

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DO CURSO DE FARMÁCIA

Avaliação do Controle Glicêmico de Pacientes Obesos
Mórbidos Submetidos à Cirurgia Bariátrica.

Stephanie Greiner

Porto Alegre, dezembro 2013.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DO CURSO DE FARMÁCIA

Avaliação do Controle Glicêmico de Pacientes Obesos
Mórbidos Submetidos à Cirurgia Bariátrica

Stephanie Greiner

Profa. Dra Isabela Heineck - Orientadora
Profa. Ms. Maria Isabel Fischer – Co-orientadora

Porto Alegre, dezembro 2013.

Este trabalho foi elaborado sob a forma de artigo para ser submetido a publicação na revista *Revista de Saúde Pública*. As normas técnicas da revista estão apresentadas no Anexo I deste trabalho.

Avaliação do Controle Glicêmico de Pacientes Obesos Mórbidos Submetidos à Cirurgia Bariátrica. *

Evaluation of Glycemic Control in Morbidly Obese Patients Submitted to Bariatric Surgery.

¹ Stephanie Greiner, ² Maria Isabel Fischer, ³ Isabela Heineck

¹ Discente de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS - Porto Alegre (RS), Brasil.

² Mestre em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS - Porto Alegre (RS), Brasil.

³ Doutor em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS - Porto Alegre (RS), Brasil.

**O estudo foi realizado no Hospital Nossa Senhora da Conceição, Porto Alegre, RS, Brasil em parceria com a Faculdade de Farmácia - UFRGS.*

Autor correspondente: Stephanie Greiner

Rua Anita Garibaldi nº1520, apt 202. MontSerrat, Porto Alegre, RS.

CEP 90480200 E-mail: greinerstephanie@hotmail.com

Resumo:

Objetivo: A partir do autorrelato de diabetes mellitus avaliar o controle glicêmico de pacientes obesos mórbidos antes e após a cirurgia bariátrica através dos exames laboratoriais de glicemia em jejum e hemoglobina glicada.

Métodos: Estudo de coorte realizado de junho de 2011 a outubro de 2013 no Hospital Nossa Senhora da Conceição/Porto Alegre com pacientes submetidos à cirurgia bariátrica. Comparou-se os exames laboratoriais realizados num período de seis meses antes e seis meses após o procedimento. **Resultados:**

Foram entrevistados 132 pacientes. Foram observadas as seguintes prevalências de diabetes mellitus conforme a média dos valores de: glicemia em jejum 25,75%, hemoglobina glicada 31,82% e conforme o autorrelato de 42,43%. O kappa que relaciona os dois testes laboratoriais antes e após a cirurgia foi considerado elevado (0,756 e 0,887). Apenas 25,00% dos pacientes estavam mantendo controle efetivo da DM antes da cirurgia. As médias dos valores laboratoriais antes da cirurgia são significativamente superiores aos valores das médias dos exames laboratoriais após o procedimento. Na amostra analisada 93,52% dos pacientes apresentaram valores adequados da glicemia após a cirurgia. **Conclusão:** Uma pequena parcela dos obesos mórbidos mantinham um controle glicêmico efetivo antes da cirurgia. A cirurgia bariátrica constitui-se em método eficaz para a melhora e até mesmo reversão do diabetes mellitus na grande maioria dos pacientes obesos mórbidos.

Descritores: Glicemia, autorrelato, diabetes mellitus, obesidade, cirurgia bariátrica.

Abstract:

Objective: As of diabetes mellitus self-reported assess glycemic control in patients with morbid obesity before and after bariatric surgery by laboratory fasting glucose and glycated hemoglobin. **Methods:** A cohort study conducted from June 2011 to October 2013 in the Hospital Nossa Senhora da Conceição / Porto Alegre with patients submitted to bariatric surgery. We compared the laboratory tests performed within six months before and six months after the procedure. **Results:** 132 patients were interviewed. Were observed following prevalence of diabetes mellitus as the average values: 25.75% fasting glucose, 31.82% glycated hemoglobin and 42,43% self-report. The kappa that relates the two laboratory tests before and after surgery was considered high (0.756 and 0.887). Only 25.00% of patients were maintained effective control of the DM before surgery. The mean laboratory values before surgery are significantly higher than the mean values of laboratory tests after the procedure. In the sample 93.52% of patients had adequate blood glucose values after surgery. **Conclusion:** A small proportion of morbidly obese patients maintained effective glycemic control before surgery. Bariatric surgery constitutes an effective method for improving and even reversing diabetes mellitus in most morbidly obese patients.

