



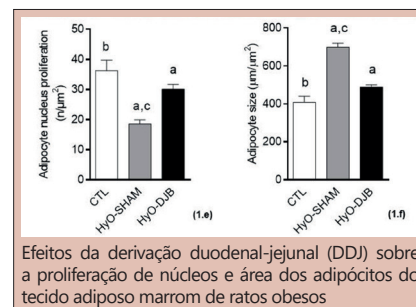
# DERIVAÇÃO DUODENO-JEJUNAL REDUZ O ACÚMULO DE LIPÍDIOS NO TECIDO ADIPOSEO MARROM DE RATOS COM OBESIDADE HIPOTALÂMICA

*Duodenal-jejunal bypass reduces lipid accumulation in the brown adipose tissue of hypothalamic obese rats*

Vanessa Marieli **CEGLAREK**<sup>1</sup>, Zoé Maria **GUARESCHI**<sup>1</sup>, Gabriela **MOREIRA-SOARES**<sup>2</sup>, Rafaela Cristiane **ECKER-PASSARELLO**<sup>1</sup>, Sandra Lucinei **BALBO**<sup>1</sup>, Maria Lúcia **BONFLEUR**<sup>1</sup>, Sabrina **GRASSIOLLI**<sup>1</sup>

**RESUMO - Racional:** A atividade termogênica no tecido adiposo marrom (TAM) de indivíduos obesos encontra-se reduzida, condição que pode ser modificada pela cirurgia bariátrica (CB). **Objetivo:** Verificar o efeito da derivação duodeno-jejunal (DDJ) sobre a morfologia do TAM de ratos com obesidade hipotalâmica. **Métodos:** Para indução da obesidade hipotalâmica (OHi), ratos Wistar neonatos receberam injeções subcutâneas de glutamato monossódico (MSG). O grupo controle (CTL) recebeu solução salina. Aos 90 dias, os ratos OHi foram submetidos à DDJ (grupo OHi-DDJ) ou a falsa operação (grupo OHi-FO). Aos 270 dias, eles foram eutanasiados e o TAM foi pesado e submetido à análise histológica. **Resultados:** Em comparação com os animais CTL, o TAM dos ratos OHi-FO apresentou aumento do peso, hipertrofia dos adipócitos com acúmulo de lipídios e redução do número de núcleos. A DDJ reduziu a deposição de gordura e o número de núcleos no TAM de ratos OHi-DDJ em comparação com os OHi-FO, com valores similares aos dos animais CTL. **Conclusões:** A DDJ foi capaz de evitar a deposição excessiva de lipídios no TAM de ratos com obesidade hipotalâmica, sugerindo que a cirurgia bariátrica poderia reativar a termogênese neste tecido adiposo, contribuindo para aumentar o gasto energético.

**DESCRIPTORIOS** - Cirurgia Bariátrica. Termogênese. Obesidade



Efeitos da derivação duodeno-jejunal (DDJ) sobre a proliferação de núcleos e área dos adipócitos do tecido adiposo marrom de ratos obesos

## Mensagem central

A atividade termogênica do tecido adiposo marrom em ratos obesos pode estar comprometida devido a alterações histomorfológicas no tecido. No entanto, a cirurgia bariátrica é capaz de prevenir essas alterações, sugerindo a reativação da termogênese

## Perspectiva

A cirurgia bariátrica em ratos obesos é eficaz para restaurar a função do tecido adiposo marrom, reduzindo a deposição de lipídios e favorecendo o gasto energético, sugere que a busca por tratamentos que promovam a ativação do tecido e, consequentemente, a termogênese pode ser uma alternativa protetora contra a obesidade e suas comorbidades

**ABSTRACT - Background:** Thermogenic activity in the brown adipose tissue (BAT) of obese individuals is reduced, and this condition may be modified by bariatric surgery (BS). **Aim:** To characterize fat deposition in BAT from hypothalamic obese (HyO) rats submitted to duodenal-jejunal-bypass (DJB) surgery. **Methods:** For induction of hypothalamic obesity, newborn male Wistar rats were treated with subcutaneous injections of monosodium glutamate (MSG). The control (CTL) group received saline solution. At 90 days, the HyO rats were submitted to DJB or sham operation, generating the HyO-DJB and HyO-SHAM groups. At 270 days, the rats were euthanized, and the BAT was weighed and submitted to histological analysis. **Results:** Compared to BAT from CTL animals, the BAT from HyO-SHAM rats displayed increased weight, hypertrophy with greater lipid accumulation and a reduction in nucleus number. DJB effectively increased nucleus number and normalized lipid deposition in the BAT of HyO-SHAM rats, similar to that observed in CTL animals. **Conclusion:** DJB surgery avoided excessive lipid deposition in the BAT of hypothalamic obese rats, suggesting that this procedure could reactivate thermogenesis in BAT, and contribute to increase energy expenditure.

