

CORRELAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS PRÉ E PÓS-OPERATÓRIOS DE GLP-1/GLP-2 E A PERDA DE PESO APÓS O BYPASS GÁSTRICO EM Y-DE-ROUX: UM ESTUDO PROSPECTIVO

Correlation between pre and postoperative levels of GLP-1/GLP-2 and weight loss after Roux-en-Y gastric bypass: a prospective study

Everton **CAZZO**¹, Martinho Antonio **GESTIC**¹, Murillo Pimentel **UTRINI**¹, José Carlos **PAREJA**¹,
Elinton Adami **CHAIM**¹, Bruno **GELONEZE**², Maria Rita Lazzarini **BARRETO**¹, Daniéla Oliveira **MAGRO**¹

Trabalho realizado no ¹Departamento de Cirurgia e ²Laboratório de Investigação em Metabologia e Diabetes (Limed), Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Campinas, SP, Brasil

DESCRIPTORIOS - Cirurgia bariátrica. Obesidade. Derivação gástrica. Peptídeo 2 semelhante ao glucagon. Peptídeo 1 semelhante ao glucagon

RESUMO - Racional: O papel de hormônios gastrointestinais sobre a homeostase glicêmica e a obtenção e manutenção da perda de peso após a cirurgia bariátrica parece ser elemento fundamental na compreensão dos benefícios observados após estes procedimentos. **Objetivo:** Determinar se há correlação entre os níveis pré e pós-operatórios de GLP-1 e GLP-2 com a perda do excesso de peso após o bypass gástrico em Y-de-Roux. **Métodos:** Estudo prospectivo exploratório que envolveu 11 indivíduos submetidos ao bypass gástrico, acompanhados por 12 meses. Os níveis GLP-1 e GLP-2 após um teste de refeição padrão foram determinados antes e 12 meses após a operação e então foram correlacionados com o percentual de perda do excesso de peso. **Resultados:** Houve aumento significativo da área sob a curva do GLP-2 após a operação (945,3±449,1 vs.1787,9±602,7; p=0,0037); a área sob a curva do GLP-1 apresentou tendência não-significativa à elevação após o procedimento (709,6±320,4 vs.1026,5±714,3; p=0,3808). O percentual médio de perda de peso foi 66,7±12,2%. **Conclusão:** Não houve nenhuma correlação significativa entre os níveis pré e pós-operatórios das áreas sob as curvas de GLP-1 e GLP-2 com o percentual de perda de peso atingido após um ano.

Correspondência:

Everton Cazzo
E-mail: notrevezzo@yahoo.com.br e
evertoncazzo@yahoo.com.br

Fonte de financiamento: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP, protocolo 2009/50430-6.
Conflito de interesse: não há

Recebido para publicação: 21/06/2016
Aceito para publicação: 13/09/2016

HEADINGS - Bariatric surgery. Obesity. Gastric bypass. Glucagon-like peptide 2. Glucagon-Like Peptide 1

ABSTRACT - Background: The role of gut hormones in glucose homeostasis and weight loss achievement and maintenance after bariatric surgery appears to be a key point in the understanding of the beneficial effects observed following these procedures. **Aim:** To determine whether there is a correlation between the pre and postoperative levels of both GLP-1 and GLP-2 and the excess weight loss after Roux-en-Y gastric bypass (RYGB). **Methods:** An exploratory prospective study which enrolled 11 individuals who underwent RYGB and were followed-up for 12 months. GLP-1 and GLP-2 after standard meal tolerance test (MTT) were determined before and after surgery and then correlated with the percentage of excess loss (%EWL). **Results:** GLP-2 AUC presented a significant postoperative increase (945.3±449.1 vs.1787.9±602.7; p=0.0037); GLP-1 AUC presented a non-significant trend towards increase after RYGB (709.6±320.4 vs. 1026.5±714.3; p=0.3808). Mean %EWL was 66.7±12.2%. There was not any significant correlation between both the pre and postoperative GLP-1 AUCs and GLP-2 AUCs and the %EWL achieved after one year. **Conclusion:** There was no significant correlation between the pre and postoperative levels of the areas under the GLP-1 and GLP-2 curves with the percentage of weight loss reached after one year.