Keywords: Blood glucose, self-reported diabetes mellitus, obesity, bariatric surgery.

Introdução:

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) constituem um grave problema de saúde pública. Estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS) apontam que já são responsáveis por 58,5% de todas as mortes ocorridas no mundo.²² As doenças cardiovasculares são as causas mais comuns de morbimortalidade e, entre os fatores de risco, encontram-se a obesidade e o diabetes mellitus, fatores independentes e sinérgicos.¹⁵

Diabetes mellitus (DM) evolui caracteristicamente com o desenvolvimento de complicações agudas e crônicas que causam importante aumento de morbidade e mortalidade nos indivíduos afetados.¹⁰ Diagnostica-se DM por meio da determinação de glicemia em pacientes com sintomas clássicos ou durante a triagem de indivíduos assintomáticos. Os critérios compreendem: (1) glicemia casual $\geq 200\text{mg/dL}$ na presença de sintomas clássicos de hiperglicemia ou (2) glicemia em jejum $\geq 126\text{mg/dL}$ ou (3) glicemia 2 horas após 75g de glicose administrada via oral $\geq 200\text{mg/dL}$.² Além da glicemia, tem sido utilizado o teste de hemoglobina glicada (HbA1c), muito útil para a avaliação do controle glicêmico nos três últimos meses anteriores a sua determinação.⁶ E atualmente tem sido avaliado esse teste para diagnóstico de DM, pois há indícios de sua maior sensibilidade.¹ O conhecimento da prevalência do diabetes na população e a identificação de grupos vulneráveis são de grande importância para o planejamento em saúde, porém não é tarefa simples devido ao diagnóstico da doença que exige exames clínicos e laboratoriais. Estudo multicêntrico sobre prevalência de diabetes mellitus no Brasil apontou um índice de 7,6% na população brasileira entre 30-69 anos, atingindo cifras próximas a 20% na população acima dos 70 anos. Cerca de 50% dessas pessoas desconheciam o diagnóstico, e 25% da população diabética não fazia nenhum tratamento.²⁰ Entre os pacientes com obesidade mórbida a prevalência de diabetes mellitus chega a 30%.⁹

As estimativas de prevalência e a distribuição de doenças crônicas baseadas na morbidade autorreferida são muito utilizados em inquéritos populacionais.³ Apresentam como vantagem a rapidez na obtenção da informação e o baixo custo, viabilizando a sua adoção em grandes populações.

A obesidade é um problema emergente de saúde pública mundial. Segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), no Brasil, em 2012, os indivíduos acima dos 20 anos com sobrepeso e obesos representavam 63,8%¹¹ e os classificados como obesos mórbidos ($\text{IMC} \geq 40\text{kg/m}^2$) correspondiam a 2% da população brasileira.⁹ O tratamento cirúrgico tem se mostrado como o método mais efetivo para a manutenção da perda de peso em pacientes com obesidade mórbida.¹³

Estudos apontam que as alterações anatômicas e funcionais provocadas pela cirurgia bariátrica são os fatores que mais contribuem para a melhora e, na

maior parte dos casos, normalização dos parâmetros glicêmicos.¹⁸ A melhor hipótese advoga que a exclusão de parte do trato gastrointestinal, que tem importante atividade endócrina, seria o mecanismo responsável pela normalização rápida da glicemia.¹⁷

O objetivo desse trabalho consiste em, a partir do autorrelato de diabetes mellitus avaliar o controle glicêmico de pacientes obesos mórbidos antes e após a cirurgia bariátrica através dos exames laboratoriais de glicemia em jejum e hemoglobina glicada.

Métodos:

O presente trabalho é resultado de um estudo de coorte realizado de junho de 2011 a outubro de 2013 no Hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC) pertencente ao Grupo Hospitalar Conceição (GHC), situado em Porto Alegre, RS. O GHC está vinculado ao Ministério da Saúde e constitui a maior rede de hospitais públicos do sul do Brasil, atendendo exclusivamente pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS). A técnica cirúrgica adotada para a cirurgia bariátrica no HNSC é a gastroplastia com ou sem derivação de acordo com a recomendação da portaria 390, de 06 de julho de 2005, do Ministério da Saúde.

