significant improvement in the metabolic (glycemic and lipids) control. Fasting serum glucose, glycosylated hemoglobin, total cholesterol and triglycerides all improved during follow-up, clearly demonstrating the impact of the procedure.

Three patients stopped using exogenous insulin, while in the other two the daily dose was significantly reduced. In fact, the latter two patients had reduced the daily insulin dose to approximately 30% of the initial dose. Interestingly both had a longer time of T2DM, as well as longer time on insulin therapy. Similar data has been published recently, suggesting a worse outcome in patients with longer time of the disease, and using exogenous insulin for longer (9).

Regarding BMI, the decrease observed was proportionally smaller than the observed in morbidly obese patients, with the same surgery (9,11). The median reduction in BMI in our sample was 23% during the first 6 months of the procedure. All patients become within the classification of normal or overweight. The perception of the

team is that the procedure promotes an adjustment in the body composition of the individual, limiting the weight loss to the exceeding fatty mass. For this reason, it is expected that the loss in patients with a BMI <35 kg/m² is proportionately smaller. This reinforces the hypothesis that a change in normal intestinal transit, somehow, modifies the hormonal physiology of the incretins on entero-insular axis, leading to improvements in early glycemic control, independently of the amount of weight lost (in this sample, 2 patients become insulin-free before the third month) (5,8,9,10,11).

One patient died in the fourth post-operative month. The surgery and the immediate post-operative period were uneventful. At the end of the second month, the patient returned with graft pyelonephritis. She was admitted and treated with intravenous antibiotics. Also she was euglycemic, without exogenous insulin use, and with preserved nutritional status. As the patient did not improve with treatment, a computed tomography of the abdomen was performed. Splenic abscesses were identified. Percutaneous drainage was attempted but splenectomy was performed next day. During the following month, the patient slowly recovered and was discharged. However, in the fourth month, she was re-admitted with severe sepsis, and died of multiple organ failure. It is likely that her nutritional status was aggravated by the multiple infectious complications. Furthermore, the metabolic procedure performed, with its restrictive/disabsorptive features, may also have negatively influenced the outcome.

Despite the above mentioned case, in the other patients included in the study, the outcome was satisfactory, significantly modifying the glucose and lipids metabolism, suggesting potential role for surgical procedures in the treatment of complicated T2DM. Considering the case of pancreas transplantation candidates, the potential impact would

be significant. According to UNOS data, in the last decade 12% of pancreas transplants worldwide were performed in T2DM (3). It means that this significant number of patients on the waiting list for pancreas transplant would be potential candidates for metabolic procedure (12). Additionally, the average cost of the metabolic procedure is lower than the cost of pancreas transplantation. Thus, the potential financial impact of such an alternative therapy should be considered and encourage further studies.

The space for the indication of this surgery remains open. New studies with larger samples and long-term monitoring can help to identify which patients may obtain the greatest benefit from this treatment.

Acknowledgments

An educational grant by Johnson & Johnson funded the present study.

Disclosure

The authors of this manuscript have no conflicts of interest to disclose as described by the American Journal of Transplantation.

References

1. Wiseman AC, Gralla J. Simultaneous pancreas kidney transplant versus other kidney transplant options in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 656-664.
2. Pirson Y, Vandeleene B, Squifflet JP. Kidney and kidney-pancreas transplantation in diabetic recipients. *Diabetes Metab* 2000; 26 (Suppl 4): 86-9.
3. Sampaio MS, Kuo HT, Bunnapradist S. Outcomes of simultaneous pancreas-kidney transplantation in type 2 diabetic recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1198-1206.
4. Rubino F. Bariatric surgery: effects on glucose homeostasis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006;9: 497-507.
5. Cohen RV, Pinheiro JC, Schiavon CA, Salles JE, Wajcheberg BL, Cummings DE. Effects of gastric bypass surgery in patients with type 2 diabetes and only mild obesity. *Diabetes Care* 2012; 35(7): 1420-1428.
6. Gruessner AC, Sutherland DER. Pancreas transplant outcomes for United States (US) and non-US cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) as of June 2004. *Clin Transplant* 2005; 19:433-455.

7. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrback K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004; 292: 1724-1737.
8. Mottin CC, Padoin AV, Schroer CE, Barancelli FT, Glock L, Repetto G. Behavior of type 2 Diabetes Mellitus in morbid obese patients submitted to gastric bypass. *Obes Surg* 2008;18: 179-81.
9. Shimizu H, Timratana P, Schauer PR, Rogula T. Review of metabolic surgery for type 2 diabetes in patients with a BMI < 35 kg/m². *J Obes* 2012; 2012: 1-9.
10. Lee WJ, Chong K, Chen CY. Diabetes remission and insulin secretion after gastric bypass in patients with body mass index < 35 kg/m². *Obes Surg* 2011; 21(7): 889-895.
11. Boza C, Muñoz R, Salinas J, Gamboa C, Klaaseen J, Escalona A, et al. Safety and efficacy of Roux and Y gastric bypass to treat type 2 diabetes mellitus in non-severely obese patients. *Obes Surg* 2011; 21(9): 1330-1336
12. Cohen D, Ratner LE. Type 2 diabetes: the best transplant option is still uncertain. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 530-532.
13. Sener A, Cooper M, Bartlett ST. Is there a role for pancreas transplantation in type 2 diabetes mellitus? *Transplantation* 2010;90 (2): 121-123.
14. Kaufman DB, Sutherland DER. Simultaneous pancreas-kidney transplants are appropriate in insulin-treated candidates with uremia regardless of diabetes type. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 957-959.
15. Chakerra HA, Bodner JK, Heilman RL, Mulligan DC, Moss AA, Mekeel KL, et al. Allograft outcomes after simultaneous pancreas kidney transplantation

- comparing T1DM with T2DM (detectable C-peptide and absence of glutamic acid decarboxylase 65 antibody). *Transplant Proc* 2010; 42(7): 2650-2652.
16. Scalea JR, Cooper M. Current concepts in the simultaneous transplantation of kidney and pancreas. *J Intensive Care Med* 2012; 27(4): 199-206.
17. Singh RP, Rogers J, Farney AC, Hartmann EL, Reeves-Daniel E, Doares W, et al. Do pretransplant C-peptide levels influence outcomes in simultaneous kidney-pancreas transplantation? *Transplant proc* 2008; 40:501-512.
18. Bonatti H, Schmitt T, Northup J, Schirmer B, Swenson BR, Pruett TL, et al. Laparoscopic gastric banding in a kidney-pancreas transplant recipient with new onset type II diabetes mellitus associated with morbid obesity. *Clin Transplant* 2008; 22: 829-832.
19. Sung TC, Lee WJ, Yu HI, Tu CW, Chiang CC, Liao CS. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass in a morbidly obese patient with renal transplant: a case report. *Asian J Endosc Surg* 2011; 4(4): 189-191.

Tables

Table 1 – Demographic data

Table 2 – Estimated means for selected variables obtained in a linear mixed model over time.

Table 1 . Demographic data

n (5)	Mean +/- SD	Range
Age (years)	53 +/- 6	42 - 65
BMI (kg/m ²)	33 +/- 1	30 - 34
Time of T2DM (years)	15 +/- 5	5 - 27
Time on insulin (years)	5 +/- 2	4 - 10
Time of kidney TX (years)	5,6 +/- 2	4 - 10

Table 2 – Estimated means for selected variables obtained in a linear mixed model over time.

Time (mo.)	DID (UI)	BMI (Kg/m ²)	FBG (mg/dL)	HbA1c (%)	TChol (mg/dL)	TG (mg/dL)	Creat (mg/dL)
0	76 ± 8	33 ± 1	243 ± 19	9.3 ± 0.4	258 ± 33	306 ± 40	1.6 ± 0.2
1	31 ± 8	31 ± 1	179 ± 19	8.9 ± 0.4	175 ± 33	235 ± 40	2.0 ± 0.2
2	24 ± 8	29 ± 1	133 ± 19	7.9 ± 0.4	157 ± 33	202 ± 40	1.8 ± 0.2
3	18 ± 8	28 ± 1	123 ± 19	7.4 ± 0.4	162 ± 33	197 ± 40	1.9 ± 0.2
6	10 ± 9	26 ± 1	107 ± 20	6.8 ± 0.4	147 ± 33	154 ± 41	1.3 ± 0.3
12	2 ± 11	24 ± 1	88 ± 26	6.7 ± 0.5	132 ± 36	110 ± 44	1.4 ± 0.3
LMM Sig.	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,100
Δ%	-96.9	-26.7	-63.8	-27.7	-49.1	-64.1	-8.3

Data are presented as mean ± standard error. DID: daily insulin dose, BMI: Body Mass Index, FBG: fasting blood glucose, HbA1c: Glycosilated Hemoglobin, TChol: total cholesterol, TG: triglycerides, Creat: creatinine. LMM Sig: Linear mixed model significance for time effect. Δ%: percent change from baseline to 12 mo.

Figures

Figure 1. Roux-en-Y gastrointestinal bypass.

