

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia

**Tese de Doutorado**

MAYARA SOUZA DE OLIVEIRA

**PROTEÍNAS DESACOPLADORAS E CIRURGIA BARIÁTRICA: REVISÃO  
SISTEMÁTICA E ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO ENTRE POLIMORFISMOS -  
866G/A E INS/DEL DO GENE *UCP2* E A PERDA DE PESO A CURTO PRAZO  
EM PACIENTES SUBMETIDOS À BYPASS GÁSTRICO**

Porto Alegre, setembro de 2023

### CIP - Catalogação na Publicação

Souza De Oliveira, Mayara  
PROTEÍNAS DESACOPLADORAS E CIRURGIA BARIÁTRICA:  
REVISÃO SISTEMÁTICA E ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO ENTRE  
POLIMORFISMOS - 866G/A E INS/DEL DO GENE UCP2 E A  
PERDA DE PESO A CURTO PRAZO EM PACIENTES SUBMETIDOS À  
BYPASS GÁSTRICO / Mayara Souza De Oliveira. -- 2023.  
99 f.  
Orientadora: Daisy Crispim Moreira.

Coorientadora: Bianca Marmontel de Souza.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. Obesidade. 2. Polimorfismos. 3. Proteínas desacopladoras. 4. Genética. 5. Endocrinologia. I. Crispim Moreira, Daisy, orient. II. Marmontel de Souza, Bianca, coorient. III. Título.

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia

**PROTEÍNAS DESACOPLADORAS E CIRURGIA BARIÁTRICA: REVISÃO  
SISTEMÁTICA E ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO ENTRE POLIMORFISMOS -  
866G/A E INS/DEL DO GENE *UCP2* E A PERDA DE PESO A CURTO PRAZO  
EM PACIENTES SUBMETIDOS À BYPASS GÁSTRICO**

Mayara Souza de Oliveira

Orientadoras: Prof.<sup>a</sup> Dra. Bianca Marmontel de

Souza e

Prof.<sup>a</sup> Dra. Daisy Crispim Moreira

Tese de doutorado apresentada ao programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito para obtenção do título de doutora.

Dedico este trabalho às minhas orientadoras,  
aos meus amigos e, em especial, à minha família.

“Seu lar ficou para trás agora. O mundo está à sua frente.”

(O Hobbit, J.R.R. Tolkien, 1937).

## AGRADECIMENTOS

Ter as pessoas mais incríveis do mundo ao meu lado me trouxe até aqui. Por isso, não teria como entregar esta tese sem agradecimentos especiais. Um doutorado jamais é desenvolvido por uma única pessoa. Cada um dos aqui presentes construiu não só este trabalho, mas também um pouco de mim. Meu muito obrigada.

Primeiramente, a minhas orientadoras Daisy e Bianca, que me apoiaram desde o início e colocaram toda sua dedicação, empenho e conhecimento em todos os trabalhos desenvolvidos durante este período, muitos foram os nossos desafios durante a pandemia.

À minha família, pai, mãe e em especial minha irmã Alice por ser a pessoa que me inspira todos os dias a dar o meu melhor.

Aos meus melhores amigos Felipe e Vanessa, que me acompanham, mesmo à distância e vibram a cada conquista. Admiro e sinto imenso orgulho de vocês. Vocês foram minhas duplinhas nos meus respectivos trabalhos e sem dúvida eu não estaria aqui sem o suporte emocional que vocês me deram.

Às minhas alunas e estagiárias, pela imensa ajuda e por terem me ensinado o tipo de líder que eu quero ser e seguir.

Por fim, faço um agradecimento especial àquele que mais me apoiou em todos os momentos, meu marido Thiago. Obrigada por sempre me incentivar em todos os momentos e desafios da minha carreira, trazendo o colo e carinho necessários para os momentos mais difíceis e sua energia e sorrisos nos momentos mais gratificantes. Obrigada por sempre segurar minha mão e ser minha melhor companhia nas minhas (nossas) aventuras.

Esta tese de doutorado segue o formato proposto pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, sendo apresentada na forma de uma breve introdução geral sobre o assunto da tese e na sequência serão apresentados um artigo de revisão e um artigo original. Após, serão apresentadas as considerações finais.

#### **ARTIGOS ORIGINAIS:**

- **The association of uncoupling proteins 1, 2, and 3 with weight loss variability after bariatric surgery: a systematic review**

Mayara Souza de Oliveira, Pâmela Sachs Nique, Daisy Crispim, Bianca Marmontel de Souza

- **-866G/A and Ins/Del polymorphisms in *UCP2* gene are associated with reduced short-term weight loss in patients who underwent Roux-en-Y gastric bypass**

Mayara S. de Oliveira, Michelle Rodrigues, Elis A. Rossoni, Denise A. Sortica, Jakeline Rheinheimer, Milene Moehlecke, Mariana L. D. C. Heredia, Jaqueline D. C. Horvath, Natalia L. Kops, Manoel R. M. Trindade, Luciana V. Viana, Cristiane B. Leitão, Rogério Friedman, Daisy Crispim, Bianca M. de Souza

## LISTA DE ABREVIATURAS PARA O REFERENCIAL TEÓRICO

ATP	Adenosina trifosfato
BPD	Derivação biliopancreática ( <i>bioliopancreatic diversion</i> )
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
EROs	Espécies reativas de oxigênio
IMC	Índice de massa corporal
PAMP	Padrões moleculares associados a patógenos ( <i>pathogen associated molecular patterns</i> )
PPAR	<i>Peroxisome proliferator-activated receptor</i>
PPAR- $\alpha$	<i>Peroxisome proliferator-activated receptor alpha</i>
PPAR- $\gamma$	<i>Peroxisome proliferator-activated receptor gamma</i>
SREBP-1C	<i>Sterol regulatory element-binding protein 1</i>
TA	Tecido adiposo
UCP	Proteína desacopladoras

## LISTA DE ABREVIATURAS PARA O ARTIGO DE REVISÃO

AGB	Adjustable gastric banding
AT	Adipose tissue
BMI	Body mass index
BAT	Brown adipose tissue
BPD	Biliopancreatic diversion
BPD/DS	Biliopancreatic diversion with duodenal switch
FADH	Dihydroflavine-adenine dinucleotide
FFA	Fatty free acid
FFM	Fat free mass
HFD	High fat diet
IT	Ileal transposition
LAGB	Laparoscopic gastric banding
LMGB	Laparoscopic mini gastric bypass
MAF	Minor allele frequency
MRC	Mitochondrial respiratory chain
NADH	Nicotinamide Adenine Dinucleotide
NB	Northern blot
PCR	Polymerase chain reaction
qPCR	Quantitative polymerase chain reaction
RMR	Resting metabolic rate
RPA	RNAse protection assay
ROS	Reactive oxygen species
RT-PCR	Reverse-transcription polymerase chain reaction

<b>RYGB</b>	Roux-en-Y gastric bypass
<b>SAT</b>	Subcutaneous adipose tissue
<b>SG</b>	Sleeve gastrectomy
<b>SO</b>	Sham operation
<b>TLDA</b>	Targeted TaqMan low density array
<b>UCP</b>	Uncoupling protein
<b>UTR</b>	Untranslated region
<b>WB</b>	Western blot