Amostra

A amostra é constituída de pacientes que realizaram cirurgia bariátrica e que obedeceram aos seguintes critérios de inclusão: a) $IMC \geq 40 \text{Kg/m}^2$ sem comorbidades ou $IMC \geq 35 \text{Kg/m}^2$ com comorbidades; b) dois anos de insucesso no tratamento clínico; c) idade superior a 18 anos; d) atendimento pelo serviço de obesidade (CAOIII); e) desejo de participar e assinatura do termo de compromisso livre esclarecido.

Coleta dos dados

Após o paciente realizar a cirurgia bariátrica e estar instalado no leito, a pesquisadora realizava a entrevista, utilizando questionário padronizado. O diagnóstico de diabetes mellitus autorreferido foi obtido mediante a pergunta: "O Sr/Sra tem diabetes?". Durante a entrevista também foram coletados os dados de gênero, idade e escolaridade do paciente.

A partir do prontuário eletrônico do paciente foram coletados os resultados dos exames da glicemia de jejum e hemoglobina glicada realizados seis meses antes e seis meses após a cirurgia.

Os valores do peso e altura foram coletados das anotações do médico anestesista no prontuário físico do paciente, feitas antes da cirurgia bariátrica e a partir deles foi calculado o IMC.

Os custos de cada exame foram obtidos a partir do setor financeiro do HNSC.

Organização e análise de dados

Os dados foram organizados em planilha do programa Excel, versão 2013 e os cálculos foram realizados no programa SPSS versão 18.

A concordância entre os dados foi determinada pelo coeficiente kappa (k), que expressa a proporção da concordância observada que não é devida ao acaso, em relação à concordância máxima que ocorreria além do acaso. Landis e Koch (1977) sugerem a seguinte classificação: concordância pobre - coeficiente kappa de - 1,0 a - 0,1; superficial - de 0,0 a 0,19; razoável - de 0,20 a 0,39; moderada - de 0,40 a 0,59; substancial - de 0,60 a 0,79 e quase perfeita - de 0,80 a 1,0.¹⁴

O ponto de corte adotado para as análises de glicemia de jejum e hemoglobina glicada são ≥ 126 mg/dL e $\geq 6,5\%$, respectivamente, conforme o preconizado pela OMS.²¹ Para a análise das médias dos exames antes e depois da cirurgia bariátrica, adotou-se o teste t pareado com nível de 5% de significância.

Este trabalho faz parte do projeto de pesquisa “Avaliação do uso de trombolíticos, antibióticos e analgésicos em pacientes submetidos à Cirurgia Bariátrica em Hospital de Porto Alegre, Brasil” previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição (projeto nº 11-016).

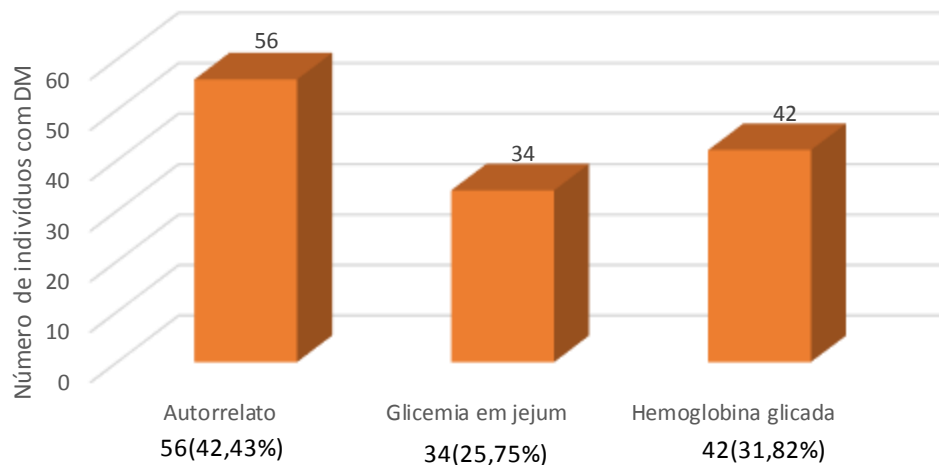
Resultados:

Um total de 132 pacientes foi entrevistado, sendo a amostra composta majoritariamente pelo sexo feminino (90,9%). Em média, apresentavam 42 anos de idade, variando de 22 a 62 anos, 133,58Kg ($\pm 22,41$) de peso corporal, 1,61m ($\pm 0,08$) de altura e 51,44Kg/m² ($\pm 7,30$) de Índice de Massa Corporal (IMC). A média da escolaridade foi de 8,5 anos ($\pm 3,14$) e a de internação de 7 dias (± 4).