Figure 2. Individual profile plots for selected variables: (a) Daily Insulin Dose, (b) Body Mass Index, (c) Fasting Blood Glucose, (d) HbA1c, (e) Total Cholesterol, (f) Triglycerides, (g) Creatinine

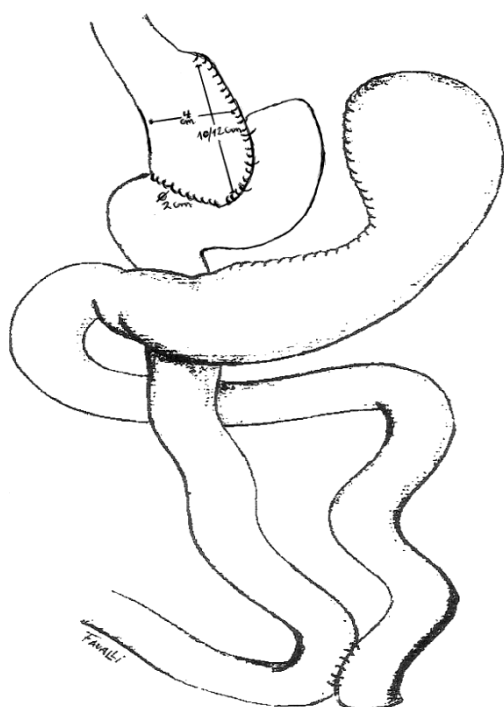


Figure 1. Roux-en-Y gastrointestinal bypass.

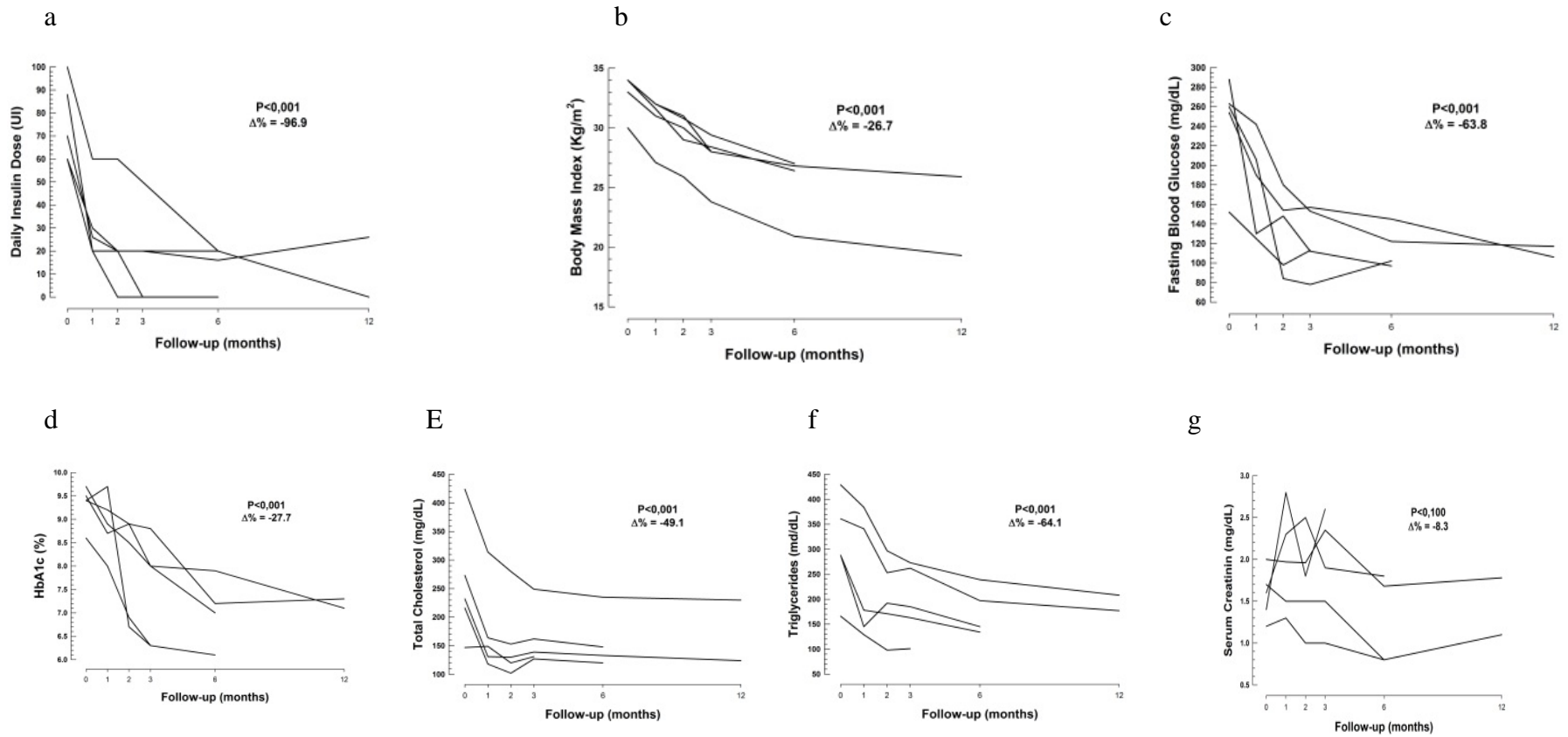


Figure 2 – Individual profile plots for selected variables: (a) Daily Insulin Dose, (b) Body Mass Index, (c) Fasting Blood Glucose, (d) HbA1c, (e) Total Cholesterol, (f) Triglycerides, (g) Creatinine