INTRODUÇÃO

O papel dos hormônios gastrointestinais na homeostase glicêmica e obtenção e manutenção da perda de peso após cirurgia bariátrica parece ser ponto crucial na compreensão dos efeitos benéficos observados após estes procedimentos. A significativa perda de peso após o bypass gástrico em Y-de-Roux já foi extensivamente relatada na literatura². Inicialmente, ela foi considerada como um efeito da redução na capacidade volumétrica do estômago, causada pela confecção de um reservatório gástrico com capacidade entre 20 e 40 ml, associada à má-absorção causada pela exclusão de cerca de 250 cm de intestino delgado do trânsito alimentar^{7,9,18}. Recentemente, todavia, diversos hormônios gastrointestinais cuja liberação é afetada pelas alterações anatômicas provocadas pela operação foram também envolvidos neste processo¹⁵.

A produção e liberação do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) e do peptídeo semelhante ao glucagon-2 (GLP-2) se alteram dramaticamente após o procedimento, especialmente quando eles se associam à exclusão duodenal ou à passagem de maior volume de nutrientes pelo íleo distal^{13,20,21}. O GLP-1 apresenta relevantes efeitos promotores de secreção e sensibilidade à insulina, além de atividades relacionadas à regulação da saciedade, enquanto o GLP-2 desempenha papel enterotrófico relacionado ao estímulo da proliferação celular dos enterócitos e da absorção de nutrientes^{10,13}.

Este estudo teve como objetivo determinar a existência de correlação significativa entre os níveis pré e pós-operatórios de GLP-1 e GLP-2 com a perda do excesso de peso observada após o bypass gástrico em Y-de-Roux.

MÉTODOS

O presente estudo foi avaliado e aprovado pelo comitê local de ética em pesquisa da Unicamp. A operação foi indicada conforme os critérios do Consenso dos National Institutes of Health (NIH).

Foi realizado um estudo prospectivo exploratório tipo coorte que recrutou 11 indivíduos com obesidade mórbida com idades entre 18 e 65 anos que foram submetidos ao bypass gástrico em Y-de-Roux entre janeiro de 2011 e dezembro de 2012. Os critérios de exclusão foram: tabagismo, doenças crônicas que pudessem afetar a ingestão alimentar e/ou causar perda de peso (câncer, hepatopatia, nefropatia, Aids), doenças endócrinas (doença de Cushing, diabetes melito tipos 1 e 2, doença de Addison), uso de inibidores da dipeptil-peptidase-4 (DPP-IV) e uso de drogas que pudessem afetar a ingestão alimentar e/ou causar perda de peso. Os indivíduos foram avaliados imediatamente antes e 12 meses após a operação.

Todos os procedimentos foram realizados pela mesma equipe cirúrgica, usando a mesma técnica. As principais características do bypass gástrico em Y-de-Roux foram: uma bolsa gástrica de 30 ml, uma alça biliopancreática de 100 cm, uma alça alimentar de 150 cm e um canal comum constituído pelo intestino delgado restante.

Os exames laboratoriais incluíram as curvas pós-prandiais pré e pós-operatórias de GLP-1 e GLP-2, após um teste de tolerância à refeição padrão (MTT). Os níveis de GLP-1 e GLP-2 foram determinados através de ensaios imunoenzimáticos Elisa; foram realizadas dosagens após o MTT antes e após a operação. Após jejum noturno, os indivíduos foram submetidos ao MTT, baseado em refeição mista contendo 515 kcal (41,8% gorduras, 40,7% carboidratos e 17,5% proteínas). Amostras sanguíneas foram colhidas para dosagem de GLP-1 e GLP-2 nos tempos -15, 0, 30, 45, 60, 90, 120, 150 e 180 min. Para a análise de GLP-1 e GLP-2, as amostras foram colhidas em tubos com EDTA3 e diprotin Sigma. As amostras séricas eram armazenadas em um freezer a -80°C para análise posterior de GLP-1 e GLP-2 em kits específicos de Elisa (Elisa, Millipore - Billerica M.A). As seguintes variáveis foram também analisadas: idade, gênero, índice de massa corporal (IMC), peso, perda do excesso de peso (PEP) e percentual de perda do excesso de peso (%PEP).