## LISTA DE ABREVIATURAS PARA O ARTIGO ORIGINAL

ATP	Adenosine triphosphate
BMI	Body mass index
$\Delta$ BMI	Delta body mass index
BP	Blood pressure
EWL	Excess weight loss
%EWL	Percentage of excess weight loss
FFA	Fatty free acid
FPG	Fasting plasma glucose
HDL	High density lipoprotein
HWE	Hardy-Weinberg equilibrium
PCR	Polymerase chain reaction
RYGB	Roux-en-Y gastric bypass
SAT	Subcutaneous adipose tissue
T2D	Type 2 diabetes mellitus
UCP	Uncoupling protein
UCP2	Uncoupling protein 2
UTR	Untranslated region

## SUMÁRIO

<b>RESUMO.....</b>	<b>11</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>15</b>
<b>CAPÍTULO 1 – REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>19</b>
<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>20</b>
<b>1.1 Obesidade .....</b>	<b>20</b>
<b>1.2 A cirurgia bariátrica como terapia contra a obesidade .....</b>	<b>21</b>
<b>1.3 Proteínas desacopladoras 1, 2 e 3 .....</b>	<b>27</b>
<b>2 JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>33</b>
<b>3 OBJETIVOS .....</b>	<b>34</b>
<b>CAPÍTULO 2 – ARTIGOS ORIGINAIS.....</b>	<b>39</b>
<b>ARTIGO 1 - “THE ASSOCIATION OF UNCOUPLING PROTEINS 1, 2, AND 3 WITH WEIGHT LOSS VARIABILITY AFTER BARIATRIC SURGERY: A SYSTEMATIC REVIEW” .....</b>	<b>40</b>
<b>ARTIGO 2 - “-866G/A AND INS/DEL POLYMORPHISMS IN UCP2 GENE ARE ASSOCIATED WITH REDUCED SHORT-TERM WEIGHT LOSS IN PATIENTS WHO UNDERWENT ROUX-EN-Y GASTRIC BYPASS” .....</b>	<b>71</b>
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>98</b>

## RESUMO

A obesidade é uma doença crônica multifatorial caracterizada por um acúmulo excessivo de gordura corporal resultante de um desequilíbrio energético entre a ingestão e o gasto calórico. Atualmente, esta doença atinge 6,7 milhões de pessoas no Brasil. Em 2019, 407.589 pessoas foram diagnosticadas com obesidade grau III [índice de massa corporal (IMC) acima de 40 kg/m<sup>2</sup>], o que representava 3,14% das pessoas monitoradas.

A cirurgia bariátrica e metabólica está consolidada como um tratamento eficaz contra a obesidade grave, trazendo uma perda de peso duradoura e melhora das comorbidades associadas à doença, promovendo redução da morbidade e mortalidade. O Brasil é o segundo país no mundo que mais realiza operações deste tipo, com 100 mil registros por ano, e fica atrás apenas dos EUA, sendo as taxas de resolução da doença superiores a 90%, com uma taxa de mortalidade de pacientes que optam pelo tratamento que não ultrapassa a 0,15%.

As proteínas desacopladoras (UCPs) pertencem a uma família de proteínas carreadoras de ânions e estão localizadas na membrana mitocondrial interna. A UCP1 é principalmente expressa no tecido adiposo marrom, a UCP2 apresenta uma ampla distribuição tecidual e a UCP3 é mais comumente expressa no músculo esquelético. As UCPs desacoplam levemente a fosforilação oxidativa da síntese de ATP, dissipando o gradiente de prótons gerado através da membrana mitocondrial interna e, conseqüentemente, diminuindo a produção de ATP. Esse desacoplamento está associado a funções tecido específicas, com regulação da termogênese (UCP1), regulação do gasto energético (UCP1-3), metabolismo dos lipídeos (UCP2 e 3), redução da produção de espécies reativas de oxigênio (UCP1-3) e regulação da secreção de

insulina pelas células-beta pancreáticas (UCP2). Estes mecanismos estão associados com o ganho de peso e a obesidade.

Neste sentido, o objetivo deste estudo foi avaliar a potencial influência das UCPs 1-3 e a associação dos polimorfismos -866G/A e Ins/Del no gene *UCP2* e a perda de peso após cirurgia bariátrica. Para isto, primeiramente, investigamos as associações entre as *UCP1-3* (expressão e polimorfismos) e a variabilidade da perda de peso após a cirurgia bariátrica através de uma revisão sistemática da literatura. Além disso, em um estudo de coorte retrospectiva, avaliamos se os polimorfismos -866G/A e Ins/Del no gene *UCP2* estão associados à magnitude da perda de peso induzida por *bypass gástrico em Y de roux* (RYGB) em pacientes de uma população do sul do Brasil acompanhados por 18 meses.

Em nosso primeiro estudo, realizamos uma busca sistemática na literatura (PubMed e EMBASE), buscando estudos que avaliaram a associação entre as UCPs e a perda de peso pós-cirurgia bariátrica. Foram incluídos nesta revisão 26 estudos observacionais (caso-controle ou coorte), sendo 18 estudos com dados de expressão gênica tecidual e 8 estudos com dados de frequência dos polimorfismos. Oito estudos avaliaram a expressão de *Ucp1* em tecido adiposo (TA) marrom de animais alimentados com dieta *high-fat*, porém sem resultados conclusivos sobre mudanças de sua expressão após cirurgia bariátrica. A expressão de *UCP2* foi avaliada em 8 estudos clínicos, que mostraram aumento da expressão deste gene em músculo e TA subcutâneo de pacientes submetidos à RYGB, porém diminuição da sua expressão nestes mesmos tecidos após cirurgia de derivação biliopancreática (BPD). Em relação aos estudos de expressão de

*UCP3*, de 7 estudos clínicos, 4 estudos observaram a diminuição da expressão de *UCP3* em TA e/ou músculo esquelético.

Em relação aos estudos de associação de polimorfismos nos genes *UCPs* com cirurgia bariátrica, dados da associação dos polimorfismos -866G/A e Ala55Val no gene *UCP2* foram divergentes, provavelmente devido às diferenças étnicas presentes nos 8 estudos e pequeno número amostral. Os polimorfismos -3826A/G no gene *UCP1* e -55C/T no gene *UCP3* não parecem estar associados com a perda de peso após cirurgia bariátrica.

No segundo estudo investigamos a associação dos polimorfismos -866G/A e Ins/Del no gene *UCP2* com a perda de peso após cirurgia bariátrica em uma coorte retrospectiva. Para tal, 186 pacientes submetidos à RYGB foram recrutados e seus dados clínicos e antropométricos de pré-operatório e pós-operatório de 6, 12 e 18 meses foram coletados. Os dados obtidos revelam que pacientes com o genótipo -866A/A mantiveram IMC maior nos 6, 12 e 18 meses após RYGB ( $p= 0,014, 0,028$  e  $0,041$ , respectivamente), bem como excesso de peso após 6 e 12 meses ( $p= 0,042$  e  $0,042$ ), enquanto a perda de excesso de peso (EWL%) foi menor após 6 e 12 meses ( $p= 0,013$  e  $0,015$ ) comparados com os portadores do genótipo G/G. Em relação ao polimorfismo Ins/Del, pacientes com o alelo Ins tiveram menor  $\Delta$ IMC 12 meses após RYGB comparados com pacientes Del/Del ( $p= 0,049$ ). Além disso, pacientes com o alelo Ins apresentaram maiores níveis de triglicédeos comparados a pacientes Del/Del ( $p= 0,011$ ). Após análise de haplótipos constituídos pelos dois polimorfismos, observou-se que pacientes que possuíam 2 ou mais alelos de risco tinham menores  $\Delta$ IMC após 6 meses de RYGB e maiores valores de IMC e excesso de peso após 12 e 18 meses de cirurgia comparados com portadores de  $\leq 1$  alelo de risco. Além disso, pacientes com  $\geq 2$

alelos de risco tiveram menor EWL% após 6, 12 e 18 meses quando comparados com portadores de  $\leq 1$  alelo de risco.