**HEADINGS** - Bariatric surgery. Thermogenesis. Obesity.



[www.facebook.com/abcdrevista](http://www.facebook.com/abcdrevista)



[www.instagram.com/abcdrevista](http://www.instagram.com/abcdrevista)



[www.twitter.com/abcdrevista](http://www.twitter.com/abcdrevista)

Trabalho realizado no <sup>1</sup>Laboratório de Fisiologia Endócrina e Metabolismo, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Cascavel, PR, Brasil; <sup>2</sup>Laboratório de Pâncreas Endócrino e Metabolismo, Departamento de Biologia Estrutural e Funcional, Instituto de Biologia Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil

Como citar este artigo: Ceglarek VM, Guareschi ZM, Moreira-Souares G, Ecker-Passarello RC, Balbo SL, Bonfleur ML, Grassioli S. Derivação duodeno-jejunal reduz o acúmulo de lipídios no tecido adiposo marrom de ratos com obesidade hipotalâmica. ABCD Arq Bras Cir Dig. 2020;33(1):e1497. DOI: /10.1590/0102-672020190001e1497

## Correspondência:

Vanessa Marieli Ceglarek  
E-mail: [vanessa.ceglarek@hotmail.com](mailto:vanessa.ceglarek@hotmail.com)

Fonte de financiamento: O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001

Conflito de interesse: não há

Recebido para publicação: 20/08/2019

Aceito para publicação: 12/11/2019



## INTRODUÇÃO

A obesidade resulta do desequilíbrio entre o consumo alimentar e o gasto energético, sendo regulada por complexos mecanismos fisiológicos, os quais envolvem o tecido adiposo marrom (TAM)<sup>28</sup>. Ele é caracterizado por seus adipócitos com perfil multiloculares (elevado número de gotículas de gordura citoplasmáticas), com núcleo esférico e ligeiramente excêntrico e com grande número de mitocôndrias, nas quais há elevada quantidade da proteína desacopladora mitocondrial - uncoupling protein 1 (UCP-1), responsável pela capacidade termogênica deste tecido<sup>4</sup>. Roedores obesos apresentam grande acúmulo de gordura no TAM, com expansão da área do adipócito e diminuição do número de mitocôndrias, bem como da expressão da UCP-1 mitocondrial<sup>7</sup>. Portanto, a ativação do TAM pode ter efeito protetor contra a obesidade<sup>12,26</sup>.

Alguns estudos mostram que a atividade termogênica no TAM pode ser modulada pela cirurgia bariátrica (CB)<sup>2,10,20,21,27</sup>. Ela geralmente é eficaz para promover perda de peso e o reestabelecimento da homeostase energética em pacientes com obesidade mórbida<sup>8,13,18,19,29</sup>. A derivação duodeno-jejunal (DDJ) é procedimento bariátrico que mantém o volume estomacal, mas impede a passagem dos alimentos pelo duodeno e parte do jejuno, melhorando a homeostase da glicose e lipídios<sup>1,5,11,24</sup>; entretanto, os efeitos da DDJ no TAM ainda não foram pesquisados.

Para estudar os mecanismos patofisiológicos envolvidos na obesidade, a administração neonatal de glutamato-monossódico (MSG) em roedores é frequentemente utilizada, pois induz lesões hipotalâmicas que resultam na instalação da obesidade<sup>3,15</sup>. Além de apresentarem excessivo acúmulo de gordura - similar ao observado em pacientes obesos -, roedores com obesidade hipotalâmica (OHi) apresentam hiperinsulinemia, resistência à insulina e dislipidemia<sup>5,24</sup>. Adicionalmente, estes animais apresentam aumento na massa do TAM<sup>15,17</sup>, maior conteúdo lipídico, além da redução da termogênese induzida pelo frio<sup>17</sup>.