A figura 1 traz a comparação das prevalências de DM. Observa-se variação de acordo com o parâmetro adotado; autorrelato 42,43% (56/132), glicemia de jejum 25,75% (34/132) e hemoglobina glicada 31,82% (42/132).

Figura 1

Comparação das prevalências de diabetes mellitus conforme autorrelato, glicemia em jejum e hemoglobina glicada.



n=132; diferença entre autorrelato e glicemia em jejum de 22 pacientes (39,28%);
diferença entre autorrelato e hemoglobina glicada de 14 pacientes (25,00%)

O cálculo das diferenças de prevalências foi realizado com base no autorrelato. Considerando o resultado da hemoglobina glicada, apenas 25,00% dos pacientes consegue manter um controle glicêmico efetivo antes da cirurgia.

O coeficiente kappa entre o autorrelato e glicemia de jejum é de 0,602 e entre autorrelato e hemoglobina glicada chega a 0,679 ($p < 0,001$). Em ambos os casos indicam que os valores concordam substancialmente entre si, excluindo o acaso.

A tabela 1 mostra a comparação feita através da estatística kappa para os dois exames laboratoriais realizados. Verificou-se uma relação substancial entre glicemia de jejum e hemoglobina glicada seis meses antes da cirurgia e uma relação quase perfeita após seis meses da cirurgia.

Tabela 1

Comparação entre o exame de glicemia de jejum e hemoglobina glicada pelo coeficiente Kappa em dois momentos distintos.

		Antes cirurgia	Após cirurgia
Glicemia de jejum	≥126mg/dL	34	7
	<126mg/dL	98	101
Hemoglobina glicada	≥6,5%	42	7
	<6,5%	90	101
Total		132	108
Kappa (p<0,001)		0,756	0,887

Kappa: 0,60-0,79 relação substancial; 0,80-1,0 relação quase perfeita

A comparação das médias dos valores laboratoriais dos pacientes seis meses antes e seis meses após a cirurgia bariátrica indicou melhora significativa no controle glicêmico dos pacientes. Para essa análise o número de pacientes reduziu para 108, pois muitos realizaram a cirurgia a menos de seis meses. O teste t (0,05) pareado indicou que há evidências estatísticas que a média da glicemia de jejum antes da cirurgia bariátrica (129mg/dL) é significativamente maior que a média após a cirurgia (99mg/dL), o mesmo teste realizado para dados de hemoglobina glicada resultam que a média antes da cirurgia bariátrica (8,17%) é significativamente maior que a média após a cirurgia (5,95%) com um p-valor <0,0001. Além disso, foi verificado que 93,52% dos pacientes atingiram um controle glicêmico após a cirurgia tanto pelos valores de glicemia de jejum quanto para os valores de hemoglobina glicada.

Nesse grupo de 132 pacientes verificou-se que 83 pacientes (62,88%) realizaram o exame de hemoglobina glicada sequencialmente independente de seus exames de glicemia de jejum não terem ultrapassado o ponto de corte. Foram realizados 25% mais exames de hemoglobina glicada do que glicemia em jejum. Levando em consideração que cada paciente realizou em média 10 exames, nessa amostra foram realizados 830 testes. O hospital gasta R\$0,13 e R\$2,50 com os exames de glicemia de jejum e hemoglobina glicada respectivamente, nessa amostra pode refletir em um gasto aproximado de R\$2.075,00.

Discussão:

O autorrelato sobre a presença de DM é amplamente utilizado em estudos epidemiológicos.⁸ Existe variação na qualidade do relato segundo o tipo de enfermidades. Para doenças cardiovasculares e diabetes mellitus, a qualidade do autorrelato parece ser satisfatória,¹² sendo utilizado em países com cobertura universal de saúde como o Brasil.

O exame de hemoglobina glicada consiste em avaliar o processo de glicação que ocorre entre a glicose sanguínea e os eritrócitos, que por sua vez tem vida média de aproximadamente 120 dias. Enquanto a glicemia de jejum revela o nível de glicose no momento da realização, a hemoglobina glicada reflete valores referentes à glicemia média dos últimos três meses precedentes a coleta.⁵

A prevalência encontrada pela glicemia de jejum (≥ 126 mg/dL), de 25,75% é inferior a prevalência pela hemoglobina glicada ($\geq 6,5\%$) de 31,82%, diferença que pode ser explicada pela maior sensibilidade do teste de hemoglobina glicada.¹ A prevalência em torno de 30% está de acordo com a literatura⁹ e há uma relação estatisticamente significativa entre obesidade e prevalência de diabetes mellitus.¹⁶ A diferença entre a prevalência encontrada pelo autorrelato e pelos exames laboratoriais é pequena, se considerarmos que esses pacientes estão em tratamento e são acompanhados por uma equipe multidisciplinar por no mínimo dois anos.