Em conclusão, os dados apresentados evidenciam o importante papel das UCPs 1,2 e 3 na perda de peso após cirurgia bariátrica. Os diferentes procedimentos de cirurgia bariátrica podem causar efeitos divergentes na expressão das *UCPs* acima mencionadas. Evidencia-se também a influência dos polimorfismos -866G/A e Ins/Del do gene *UCP2* na perda de peso após RYGB.

## ABSTRACT

Obesity is a multifactorial chronic disease characterized by excessive accumulation of body fat resulting from an energy imbalance between caloric intake and expenditure. Currently, this disease affects 6.7 million people in Brazil. In 2019, 407,589 people were diagnosed with grade III obesity [body mass index (BMI) above 40 kg/m<sup>2</sup>], representing 3.14% of those under monitoring.

Bariatric and metabolic surgery has established itself as an effective treatment for severe obesity, leading to sustained weight loss and improvement in comorbidities associated with the disease; thus, promoting a reduction in morbidity and mortality. Brazil ranks as the second country in the world for the highest number of such surgeries, with 100 thousand procedures per year, second only to the USA. Disease resolution rates exceed 90%, with a patient mortality rate not exceeding 0.15% for those who opt for this treatment.

Uncoupling proteins (UCPs) belong to a family of anion carrier proteins and are located in the inner mitochondrial membrane. UCP1 is mainly expressed in brown adipose tissue, UCP2 exhibits a broad tissue distribution, and UCP3 is predominantly expressed in skeletal muscle. UCPs slightly uncouple oxidative phosphorylation from ATP synthesis, dissipating the proton gradient generated across the inner mitochondrial membrane and consequently decreasing ATP production. This uncoupling is associated with specific tissue functions, including the regulation of thermogenesis (UCP1), the control of energy expenditure (UCP1-3), involvement in lipid metabolism (UCP2 and 3), reduction in the production of reactive oxygen species (UCP1-3), and regulation of insulin secretion by pancreatic beta cells (UCP2). These mechanisms are linked to weight gain and obesity.

In this context, the objective of this study was to evaluate the potential influence of UCPs 1-3 and the association of -866G/A and Ins/Del polymorphisms in the *UCP2* gene on weight loss after bariatric surgery. To achieve this, we initially examined the associations between *UCP1-3* (expression and polymorphisms) and the variability in weight loss after bariatric surgery through a systematic review of the literature. Additionally, in a retrospective cohort study, we evaluated whether the -866G/A and Ins/Del polymorphisms in the *UCP2* gene are associated with the extent of weight loss induced by Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) in patients from a Southern Brazilian population who were followed for 18 months.

In our first study, we conducted a systematic literature search (PubMed and EMBASE) to identify studies that evaluated the association between UCPs and weight loss following bariatric surgery. Twenty-six observational studies were included in this review, comprising both case-control and cohort designs. Of these, 18 studies provided data on tissue gene expression data, while 8 studies reported on polymorphism frequencies. Eight studies analyzed *Ucp1* expression in brown adipose tissue (AT) of animals fed a high-fat diet, but with no definitive findings regarding changes in its expression following bariatric surgery. The expression of *UCP2* was evaluated in 8 clinical studies, which showed an increase in the expression of this gene in muscle and subcutaneous AT of patients who underwent RYGB surgery, but a decrease in its expression in these same tissues following biliopancreatic diversion surgery (BPD). Regarding *UCP3* expression studies, out of 7 clinical investigations, 4 observed decreased *UCP3* expression in AT and/or skeletal muscle.

Regarding studies on the association of polymorphisms in the UCP genes with bariatric surgery, the data concerning the -866G/A and Ala55Val polymorphisms in the

*UCP2* gene were inconsistent, possibly due to the ethnic variations present across the 8 studies and the limited sample sizes. On the other hand, the -3826A/G polymorphism in the *UCP1* gene and the -55C/T polymorphism in the *UCP3* gene do not appear to be associated with weight loss following bariatric surgery.

In the second study, we investigated the association between the -866G/A and Ins/Del polymorphisms in the *UCP2* gene and weight loss following bariatric surgery within a retrospective cohort. To accomplish this, we enrolled 186 patients who underwent RYGB and collected their pre-operative as well as 6-, 12- and 18-month clinical and anthropometric data. The obtained data revealed that individuals with the -866A/A genotype maintained higher BMI in the 6, 12 and 18 months post-RYGB ( $P=0.014$ ,  $0.028$ , and  $0.041$ , respectively), as well as excess of weight after 6 and 12 months ( $P=0.042$  and  $0.042$ ), while excess weight loss (EWL%) was lower after 6 and 12 months ( $P=0.013$  and  $0.015$ ) compared to those with the G/G genotype. Regarding the Ins/Del polymorphism, patients carrying the Ins allele had a lower  $\Delta$ BMI at 12 months post-RYGB compared to Del/Del patients ( $P=0.049$ ). Furthermore, patients with the Ins allele had higher triglyceride levels compared to Del/Del patients ( $P=0.011$ ). Upon analyzing haplotypes constituted by the two polymorphisms, it was observed that patients who had 2 or more risk alleles had lower  $\Delta$ BMI after 6 months post-RYGB and higher BMI values and excess weight at 12 and 18 months post-surgery compared to carriers of  $\leq 1$  risk allele. Additionally, patients with  $\geq 2$  risk alleles exhibited lower EWL% after 6, 12, and 18 months compared with carriers of  $\leq 1$  risk allele.

In conclusion, the data presented emphasize the significant role of UCPs 1,2 and 3 in weight loss following bariatric surgery. Different bariatric surgery procedures can lead to divergent effects on the expression of these UCPs. Moreover, the influence of

the -866G/A and Ins/Del polymorphisms in the *UCP2* gene on weight loss after RYGB is also apparent.

## **CAPÍTULO 1 – REFERENCIAL TEÓRICO**

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1 Obesidade

A obesidade é uma doença crônica multifatorial caracterizada por um acúmulo excessivo de gordura corporal no tecido adiposo (TA) resultante de um desequilíbrio energético entre a ingestão e o gasto calórico, afetando a saúde e reduzindo a qualidade e expectativa de vida dos indivíduos afetados (1, 2). O índice de massa corporal (IMC), calculado pela divisão do peso de uma pessoa (em Kg) pelo quadrado da sua altura (em metros), é o parâmetro mais utilizado para diagnosticar a obesidade em indivíduos de ambos os sexos. A ocorrência de sobrepeso em adultos é definida pelo IMC entre 25 e 29,9 Kg/m<sup>2</sup> e obesidade pelo IMC  $\geq$  30 Kg/m<sup>2</sup> (3).