Análise estatística

Os resultados foram expressos como médias±desvios-padrão (média±DP). As áreas sob a curva (ASC) de GLP-1 e GLP-2 foram calculadas através da regra trapezoidal. Para comparação de medidas contínuas antes e após a operação, foi utilizada a análise por ANOVA. As ASCs pré e pós-operatórias de GLP-1 e GLP-2 no grupo de estudo foram correlacionadas com o %PEP por meio dos testes de correlação de Spearman. O nível de significância adotado foi 5% (valor de $p < 0,05$). O software SPSS v.16.0 (Chicago, IL, USA) foi utilizado para a análise.

RESULTADOS

Dos 11 indivíduos submetidos ao bypass gástrico em Y-de-Roux e que foram seguidos por 12 meses, 54,5% eram mulheres. Na fase inicial, a idade média era de 36,7±8,2 anos; o peso pré-operatório médio era 123,5±13,1 kg; o IMC médio pré-operatório era 46,3±3,1 kg/m². A morbidade global foi de 9,1% e não houve mortalidade. A operação levou à reduções significativas de peso (123,5±13,1 vs. 85,3±16,1 kg; $p < 0,001$); IMC (46,3±3,1 vs. 32,1±6,0 kg/m²; $p < 0,001$); a perda média de peso foi de 38,2±15,2 kg; o %PEP médio foi de 66,7±12,2%. Estes achados são apresentados na Tabela 1.

TABELA 1 - Características dos indivíduos na fase inicial e 12 meses após a operação

Idade (anos)	36,7±8,2		
Sexo	Feminino: 54,5% Masculino: 45,5%		
%PEP	66,7±12,2%		
	Pré-operatório	Pós-operatório	p
Peso (kg)	123,5±13,1	85,3±16,1	<0,0001
IMC (kg/m ²)	46,3±3,1	32,1±6,0	<0,0001

%PEP=percentual de perda do excesso de peso; IMC=índice de massa corporal

Após a operação, na curva após o MTT, houve aumento significativo dos níveis de GLP-1 apenas aos 45 min. A ASC do GLP-1 apresentou elevação pós-operatória não significativa (709,6±320,4 vs. 1026,5±714,3; $p = 0,3808$). A ASC incremental do GLP-1 também apresentou elevação não significativa após a operação (79,4±108,3 vs. 438,2±889,0; $p = 0,1414$). Após a operação, após o MTT, foram observados aumentos significativos na curva do GLP-2 em todos os tempos avaliados desde 15 até 180 min. A ASC do GLP-2 aumentou significativamente após a operação (945,3±449,1 vs. 1787,9±602,7; $p = 0,0037$). A ASC incremental também apresentou aumento significativo após a operação (44,0±306,1 vs. 947,5±604,0; $p = 0,0003$). Na Tabela 2, são mostrados os achados detalhados dos níveis de GLP-1 e GLP-2 em todos os tempos antes e 12 meses após o procedimento.