De acordo com a literatura, o exame de hemoglobina glicada é o mais adequado para o acompanhamento do tratamento. Desta forma os dados indicam que 25,00% dos pacientes consegue manter um controle glicêmico efetivo antes da cirurgia. Nos demais casos (75,00%), o controle da doença está comprometido, seja por falta de aderência ao tratamento, dificuldade de ajuste das doses, ou pela própria condição metabólica desses pacientes.

Mediante estudo clínico, controlado e randomizado comprovou-se que um rigoroso controle da glicemia pode realmente reduzir o risco tanto para alterações microvasculares como para as macrovasculares.¹⁹ Atualmente existe uma grande possibilidade de medicamentos que podem ser adotados no estabelecimento de uma normoglicemia em diabéticos, desde os vários tipos de insulinas disponíveis no mercado até os hipoglicemiantes orais. Contudo, todo esse cenário se anula diante da não aderência desses pacientes a essa terapia. Diante desta realidade, a adesão farmacológica de diabéticos coloca-se como uma temática relevante de saúde pública. Além da problemática da não adesão, o controle glicêmico em pacientes obesos mórbidos ainda é mais delicado, pois muitas vezes o ajuste de doses não é simples de ser realizado e até mesmo a terapia combinada de medicamentos não é capaz de estabilizar os níveis glicêmicos pela própria condição física e metabólica desses pacientes.

A comparação entre os diferentes exames laboratoriais de glicemia de jejum e hemoglobina glicada antes e após a cirurgia apresentou valores de kappa 0,756 e 0,887, respectivamente, demonstrando que existe uma relação substancial e quase perfeita entre os testes.

Por se tratar de um hospital público existe a necessidade de um uso racional dos recursos públicos. Tendo em vista que o custo do teste de hemoglobina glicada (R\$2,50) é maior que o de glicemia de jejum (R\$0,13), este deveria ser utilizado apenas para pacientes que efetivamente apresentem valores limítrofes ou acima do valor de corte da glicemia em jejum, servindo realmente como monitoramento da glicemia e não diagnóstico da doença. Se esse esquema fosse seguido, nesse estudo teriam sido economizados 830 exames de hemoglobina glicada que corresponde a R\$2.075,00. Evidencia-se a importância da solicitação desses exames serem realizadas com critérios definidos.

A média do valor dos exames antes da cirurgia bariátrica é significativamente maior que a média após a cirurgia, indicando a melhora e até mesmo a normalização do controle glicêmico pela intervenção cirúrgica. Autores indicam que o re-arranjo da anatomia gastrointestinal é o mediador primário do controle cirúrgico do DM e que a melhora dos parâmetros glicêmicos não tem relação direta com a perda ponderal de peso.⁷ A remissão encontrada nesse trabalho (93,52%) está de acordo com os dados da literatura que indicam uma remissão de 70 a 95% após a cirurgia. As taxas menores são encontradas nos pacientes usuários de insulina por muitos anos, nos quais a capacidade funcional da célula beta pode estar muito comprometida, por outro lado, existe reversão quase que total entre os usuários de hipoglicemiantes.⁴ A cirurgia, portanto, é de fundamental importância tanto pela perda e manutenção do peso corporal como também para estabilização do controle glicêmico, muito importante para os pacientes que mesmo com acompanhamento multidisciplinar não conseguem manter os níveis adequados da glicemia.

Conclusão:

A prevalência de diabetes pelo autorrelato foi superior a prevalência encontrada com os testes de glicemia em jejum e hemoglobina glicada sugerindo problemas no controle glicêmico de aproximadamente 75,00% dos obesos mórbidos, apesar desse grupo de pacientes ter acompanhamento multidisciplinar.

Existe a necessidade de elaborar protocolos que delimitem a utilização do teste de hemoglobina glicada, por se tratar de um teste de elevado custo.

A cirurgia bariátrica constitui-se em método eficaz para a melhora e até mesmo reversão do diabetes mellitus, o que é muito positivo nos pacientes que mesmo após terapias variadas não conseguem estabilizar os níveis glicêmicos.