Dados do Ministério da Saúde, obtidos em um levantamento pela Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (SBCBM), apontam que a obesidade atinge 6,7 milhões de pessoas no Brasil atualmente. Em 2019, 407.589 pessoas foram diagnosticadas com obesidade grau III (IMC  $\geq$  40 kg/m<sup>2</sup>), o que representava 3,14% das pessoas monitoradas. Já em 2022, o número subiu para 863.083 brasileiros diagnosticados com o nível mais grave de obesidade, totalizando 4,07% da população. Esse ponto percentual representa um crescimento de 29,6% em apenas 4 anos (4).

Dados divulgados pela Federação Mundial de Obesidade estimam que a obesidade deverá gerar ao Brasil um impacto econômico de mais de U\$75 milhões até o ano de 2035, sendo U\$19 milhões apenas com assistência médica em saúde, na próxima década. A estimativa leva em consideração não só o excesso de peso, mas o custo de consequências como a hipertensão, diabetes mellitus (DM) e outras comorbidades (5).

O Atlas Mundial da Obesidade de 2023 aponta que mais de 50% da população mundial estará com sobrepeso ou obesidade em 2035 (5). O número é preocupante e

pode gerar um impacto econômico de US\$4,32 trilhões ao ano se não houver mudanças significativas na prevenção e no tratamento. No Brasil, a estimativa é que até 41% dos adultos estejam com obesidade no mesmo período (4).

A obesidade é decorrente da complexa interação entre meio ambiente, suscetibilidade genética e fatores epigenéticos (2). O aumento na sua prevalência pode ser atribuído a diversas mudanças sociais e ambientais, as quais incluem hábitos alimentares inadequados, sedentarismo, fatores emocionais, urbanização e acesso socioeconômico dependente a uma dieta saudável (1). Além disso, estudos em gêmeos monozigóticos demonstraram que 50-70% da variância fenotípica dos valores do IMC pode ser explicada por fatores genéticos (6). Adicionalmente, alterações induzidas pela epigenética na expressão gênica emergiram como uma forma alternativa na qual os fatores ambientais podem influenciar a obesidade (1).

## **1.2 A cirurgia bariátrica como terapia contra a obesidade**

A cirurgia bariátrica e metabólica está consolidada como um tratamento eficaz contra a obesidade grave, trazendo uma perda de peso duradoura e melhora das comorbidades associadas à doença, promovendo redução da morbidade e mortalidade (4, 7).

O conceito de cirurgia metabólica foi incorporado há cerca de dez anos pela importância de estudos científicos demonstrando que os órgãos envolvidos na cirurgia causavam uma alteração benéfica na modulação hormonal do paciente com obesidade, seja na perda de peso, seja no controle e até na remissão de doenças endocrinológicas, como o diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipercolesterolemia, hiperuricemia e até na hipertensão, parte da síndrome metabólica (4). O Brasil é o segundo país no mundo que mais realiza operações deste tipo, com 100 mil registros por ano e fica atrás apenas dos

EUA, sendo as taxas de resolução da doença superiores a 90%, com uma taxa de mortalidade de pacientes que optam pelo tratamento que não ultrapassa 0,15% (4).

Segundo a Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (SBCBM), existem três procedimentos básicos em cirurgia bariátrica e metabólica, que podem ser feitos por abordagem aberta, videolaparoscópica, robótica e mais atualmente (ainda em estudo), por procedimento endoscópico. Os procedimentos são divididos e classificados como:

- **Restritivos:** são procedimentos que diminuem a quantidade de alimentos que o estômago é capaz de receber, restringindo a quantidade de alimento ingerido e induzindo à sensação de saciedade precoce. Existem cirurgias que são procedimentos puramente restritivos, que não alteram a fome do paciente e também aqueles procedimentos que são tanto restritivos como metabólicos, pois além de induzir à saciedade precoce reduzem também o grau de fome.
- **Disabsortivos (ou malabsortivos):** são cirurgias que teoricamente alteram pouco o tamanho e a capacidade do estômago em receber alimentos, porém alteram drasticamente a absorção dos alimentos a nível de intestino delgado, conhecidas como cirurgias de *bypass* intestinal ou cirurgias de desvio intestinal. Este tipo de procedimento causa uma redução do tempo do alimento no trânsito pelo intestino delgado, levando à redução da capacidade de absorção do mesmo, com isso, por diminuição de absorção, acabam induzindo ao emagrecimento. As cirurgias disabsortivas podem ser também puramente intestinais, ou seja, não alteram o tamanho do estômago (hoje em dia em desuso). São cirurgias em que o paciente deve estar ciente da necessidade e da importância do controle dos micronutrientes (vitaminas).

- **Mistos:** são consideradas as cirurgias de padrão-ouro, são cirurgias que apresentam elevados índices de satisfação, excelente controle das doenças associadas e excelente manutenção do peso perdido a longo prazo. São as cirurgias mais realizadas no Brasil e no mundo. Essa técnica causa uma restrição na capacidade de receber o alimento pelo estômago, que se encontra pequeno, e possui um desvio curto do intestino com discreta má absorção de alimentos. É conhecida como cirurgia de *bypass* gástrico em Y de *Roux* (RYGB) ou cirurgia de Fobi-Capella.

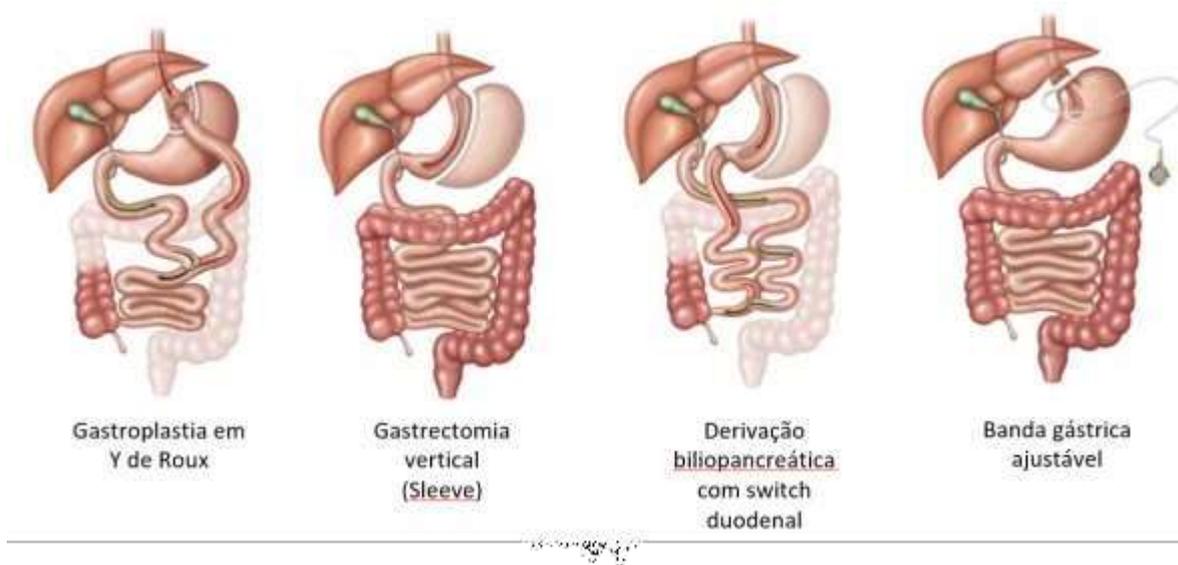
Nesta tese, os principais procedimentos citados são os descritos tanto pela SBCBM quanto pela Sociedade Americana de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (ASMBS) (4, 7). Sendo eles (**Figura 1**):