TABELA 2 - Níveis de GLP-1 e GLP-2 e áreas sob as curvas convencionais e incrementais de GLP-1 e GLP-2 após o MTT padrão antes e 12 meses após a operação

	Tempo (minutos)	Pré-operatório	Pós-operatório	P
Curva de GLP-1 (ng/mL)	-15	3,4±0,5	3,3±3	0,853
	0	3,7±0,5	3,2±3	0,674
	15	3,8±0,5	11,2±13,7	0,077
	30	4,2±0,7	13±17,8	0,107
	45	3,6±0,5	7,1±5,4	0,048
	60	3,9±0,7	5,9±5,9	0,297
	90	3,8±0,6	4,2±2,6	0,703
	120	4±0,6	3,9±2,1	0,866
	150	3,7±0,6	3,8±2	0,616
	180	4±0,7	3,3±1,8	0,455
Curva de GLP-2 (ng/mL)	-15	4,6±3,4	4,5±0,9	0,941
	0	4,7±2,8	4±0,8	0,582
	15	4,8±3	13,9±1,4	<0,0001
	30	5±2,6	14,8±1,7	<0,0001
	45	5±2,7	12,9±1,7	<0,0001
	60	5±2,4	11,5±1,3	<0,0001
	90	5,1±2,8	9,7±1,1	0,002
	120	4,6±2,3	9,1±1	0,001
	150	4,3±2,1	6,9±0,9	0,031
	180	4,6±2,5	7±0,9	0,044
GLP-1 ASC		709,6±320,4	1026,5±714,3	0,543
GLP-1 ASC incremental		79,4±108,3	438,2±889,0	0,1414
GLP-2 ASC		945,3±449,1	1787,9±602,7	0,0037
GLP-2 ASC incremental		44±306,1	947,5±604,0	0,0003

GLP-1=peptídeo semelhante ao glucagon-1; GLP-2=peptídeo semelhante ao glucagon-2; ASC=área sob a curva; MTT=teste de tolerância à refeição

Em relação à correlação com o %PEP obtido após um ano da operação, não foram observadas correlações significativas tanto com as ASCs pré quanto pós-operatórias de GLP-1 e GLP-2. Os coeficientes de correlação completos são apresentados na Tabela 3.

TABELA 3 - Coeficientes de correlação entre o %PEP e ASCs de GLP-1 e GLP-2

	Coefficiente de correlação	p
%PEP vs. ASC pré-operatória de GLP-1	0,173	0,612
%PEP vs. ASC pós-operatória de GLP-1	-0,443	0,172
%PEP vs. ASC pré-operatória de GLP-2	0,500	0,117
%PEP vs. ASC pós-operatória de GLP-2	0,073	0,831

%PEP=percentual de perda do excesso de peso; GLP-1=peptídeo semelhante ao glucagon-1; GLP-2=peptídeo semelhante ao glucagon-2; ASC=área sob a curva

DISCUSSÃO

O papel dos hormônios gastrointestinais após a cirurgia bariátrica constitui campo de pesquisa em contínuo crescimento. Diversas alterações pós-operatórias já foram relatadas e seus papéis específicos na homeostase glicêmica, perda de peso, ingestão alimentar e saciedade são objeto de certa controvérsia^{20,21}.

Foram observados aumento significativo nos níveis de GLP-2 e tendência não significativa ao aumento do GLP-1 após o bypass gástrico em Y-de-Roux, comparáveis aos relatos prévios na literatura¹⁴. Estes achados provavelmente estão ligados às alterações estruturais no trânsito alimentar causadas pelo procedimento, principalmente a passagem de maior volume de nutrientes pelo intestino delgado distal e a exclusão duodenal^{10,13,15,17}.