Desta forma, o objetivo deste estudo foi caracterizar os efeitos da DDJ na morfologia do TAM utilizando roedores OHi.

## MÉTODOS

### Animais

Todos os procedimentos experimentais foram previamente aprovados pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da UNIOESTE (CEUA - 15/11/2015). Todos os ratos foram mantidos sob controle de luminosidade (claro 08:00 - 20:00h), temperatura (22±1° C) e livre acesso à ração padrão para roedores (BioBase, SC, Brasil) e água.

### Indução de obesidade hipotalâmica

Roedores Wistar machos recém-nascidos receberam uma injeção subcutânea por dia de glutamato-monossódico (4 mg/g de peso corporal) durante os cinco primeiros dias de vida (OHi grupo, n=34). Durante o mesmo período, outro grupo de roedores recém-nascidos recebeu solução salina equimolar (1,25 mg/g de peso corporal) formando o grupo Controle (CTL, n= 17)

### Operação DDJ

Aos 90 dias de vida, roedores OHi foram randomicamente submetidos à DDJ (grupo OHi-DDJ, n=17) ou falsa operação (OHi-FO, n=17). Os procedimentos pré-operatórios foram realizados como reportado por Meguid et al<sup>14</sup> e a DDJ foi executada como descrito por Rubino e Marescaux<sup>22</sup>. Roedores falso-operados foram submetidos à laparotomia e tiveram seus intestinos apenas massageados, sem cortes<sup>24</sup>.

### Análises histológicas

No sexto mês após o procedimento bariátrico, o peso corporal dos animais foi registrado e os ratos foram eutanasiados

por decapitação. Após a laparotomia, o TAM foi removido e pesado. Subsequentemente, as amostras de TAM foram fixadas em formalina a 10% por 24 h, desidratadas em álcool, permeabilizadas com xileno e então embebidas em Paraplast® (Sigma-Aldrich, MO, USA). Cortes na espessura de 5 µm foram corados com H&E. Foram fotografados três cortes de cada amostra de TAM utilizando microscópio óptico (Olympus DP71; Tokyo, Japan) com uma lente de aumento de 40x. O software Image J (Bethesda, MD, USA) foi utilizado para as análises das imagens. A proliferação de núcleos no TAM foi verificada pela contagem do número destes núcleos. Para isso, um quadrante de cada área de tecido (501 µm) foi selecionado e o total de núcleos em cada área foi registrado. A hipertrofia dos adipócitos foi avaliada através da medida do tamanho dos adipócitos (µm). Adicionalmente, utilizando a ferramenta "contar e medir objetos" do software Image J, foram avaliados os percentuais de área ocupada por núcleos e por gordura. Além disso, o percentual de área ocupada pelo restante dos componentes do tecido, a qual provavelmente representa a vascularização, citosol e tecido extracelular, foi calculada e denominada VCE.

### Análise estatística

Dados foram analisados através da análise da variância (ANOVA) de uma via seguida pelo pós-teste de Tukey (p<0,05), utilizando o software GraphPad Prism (GraphPad Inc., CA, USA).

## RESULTADOS

O peso corporal dos ratos OHi-FO e OHi-DDJ foi aproximadamente 25% mais baixo que o do grupo CTL (Tabela 1, p<0,0001). Além disso, nenhuma diferença no peso corporal foi observada entre os ratos OHi-DDJ e OHi-FO. A Figura 1 mostra os efeitos da DDJ e seus aspectos histológicos no TAM de ratos. O peso do TAM foi 135,1% maior nos animais OHi-FO, comparado aos ratos CTL (Figura 1d; p<0,0084). A DDJ não alterou o peso deste tecido em relação aos dois outros grupos, CTL e OHi-FO (Figura 1d).