- **Gastrectomia vertical:** Também conhecida como cirurgia de *Sleeve* ou gastrectomia em manga de camisa. Esse procedimento é considerado restritivo e metabólico e nele o estômago é transformado em um tubo, com capacidade de 80 a 100 mililitros (ml). Provoca uma boa perda de peso, comparável à do RYGB e maior que a proporcionada pela banda gástrica ajustável. Estima-se que em pouco tempo será a cirurgia mais realizada no Brasil e no mundo.
- **Banda gástrica ajustável:** Criada em 1984 e trazida ao Brasil em 1996, a banda gástrica ajustável representa hoje menos de 1% dos procedimentos realizados no País e praticamente se encontra abandonada. Apesar de não promover mudanças na produção de hormônios como o *bypass*, essa técnica é bastante segura e eficaz na redução de peso (50% a 60% do excesso de peso inicial), o que também ajuda no tratamento de todas as doenças. Um anel de silicone inflável e

ajustável é instalado ao redor do estômago, tornando possível controlar o esvaziamento do estômago. É uma técnica puramente restritiva e tem contra ela a presença do anel, que é uma prótese, podendo ser retirada a qualquer momento caso apresentar problemas e complicações decorrentes de sua presença na cavidade abdominal.

- **Bypass gástrico (Y de Roux):** Estudado desde a década de 60, o *bypass* gástrico é a técnica bariátrica mais praticada no Brasil, correspondendo a 75% das cirurgias realizadas, devido a sua segurança e, principalmente, sua eficácia. O paciente submetido à cirurgia perde de 70% a 80% do excesso de peso inicial. Nesse procedimento misto, é feito o grampeamento de parte do estômago, que reduz o espaço para o alimento, e um desvio do intestino inicial, que promove o aumento de hormônios que dão saciedade e diminuem a fome. Essa somatória entre menor ingestão de alimentos e aumento da saciedade é o que leva ao emagrecimento, além de controlar o DM e outras doenças, como a hipertensão arterial. Uma curiosidade: a costura do intestino que foi desviado fica com formato parecido com a letra Y, daí a origem do nome. Roux é o sobrenome do cirurgião que criou a técnica.
- **Derivação biliopancreática com *switch* duodenal (BPD):** É a associação entre gastrectomia vertical e desvio intestinal. Nessa cirurgia, 60% do estômago é retirado, porém a anatomia básica do órgão e sua fisiologia de esvaziamento são mantidas. O desvio intestinal reduz a absorção dos nutrientes, levando ao emagrecimento. Criada em 1978, a técnica corresponde a 5% dos procedimentos e leva à perda de 75% a 85% do excesso de peso inicial. É a mais agressiva das cirurgias aqui

descritas, exigindo maior cuidado no pós-operatório e principalmente maior cuidado na reposição e absorção de nutrientes, por ser altamente malabsortiva.



**Figura 1.** Tipos de procedimentos atualmente utilizados para cirurgias bariátricas e metabólicas (4, 7).

### **Critérios para indicação da cirurgia bariátrica**

No Brasil, a cirurgia bariátrica pode ser indicada quando os pacientes atendem a critérios de peso, idade e/ou doenças associadas. Estão elegíveis os pacientes com IMC acima de 40 kg/m<sup>2</sup>, independentemente da presença de comorbidades; IMC entre 35 e 40 kg/m<sup>2</sup> na presença de comorbidades como pressão alta, DM2, dislipidemia grave, apneia do sono, problemas articulares ou hérnia de disco (4). Pacientes de IMC entre 30 e 35 kg/m<sup>2</sup> na presença de comorbidades graves também são elegíveis (4).

A idade também é um fator a ser analisado. Pacientes entre 18 e 65 anos não têm restrição. Acima de 65 anos, o paciente pode ser operado, porém deve passar por uma avaliação individual. Em pacientes entre 16 e 18 anos, o Consenso Bariátrico recomenda que a operação deve ser consentida pela família ou responsável legal e estes devem acompanhar o paciente no período de recuperação. Em menores de 16 anos

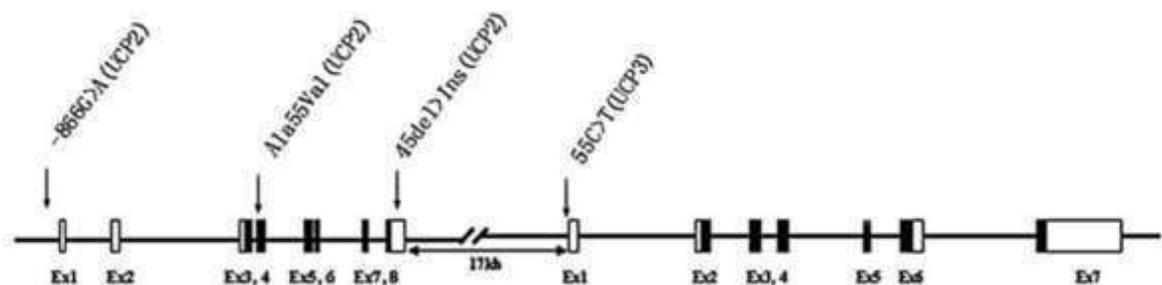
apenas em situações bastante específicas (4).

### 1.3 Proteínas desacopladoras 1, 2 e 3

As mitocôndrias estão localizadas no citoplasma de todas as células eucarióticas e estão envolvidas em diversos processos vitais para a célula, tais como produção de energia, controle redox, homeostase de cálcio e certas rotas metabólicas e de biossíntese, através da capacidade de produzir ATP e controlar a degradação de substratos [revisado em (8, 9)].

As proteínas desacopladoras (UCPs) pertencem à superfamília SLC25 de genes transportadores de solutos mitocondriais. Nos humanos, esta superfamília tem 53 membros, todos codificados pelo DNA nuclear. Dentro desta superfamília, a família UCP contém 5 membros (UCP1-UCP5), com cada UCP numerada na ordem de sua descoberta (10). Neste trabalho, falaremos das UCPs mais relevantes no contexto da obesidade, as UCPs 1-3.