No presente estudo, não foram observadas correlações significativas entre os níveis de GLP-1 e GLP-2 e a perda de peso obtida após o bypass gástrico, apontando para a possibilidade de que outros fatores devam desempenhar papéis mais relevantes em relação à perda de peso e sua manutenção. [Santo et al.](#)¹⁶, estudando o reganho tardio de peso após o bypass gástrico em Y-de-Roux, observaram níveis pós-prandiais significativamente mais baixos de GLP-1 e peptídeo insulínico dependente de glicose (GIP) em indivíduos que não obtiveram perda de peso sustentada. [DeHollanda et al.](#)⁶, comparando indivíduos com falência cirúrgica com outros que obtiveram perda de peso sustentada 24 meses após o bypass gástrico em Y-de-Roux, observaram menor aumento pós-prandial de GLP-1 e menor supressão de grelina em indivíduos com falência cirúrgica, juntamente com ausência de diferenças nos níveis de GLP-2 e peptídeo tirosina-tirosina (PYY). Uma vez que o reganho de peso e a falência cirúrgica primária constituem fenômenos diferentes, estes achados prévios são também de difícil comparação. [Vidal et al.](#)²⁰, em um estudo de revisão, apoiou a ideia de que os dados disponíveis não permitem concluir que o GLP-1 seja a principal causa para a perda sustentada de peso atingida após a operação. De fato, existe complexa interação de diferentes hormônios gastrointestinais após o procedimento, juntamente com os componentes restritivos anatômicos de algumas técnicas que estão diretamente relacionados com a perda de peso e sua manutenção. Além disto, há fatores comportamentais, sociais e psíquicos que também desempenham papéis significativos neste processo^{3,4,5,12,19,22}.

Este estudo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas. A pequena amostra de indivíduos pode limitar maior extrapolação dos resultados. Como há muitos hormônios possivelmente relacionados à ingestão alimentar e à perda de peso, cujas produções são afetadas pelo procedimento cirúrgico, seria preferível que todos estes hormônios fossem avaliados. Além disto, não houve grupo controle, o que não permite comparações com indivíduos saudáveis. Uma vez que é consensual que a perda de peso considerada ótima após o bypass gástrico em Y-de-Roux ocorre aos 18 meses, a avaliação no 12º mês também pode comprometer os resultados observados. Todavia, os resultados apresentados contribuem para aprofundar a compreensão acerca dos possíveis papéis do GLP-1 e GLP-2 sobre a perda de peso e sua manutenção.

Baseado nos achados deste estudo, os níveis pré-operatórios de GLP-1 e GLP-2 não são preditores confiáveis da perda de peso pós-operatória, assim como as respostas pós-operatórias de ambos os hormônios também não se correlacionam com a perda de peso obtida. A perda e manutenção do peso parecem estar ligar a arranjo mais amplo de diferentes hormônios gastrointestinais e respostas fisiológicas afetadas pelo procedimento cirúrgico, em conjunto com fatores ambientais relacionados ao comportamento alimentar de cada indivíduo^{1,8}. Novos estudos, especialmente

com desenhos prospectivos e controlados, são necessários para confirmar e expandir estes achados.

CONCLUSÃO

Os níveis pré e pós-operatórios de GLP-1 e GLP-2 não se correlacionaram significativamente com o %PEP após o bypass gástrico em Y-de-Roux na amostra do presente estudo.