TABELA 1 – Peso corporal dos ratos CTL, OHi-FO e OHi-DDJ

Grupo	Média ± EPM
CTL	470,30 ± 9,45 <sup>a</sup>
OHi-FO	355,80 ± 13,83 <sup>b</sup>
OHi-DDJ	347,10 ± 8,40 <sup>b</sup>

Dados são as médias±EPM (n=6-8 ratos); letras diferentes ao lado dos números representam diferenças estatísticas entre os grupos. ANOVA uma- via com pós-teste Tukey (p< 0,05)

As análises histológicas mostraram que no grupo CTL os adipócitos do TAM apresentaram características de tecido adiposo multilocular, uma vez que as células adiposas continham pequenas gotículas de lipídeos de diversos tamanhos. Em contraste, no TAM dos animais OHi-FO, as células adiposas estavam expandidas e possuíam maior conteúdo de gordura, apresentando aspecto unilocular. Diferentemente, o TAM do grupo OHi-DDJ continha algumas gotículas de gordura, porém as células adiposas eram histologicamente mais similares aos adipócitos do grupo CTL. O núcleo esférico das células estava localizado central ou excêntrica em todos os grupos, apesar de estarem reduzidos no TAM do grupo OHi-FO. Adicionalmente, numerosas mitocôndrias e um rico suprimento de capilares foram observados no citoplasma das células do TAM do grupo CTL, uma vez que estas regiões foram coradas com hematoxilina (em roxo). Contudo, no TAM de animais OHi-FO estas regiões foram reduzidas, enquanto no TAM dos OHi-DDJ foi semelhante à dos ratos CTL.

O TAM do grupo OHi-FO apresentou redução de 48,74% no número de núcleos (Figura 1e; p<0,0001) e aumento (71,11%) no tamanho do adipócito, em relação ao TAM dos ratos CTL (Figura 1f; p<0,0001). Interessantemente, no TAM dos animais OHi-DDJ, foi observado aumento de 62,16% no número de núcleos, quando comparado ao TAM do grupo OHi-FO (Figura 1e; p<0,0001), sem

diferenças significativas em relação ao observado no grupo CTL. O tamanho dos adipócitos do TAM do grupo OHi-DDJ foi semelhante ao observado no TAM dos ratos CTL (Figura 1f).

A Figura 2a apresenta os efeitos da DDJ na porcentagem de ocupação de núcleos, gordura e VCE por área do TAM dos ratos CTL e OHi. O percentual de área ocupada por núcleos no TAM dos OHi-FO foi aproximadamente 76% menor em relação ao mesmo parâmetro no TAM dos ratos CTL (Figura 2b;  $p < 0,0012$ ). O percentual da área de núcleos no TAM dos OHi-DDJ foi em torno de 197% maior que no TAM do grupo OHi-FO (Figura 2b;  $p < 0,0012$ ), assemelhando-se estatisticamente ao grupo CTL. O percentual de conteúdo de gordura por área do TAM do grupo OHi-FO foi 109% e 32% maior do que o da gordura encontrada no TAM dos grupos CTL e OHi-DDJ, respectivamente (Figura 2c,  $p < 0,0001$ ). Entretanto, a área ocupada por gordura no TAM do OHi-DDJ permaneceu 57% maior, quando comparada ao percentual de gordura no TAM dos animais CTL (Figura 2c;  $p < 0,0001$ ). Conseqüentemente, o percentual de área de VCE no TAM dos ratos OHi-FO foi 46,49% e 28,73% menor, respectivamente, em relação à mesma área no TAM dos ratos CTL e OHi-DDJ (Figura 2d;  $p < 0,0001$ ). O TAM do OHi-DDJ também apresentou redução no percentual da área de VCE (25%), comparado ao TAM dos ratos CTL (Figura 2d;  $p < 0,0001$ ).