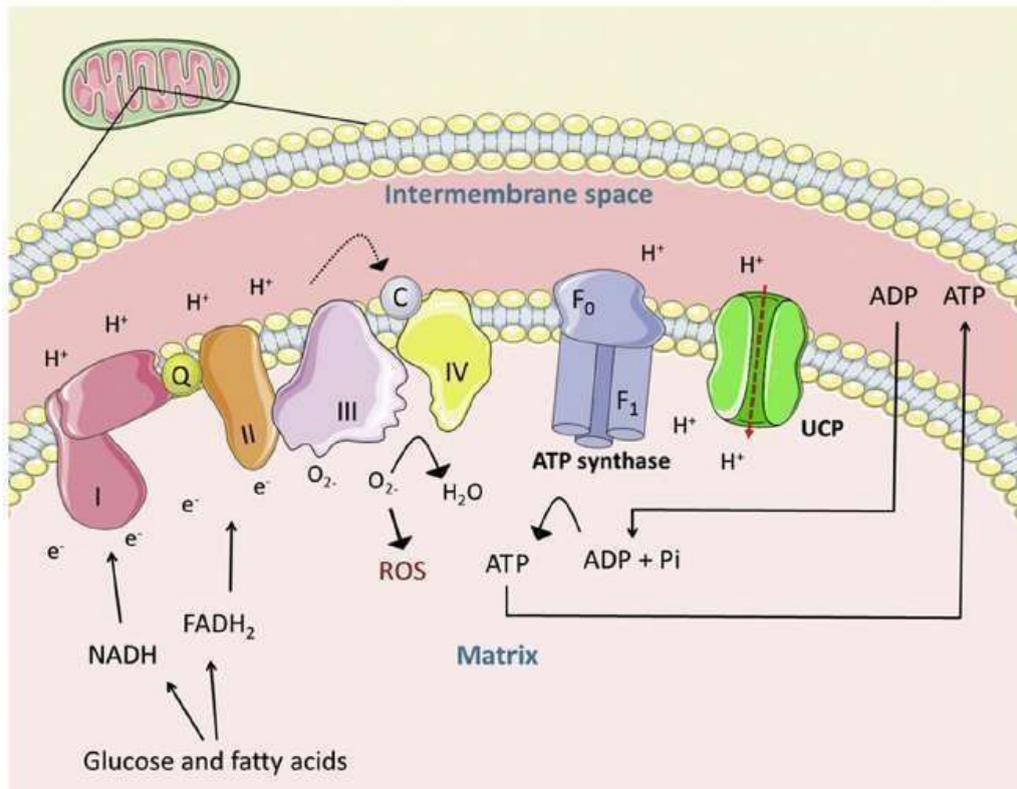
A primeira UCP descoberta foi a UCP1, nos anos 1970, a qual está localizada no cromossomo 4 em humanos. Os genes *UCP2* e *UCP3* estão localizados no cromossomo 11q13 com o início da transcrição de *UCP2* colocado apenas 7-8 kb *downstream* ao códon de parada da *UCP3* (**Figura 2**), região a qual está ligada à taxa metabólica basal e ao percentual de gordura corporal (11-13).



**Figura 2.** Localização dos genes e polimorfismos de UCP2 e UCP3 (13) .

A *UCP1* é expressa majoritariamente no TA marrom, a proteína *UCP2* possui uma distribuição tecidual bastante ampla, sendo expressa no TA branco e marrom, hipotálamo, músculo esquelético, macrófagos, células-beta pancreáticas, entre outros, e a *UCP3* é principalmente expressa no músculo esquelético (8, 10, 14, 15).

Estudos demonstraram que através do transporte de prótons do espaço intermembranas para a matriz mitocondrial, as UCPs desacoplam a oxidação dos substratos da síntese de ATP, dissipando a energia do potencial de membrana e, conseqüentemente, diminuindo a produção de ATP pela cadeia respiratória mitocondrial (**Figura 3**). Esse desacoplamento está associado a funções tecido-específicas como: termogênese (*UCP1*), controle da ingestão alimentar (*UCP2*), regulação do gasto energético (*UCP1-3*) e do metabolismo de ácidos graxos livres (*UCPs 2 e 3*), regulação negativa da secreção de insulina pelas células-beta pancreáticas (*UCP2*), diminuição da formação de espécies reativas de oxigênio (EROs) (*UCPs 1-3*), os quais são mecanismos associados à patogênese da obesidade e de suas comorbidades, como o DM2 [revisado em (8, 14, 15)].



**Figura 3.** Localização e função das UCPs na cadeia respiratória mitocondrial. Retirado de Oliveira *et al.* (16).

Ácidos graxos são importantes reguladores fisiológicos tanto da *UCP2* como da *UCP3*, através da via dos *peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- $\gamma$* , *PPAR- $\alpha$*  e *sterol regulatory element-binding protein 1 (SREBP-1c)*, de uma maneira tecido-específica (17). Em uma linhagem de adipócitos, ácidos graxos insaturados marcadamente induziram a expressão de *UCP2* (18). Após a adição de ácidos graxos livres ao meio de cultura, a expressão de *UCP2* também se mostrou aumentada em linhagens celulares derivadas do fígado e células-beta pancreáticas (18). Além disso, as UCPs 2 e 3 parecem atuar no transporte direto de ácidos graxos quando há um excesso destes dentro da mitocôndria, protegendo as células do dano causado pela peroxidação dos ácidos graxos poli-insaturados [revisado em (19)].

Estudos sobre obesidade em humanos trazem com maior relevância a participação das UCPs 2 e 3, devido ao papel relevante destas proteínas na oxidação de

ácidos graxos. Oliveira *et al.* (20) observaram uma redução da expressão de *UCP3* após restrição calórica acompanhada de redução do IMC. Os autores também demonstraram uma correlação positiva entre a expressão de *UCP3* e oxidação de carboidratos, correlação também observada por Oliveira *et al.* (21).

Estudos clínicos sugerem uma diminuição da expressão de *UCP2* em TA subcutâneo e omental de adultos com obesidade em comparação com indivíduos sem obesidade (22, 23). De acordo com isso, também foi observada a redução de *UCP2* no TA subcutâneo de crianças com obesidade comparado a crianças eutróficas (24). No entanto, outros estudos não encontraram diferenças na expressão de *UCP2* em TA de indivíduos com obesidade em relação aos indivíduos sem obesidade, mostrando que o papel da *UCP2* na obesidade ainda é controverso (25, 26).

De Oliveira *et al.* (27) observaram um aumento da expressão de *UCP2* em TA subcutâneo de pacientes 6 meses após a cirurgia bariátrica em comparação com o período pré-operatório, sugerindo que este aumento de *UCP2* está associado a um maior gasto energético, podendo prever a perda de peso após a cirurgia. Corroborando com esses achados, Heinitz *et al.* (28) mostraram que pacientes com expressão reduzida de *UCP2* no músculo esquelético tiveram uma maior redução do gasto energético durante o período de restrição calórica e perderam menos peso, reforçando a importância do papel da *UCP2* na obesidade.

De maneira geral, as expressões de *UCP2* e *UCP3* no TA e músculo parecem ser afetadas pelas alterações metabólicas causadas pela cirurgia bariátrica, podendo ser influenciadas pelo tipo de cirurgia. Estudos mostram que a expressão de *UCP2* pode ser aumentada em pacientes após RYGB, porém reduzida após BPD. Este envolvimento na perda de peso pós-cirurgia bariátrica e influência do tipo de cirurgia ainda não está bem definido para a *UCP1*.

Em relação aos polimorfismos nos genes *UCP1-3*, nosso grupo realizou duas meta-análises que avaliaram a associação dos polimorfismos -3824 A/G (rs1800592) na *UCP1*, -866 G/A (rs659366), Ala55Val C/T (rs660339) e Ins/Del na *UCP2* e -55 C/T (rs1800849) na *UCP3*, com resultados que confirmam associações significativas dos polimorfismos no gene *UCP2* (rs659366, rs660339 e Ins/Del) e *UCP3* (rs1800849) com obesidade (15) e variabilidade no IMC (29), o que pode ser influenciado pela etnia dos grupos estudados. Em relação a associação destes polimorfismos com perda de peso pós-cirurgia bariátrica, os dados ainda são escassos e contraditórios (**Tabela 1**).