Referências:

1. Alqahtani N, Khan WA, Alhumaidi MH, Ahmed YA. Use of Glycated Hemoglobin in the Diagnosis of Diabetes Mellitus and Pre-diabetes and Role of Fasting Plasma Glucose, Oral Glucose Tolerance Test. *Int J Prev Med*. 2013 Sep;4(9):1025-9.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. 2009. *Diabetes Care* 2009;32(suppl1):S13-S61.
3. Bays HE, Bazata DD, Clark NG, Gavin 3rd JR, Green AJ, Lewis SJ, *et al*. Prevalence of self-reported diagnosis of diabetes mellitus and associated risk factors in a national survey in the US population: SHIELD (Study to Help Improve Early evaluation and management of risk factors Leading to Diabetes). *BMC Public Health* 2007; 7:277.
4. Belusso R, Biasus CLB, Cichota LC, Spinelli RB, Grazziotin NA. Avaliação dos dados clínicos e dos níveis de hemoglobina glicada de diabéticos participantes de um projeto de assistência social multidisciplinar. *NewsLab* ed 107. 2011.
5. Branco-Filho AJ, Menacho AM, Nassif LS, Hirata LM, Gobbi RIS, Perfete C, Siqueira DED. Gastroplasty as a treatment for type 2 diabetes mellitus. *ABCD Arq Bras Cir Dig* 2011;24(4): 285-289.
6. Buse JB, Polonsky KS, Burant CF, Type 2 diabetes mellitus. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 11 ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008:1329-1389.
7. Cohen R, Torres MC, Schiavon CA. Metabolic surgery: changes in gastrointestinal anatomy and type 2 diabetes mellitus remission. *ABCD Arq Bras Cir Dig* 2010;23(1):40-45.
8. Da Costa JS, Olinto MT, Assunção MC, Gigante DP, Macedo S, Menezes AM. Prevalence of diabetes in Southern Brazil: a population-based study. *Ver Saude Publica* 2006;40(3):542-5.
9. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2009. São Paulo; 186-191.
10. Fuchs FD, Wannmacher L. *Farmacologia Clínica. Fundamentos da terapêutica racional*. 4ª ed. Rio de Janeiro. 2010; 65:1012-1028.
11. Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). *Síntese de Indicadores Sociais: Uma Análise das Condições de Vida da População Brasileira*. 2012; 6.7.

12. Jackson JM, Defor TA, Crain AL, Kerby T, Strayer L, Lewis CE, et al. Self-reported diabetes is a valid outcome in pragmatic clinical trials and observational studies. *J Clin Epidemiol*. 2013;66:349–50.
13. Johnson W, DeMaria E. Surgical treatment of Obesity. *Obesity Surgery*. Nova York. 2006; v9, n2, p 167-174.
14. Medronho RA, Bloch KV, Luiz RR et al. *Epidemiologia*. 2a Ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2009.
15. Paiva DCP, Bersusa AAS, Escuder MML. Avaliação da assistência ao paciente com diabetes e/ou hipertensão pelo Programa Saúde da Família do Município de Francisco Morato, São Paulo, Brasil. *Cad. Saúde Pública*. 2006; 22(2): 377-385.
16. Passos VMA, Barreto SM, Diniz LM, Lima-Costa MF. Type 2 diabetes: prevalence and associated factors in a Brazilian community – the Bambuí health and aging study. *São Paulo Med J* 2005; 123:66-71.
17. Rubino F, Gagner M. Potential of surgery for curing type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg*. 2002; 236(5): 554-9.
18. Rubino F., Forgione A., Cummings D., Vix M., Gnuli D., Mingrone G., et al. The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Ann Surg*; 2006; 244: 741–749.
19. Skyler JA. Relação do controle glicêmico com as complicações diabéticas. In: Inzucchi S. *Diabetes Mellito: manual de cuidados essenciais*. Porto Alegre (RS): Artmed 2007 p334-47.
20. Sociedade Brasileira de Diabetes. Consenso brasileiro sobre diabetes: diagnóstico e classificação de diabetes mellitus e tratamento do diabetes mellitus tipo 2. São Paulo: *Sociedade Brasileira de Diabetes*. 2012; 110-119.
21. World Health Organization. Abbreviated Report of a WHO Consultation. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus. 2011.
22. World Health Organization. World Health Report 2002. Reducing risks, promoting health life. Geneva. WHO;2002.