REFERÊNCIAS

- Bastos EC, Barbosa EM, Soriano GM, dos Santos EA, Vasconcelos SM. Determinants of weight regain after bariatric surgery. *Arq Bras Cir Dig.* 2013;26 Suppl 1:26-32.
- Buchwald H, Estok R, Fahrback K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, Bantle JP, Sledge I. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2009 Mar;122(3):248-256.
- Bueter M, Ashrafian H, le Roux CW. Mechanisms of weight loss after gastric bypass and gastric banding. *Obes Facts.* 2009;2(5):325-31.
- Campos JM, Lins DC, Silva LB, Araujo-Junior JG, Zeve JL, Ferraz AA. Metabolic surgery, weight regain and diabetes re-emergence. *Arq Bras Cir Dig.* 2013;26 Suppl 1:57-62.
- Cummings DE, Overduin J, Foster-Schubert KE. Gastric bypass for obesity: mechanisms of weight loss and diabetes resolution. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jun;89(6):2608-15.
- de Hollanda A, Casals G, Delgado S, Jiménez A, Viaplana J, Lacy AM, Vidal J. Gastrointestinal Hormones and Weight Loss Maintenance Following Roux-en-Y Gastric Bypass. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Dec;100(12):4677-84.
- dos Santos TD, Burgos MG, de Lemos Mda C, Cabral PC. Clinical and nutritional aspects in obese women during the first year after roux-en-y gastric bypass. *Arq Bras Cir Dig.* 2015;28 Suppl 1:56-60. doi: 10.1590/S0102-6720201500S100016.
- Flores CA. Psychological assessment for bariatric surgery: current practices. *Arq Bras Cir Dig.* 2014;27 Suppl 1:59-62.
- Fobi M, Johnson AP, Bristol LD, Alexander JL. The "limiting proximal gastric pouch": the evolving solution of morbid obesity. *J Natl Med Assoc.* 1982 Oct;74(10):1005-9.
- Huda MS, Wilding JP, Pinkney JH. Gut peptides and the regulation of appetite. *Obes Rev.* 2006; 7(2):163-82.
- Ionut V, Bergman RN. Mechanisms responsible for excess weight loss after bariatric surgery. *J Diabetes Sci Technol.* 2011 Sep 1;5(5):1263-82.
- Kanowski SE, Hayes MR, Skibicka KP. GLP-1 and weight loss: unraveling the diverse neural circuitry. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2016 May 15;310(10):R885-95.
- Le Roux CW, Aylwin SJ, Batterham RL, Borg CM, Coyle F, Prasad V, Shurey S, Ghatei MA, Patel AG, Bloom SR. Gut hormone profiles following bariatric surgery favor an anorectic state, facilitate weight loss, and improve metabolic parameters. *Ann Surg.* 2006; 243(1):108-14.
- Le Roux CW, Borg C, Wallis K, Vincent RP, Bueter M, Goodlad R, Ghatei MA, Patel A, Bloom SR, Aylwin SJ. Gut hypertrophy after gastric bypass is associated with increased glucagon-like peptide 2 and intestinal crypt cell proliferation. *Ann Surg.* 2010 Jul;252(1):50-6.
- Rubino F, Gagner M, Gentileschi P, Kini S, Fukuyama S, Feng J, Diamond E. The early effect of the Roux-en-Y gastric bypass on hormones involved in body weight regulation and glucose metabolism. *Ann Surg.* 2004; 240(2):236-42.
- Santo MA, Riccioppo D, Pajecski D, Kawamoto F, de Cleva R, Antonangelo L, Marçal L, Ceconello I. Weight Regain After Gastric Bypass: Influence of Gut Hormones. *Obes Surg.* 2016 May;26(5):919-25.
- Taqi E, Wallace LE, de Heuvel E, Chelikani PK, Zheng H, Berthoud HR, Holst JJ, Sigalet DL. The influence of nutrients, biliary-pancreatic secretions, and systemic trophic hormones on intestinal adaptation in a Roux-en-Y bypass model. *J Pediatr Surg.* 2010 May;45(5):987-95.
- Valezi AC, Marson AC, Merguizo RA, Costa FL. Roux-en-Y gastric bypass: limb length and weight loss. *Arq Bras Cir Dig.* 2014;27 Suppl 1:56-8.
- Van de Laar AW, Dollé MH, de Brauw LM, Bruin SC, Acherman YI. Which baseline weight should be preferred as reference for weight loss results? Insights in bariatric weight loss mechanisms by comparing primary and revision gastric bypass patients. *Obes Surg.* 2015 Apr;25(4):687-93.
- Vidal J, de Hollanda A, Jiménez A. GLP-1 is not the key mediator of the health benefits of metabolic surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2016 Mar 3. pii: S1550-7289(16)00074-5.
- Wynne K, Stanley S, Bloom S. The gut and regulation of body weight. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(6):2576-82.
- Xu Y, Ohinata K, Meguid MM, Marx W, Tada T, Chen C, Quinn R, Inui A. Gastric bypass model in the obese rat to study metabolic mechanisms of weight loss. *J Surg Res.* 2002 Sep;107(1):56-63.