**Tabela 1.** Estudos que analisaram associações entre polimorfismos nos genes *UCP1-3* e desfechos pós-bariátrica.

Gene	Polimorfismo	Amostra (n)	Resultados	Ref.
<i>UCP1</i>	-3826A/G	Pacientes belgas com obesidade antes e após gastroplastia (27).	Nenhuma associação com perda de peso 6 meses após a cirurgia.	(30)
<i>UCP2</i>	-866G/A	Pacientes italianos com obesidade antes e após LAGB (164).	O genótipo A/A foi associado ao aumento da perda de peso 6 meses após LAGB (ajuste para idade, sexo e IMC basal).	(31)
		Pacientes brasileiros com obesidade antes e após RYGB (150).	O alelo A foi associado ao aumento da perda de peso e FFM 12 meses após RYGB (ajuste para idade, sexo e peso inicial).	(32)
		Pacientes brasileiros com obesidade antes e após RYGB (351)*.	Nenhuma associação com EWL% 12 meses após RYGB.	(33)
		Pacientes brasileiros com obesidade antes e após RYGB (351)*.	Nenhuma associação com perda de peso 12 meses após RYGB.	(34)
	Ala55Val	Pacientes brasileiros com obesidade antes e após RYGB (351)*.	Nenhuma associação com ingestão calórica 12 meses após RYGB.	(35)
		Pacientes taiwaneses após LAGB (149) ou	O alelo T foi associado a uma redução do IMC 6 meses após	(36)

		LMGB (371).	LAGB. Nenhuma associação com alterações no IMC após LMGB.	
		Pacientes taiwaneses após LAGB (77) ou LMGB (227).	O alelo T foi associado à redução do IMC 12 e 24 meses após LAGB. Nenhuma associação com alterações no IMC após LMGB.	(37)
		Pacientes brasileiros com obesidade antes e após RYGB (150).	O alelo T foi associado a maior perda de peso e FFM 12 meses após RYGB (ajuste para idade, sexo e peso inicial).	(32)
		Pacientes brasileiros com obesidade antes e após RYGB (143).	Nenhuma associação com perda de peso 3 anos após RYGB.	(38)
		Pacientes brasileiros com obesidade antes e após RYGB (351)*.	Nenhuma associação com EWL% 12 meses após RYGB.	(33)
		Pacientes brasileiros com obesidade antes e após RYGB (351)*.	Nenhuma associação com ingestão de energia 12 meses após RYGB.	(35)
<i>UCP</i>	<i>-55C/T</i>	Pacientes taiwaneses com obesidade antes e depois do BPD (40).	Nenhuma associação com perda de peso ou desfechos clínicos 12 meses após BPD.	(39)
<i>3</i>		Pacientes brasileiros com obesidade antes e após RYGB (351)*.	Nenhuma associação com EWL% 12 meses após RYGB.	(33)
		Pacientes brasileiros com obesidade antes e após RYGB (351)*.	Nenhuma associação com perda de peso 12 meses após RYGB.	(34)
		Pacientes brasileiros com obesidade antes e após RYGB (351)*.	Nenhuma associação com ingestão de energia 12 meses após RYGB.	(35)

IMC – índice de massa corporal; BPD – derivação biliopancreática; FFM – massa livre de gordura; LAGB – banda gástrica laparoscópica; LMGB – mini by-pass gástrico laparoscópico; RYGB – Bypass gástrico em Y de Roux. \* Estudos com a mesma amostra.

## 2 JUSTIFICATIVA

Com o aumento progressivo da prevalência da obesidade, são necessárias novas abordagens a fim de evitar o aumento desta epidemia. Além disso, as comorbidades associadas à obesidade, como o DM2 e danos cardiovasculares, bem como a própria obesidade, comprometem a qualidade de vida e a produtividade dos pacientes gerando grandes custos ao sistema de saúde.

A cirurgia bariátrica é atualmente o tratamento mais efetivo contra a obesidade grave, trazendo perda de peso estável e melhora das comorbidades associadas, como DM2 e doenças cardiovasculares, dessa forma, reduzindo mortalidade e morbidade. Entretanto, ainda não são totalmente conhecidos os fatores que podem afetar a eficácia deste tratamento e à perda de peso associada à tamanha modificação anatômica.

Estudos indicam que as UCPs 1 a 3 tem um importante papel na regulação do gasto energético e outros mecanismos associados à obesidade. Além disso, as alterações metabólicas decorrentes da cirurgia bariátrica, como modificações na ingestão alimentar e na absorção de nutrientes, também podem influenciar a expressão das *UCP2* e *UCP3*, alterando, assim, suas funções.

No entanto, até o momento, os resultados dos estudos sobre esse assunto ainda são inconclusivos. Portanto, para investigar a associação das *UCPs*, especialmente da *UCP2* e seus polimorfismos com a variabilidade da perda de peso após a cirurgia bariátrica, realizamos a primeira revisão sistemática da literatura sobre o assunto e também um estudo de associação entre os polimorfismos -866G/A e Ins/Del no gene *UCP2* e a perda de peso após cirurgia bariátrica.

### 3 OBJETIVOS

1. Investigar as associações entre as *UCP1-3* (expressão gênica e polimorfismos) e a variabilidade da perda de peso após a cirurgia bariátrica através de uma revisão sistemática da literatura.

2. Investigar se os polimorfismos 866G/A e Ins/Del no gene *UCP2* estão associados à magnitude da perda de peso induzida por cirurgia de *bypass* gástrico em Y de Roux (RYGB) em pacientes de uma população do sul do Brasil acompanhados por 18 meses.

## REFERÊNCIAS

1. Pigeyre M, Yazdi FT, Kaur Y, Meyre D. Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity. *Clinical science (London, England : 1979)*. 2016;130(12):943-86.
2. Smith KB, Smith MS. Obesity Statistics. *Primary care*. 2016;43(1):121-35, ix.
3. World Health Organization. 2018;Fact Sheet [cited 2018 March 08].
4. Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica 2023 [Available from: <https://www.sbcbm.org.br/>].
5. Federation WO. World Obesity Atlas 2023 2023 [Available from: [https://pt.worldobesityday.org/assets/downloads/World Obesity Atlas 2023 Report.pdf](https://pt.worldobesityday.org/assets/downloads/World%20Obesity%20Atlas%202023%20Report.pdf)].
6. Allison DB, Kaprio J, Korkeila M, Koskenvuo M, Neale MC, Hayakawa K. The heritability of body mass index among an international sample of monozygotic twins reared apart. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. 1996;20(6):501-6.
7. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery 2023 [
8. Souza BM, Assmann TS, Kliemann LM, Gross JL, Canani LH, Crispim D. The role of uncoupling protein 2 (UCP2) on the development of type 2 diabetes mellitus and its chronic complications. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*. 2011;55(4):239-48.
9. Donadelli M, Dando I, Fiorini C, Palmieri M. UCP2, a mitochondrial protein regulated at multiple levels. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*. 2014;71(7):1171-90.
10. Pohl EE, Rupprecht A, Macher G, Hilse KE. Important Trends in UCP3 Investigation. *Front Physiol*. 2019;10:470.
11. Fleury C, Neverova M, Collins S, Raimbault S, Champigny O, Levi-Meyrueis C, et al. Uncoupling protein-2: a novel gene linked to obesity and hyperinsulinemia. *Nat Genet*. 1997;15(3):269-72.
12. Krauss S, Zhang CY, Lowell BB. The mitochondrial uncoupling-protein homologues. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2005;6(3):248-61.
13. Jia JJ, Zhang X, Ge CR, Jois M. The polymorphisms of UCP2 and UCP3 genes associated with fat metabolism, obesity and diabetes. *Obes Rev*. 2009;10(5):519-26.

14. Toda C, Diano S. Mitochondrial UCP2 in the central regulation of metabolism. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2014;28(5):757-64.
15. Brondani LA, de Souza BM, Assmann TS, Boucas AP, Bauer AC, Canani LH, et al. Association of the UCP polymorphisms with susceptibility to obesity: case-control study and meta-analysis. *Mol Biol Rep*. 2014;41(8):5053-67.
16. Souza de Oliveira M, Sachs Nique P, Crispim D, Marmontel de Souza B. The association of uncoupling proteins 1, 2, and 3 with weight loss variability after bariatric surgery: a systematic review. *Surg Obes Relat Dis*. 2020;16(11):1858-68.
17. Thompson MP, Kim D. Links between fatty acids and expression of UCP2 and UCP3 mRNAs. *FEBS letters*. 2004;568(1-3):4-9.
18. Reilly JM, Thompson MP. Dietary fatty acids Up-regulate the expression of UCP2 in 3T3-L1 preadipocytes. *Biochemical and biophysical research communications*. 2000;277(3):541-5.
19. Brand MD, Affourtit C, Esteves TC, Green K, Lambert AJ, Miwa S, et al. Mitochondrial superoxide: production, biological effects, and activation of uncoupling proteins. *Free radical biology & medicine*. 2004;37(6):755-67.
20. Cortes de Oliveira C, Nicoletti CF, Pinhel MAS, de Oliveira BAP, Quinhoneiro DCG, Noronha NY, et al. Influence of expression of UCP3, PLIN1 and PPARG2 on the oxidation of substrates after hypocaloric dietary intervention. *Clin Nutr*. 2018;37(4):1383-8.
21. Oliveira BA, Pinhel MA, Nicoletti CF, Oliveira CC, Quinhoneiro DC, Noronha NY, et al. UCP1 and UCP3 Expression Is Associated with Lipid and Carbohydrate Oxidation and Body Composition. *PLoS One*. 2016;11(3):e0150811.
22. Mahadik SR, Lele RD, Saranath D, Seth A, Parikh V. Uncoupling protein-2 (UCP2) gene expression in subcutaneous and omental adipose tissue of Asian Indians: Relationship to adiponectin and parameters of metabolic syndrome. *Adipocyte*. 2012;1(2):101-7.
23. Oberkofler H, Liu YM, Esterbauer H, Hell E, Krempler F, Patsch W. Uncoupling protein-2 gene: reduced mRNA expression in intraperitoneal adipose tissue of obese humans. *Diabetologia*. 1998;41(8):940-6.
24. Zamora-Mendoza R, Rosas-Vargas H, Ramos-Cervantes MT, Garcia-Zuniga P, Perez-Lorenzana H, Mendoza-Lorenzo P, et al. Dysregulation of mitochondrial function

and biogenesis modulators in adipose tissue of obese children. *Int J Obes (Lond)*. 2018;42(4):618-24.

25. Millet L, Vidal H, Andreelli F, Larrouy D, Riou JP, Ricquier D, et al. Increased uncoupling protein-2 and -3 mRNA expression during fasting in obese and lean humans. *The Journal of clinical investigation*. 1997;100(11):2665-70.

26. Vidal-Puig A, Rosenbaum M, Considine RC, Leibel RL, Dohm GL, Lowell BB. Effects of obesity and stable weight reduction on UCP2 and UCP3 gene expression in humans. *Obesity research*. 1999;7(2):133-40.

27. de Oliveira BAP, de Souza Pinhel MA, Nicoletti CF, de Oliveira CC, Quinhoneiro DCG, Noronha NY, et al. UCP2 and PLIN1 Expression Affects the Resting Metabolic Rate and Weight Loss on Obese Patients. *Obesity surgery*. 2017;27(2):343-8.

28. Heintz S, Piaggi P, Yang S, Bonfiglio S, Steel J, Krakoff J, et al. Response of skeletal muscle UCP2-expression during metabolic adaptation to caloric restriction. *Int J Obes (Lond)*. 2018;42(5):974-84.

29. Brondani LA, Assmann TS, de Souza BM, Boucas AP, Canani LH, Crispim D. Meta-analysis reveals the association of common variants in the uncoupling protein (UCP) 1-3 genes with body mass index variability. *PLoS One*. 2014;9(5):e96411.

30. Luyckx FH, Scheen AJ, Proenza AM, Strosberg AD, Lefebvre PJ, Gielen JE. Influence of the A-->G (-3826) uncoupling protein-1 gene (UCP1) variant on the dynamics of body weight before and after gastroplasty in morbidly obese subjects. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. 1998;22(12):1244-5.

31. Sesti G, Perego L, Cardellini M, Andreozzi F, Ricasoli C, Vedani P, et al. Impact of common polymorphisms in candidate genes for insulin resistance and obesity on weight loss of morbidly obese subjects after laparoscopic adjustable gastric banding and hypocaloric diet. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(9):5064-9.

32. Nicoletti CF, de Oliveira AP, Brochado MJ, Pinhel MA, de Oliveira BA, Marchini JS, et al. The Ala55Val and -866G>A polymorphisms of the UCP2 gene could be biomarkers for weight loss in patients who had Roux-en-Y gastric bypass. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 2017;33:326-30.

33. Novais PFS, Weber TK, Lemke N, Verlengia R, Crisp AH, Rasera-Junior I, et al. Gene polymorphisms as a predictor of body weight loss after Roux-en-Y gastric bypass surgery among obese women. *Obesity Research and Clinical Practice*. 2016;10(6):724-7.
34. Novais PFS, Crisp AH, Leandro-Merhi VA, Verlengia R, Rasera I, de Oliveira MRM. Lack of association between 11 gene polymorphisms on weight loss 1 year after Roux-en-y gastric bypass surgery in woman. *J Hum Nutr Diet*. 2022;35(4):731-8.
35. Novais PFS, Crisp AH, Leandro-Merhi VA, Cintra RMG, Rasera I, Jr., Oliveira MRM. Genetic polymorphisms are not associated with energy intake 1 year after Roux-en-Y gastric bypass in women. *J Hum Nutr Diet*. 2022;35(4):739-47.
36. Liou TH, Chen HH, Wang W, Wu SF, Lee YC, Yang WS, et al. ESR1, FTO, and UCP2 genes interact with bariatric surgery affecting weight loss and glycemic control in severely obese patients. *Obesity surgery*. 2011;21(11):1758-65.
37. Chen HH, Lee WJ, Wang W, Huang MT, Lee YC, Pan WH. Ala55Val polymorphism on UCP2 gene predicts greater weight loss in morbidly obese patients undergoing gastric banding. *Obesity surgery*. 2007;17(7):926-33.
38. Ferreira CN, Cury NM, Malek-Zadeh CH, Silva Junior WA, Marchini JS, Nonino CB. UCP2 ala55val polymorphism are not associated with weight loss after three years of roux-en y gastric bypass. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2013;63:503.
39. De Luis DA, Pacheco D, Aller R, González Sagrado M, Izaola O, Terroba MC, et al. Influence of -55CT Polymorphism of UCP3 gene on surgical results of biliopancreatic diversion. *Obesity surgery*. 2010;20(7):895-9.