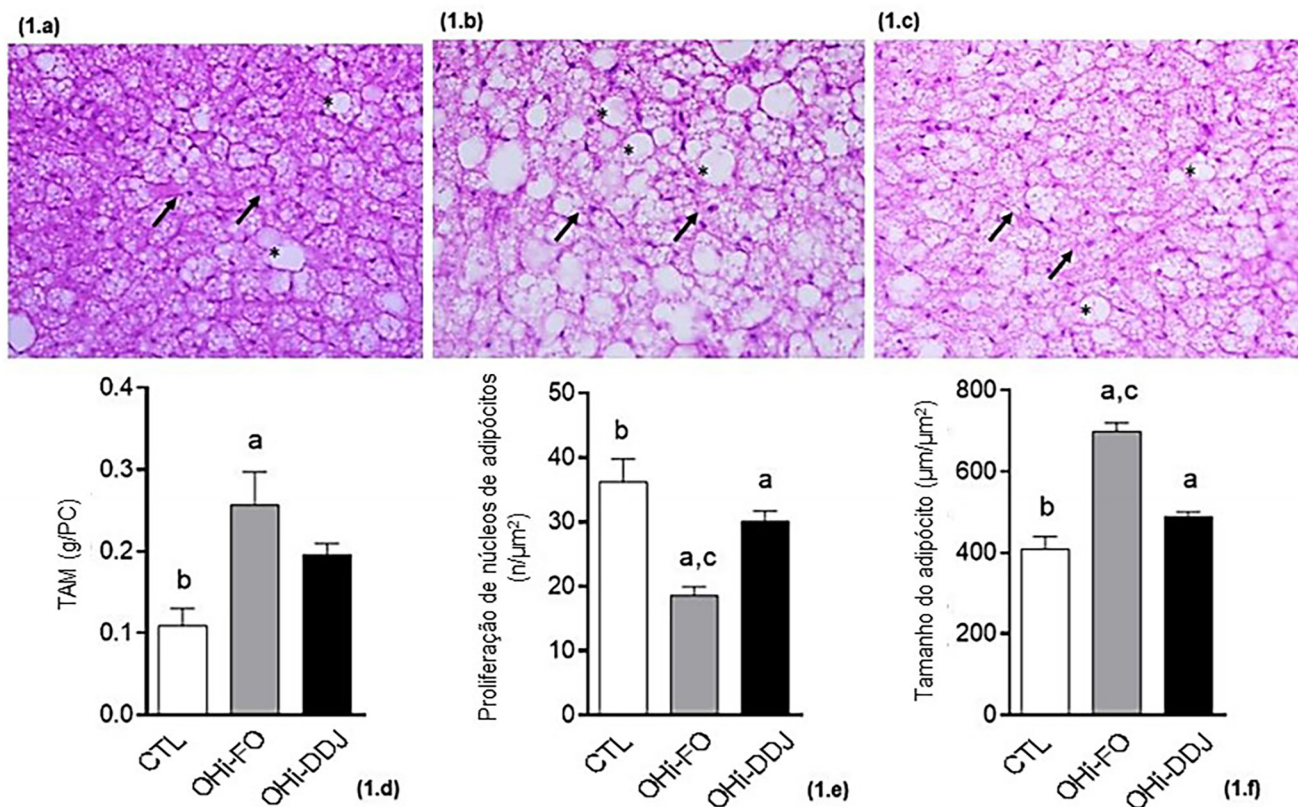
## DISCUSSÃO

A obesidade decorrente de lesões no hipotálamo possui impactos negativos na sobrevivência e qualidade de vida dos pacientes e a CB pode representar alternativa terapêutica para esta síndrome<sup>9</sup>. Aqui, utilizando ratos obesos MSG para mimetizar a obesidade hipotalâmica, demonstramos que os adipócitos do TAM de ratos OHi perderam o aspecto multilocular, apresentando redução no número de núcleos e maior acúmulo de gordura. Pela primeira vez,

observamos que seis meses após a operação DDJ, a morfologia do TAM de roedores OHi-DDJ retornou sua morfologia semelhante à dos animais CTL.

O TAM é importante local de termogênese induzida pelo frio e não associada ao tremor<sup>28</sup>. O sistema nervoso simpático (SNS) é responsável pela ativação da lipólise e oxidação dos ácidos graxos no TAM. Portanto, parte do gradiente de prótons gerados por este processo é desviado da ATP-sintase através da UCP-1, e a energia gerada é dissipada em forma de calor<sup>4</sup>. Redução na atividade do SNS e na expressão da UCP-1 contribuem para diminuição do gasto energético e maior adiposidade no TAM<sup>7</sup>. Camundongos OHi apresentam hipertrofia do TAM com 85% de aumento no peso líquido e conteúdo lipídico, bem como são ineficientes em mobilizar os lipídios do TAM após exposição ao frio de 4° C durante 6 h<sup>17</sup>. Outro estudo mostrou redução no conteúdo do transportador de glicose tipo 4 (GLUT<sup>4</sup>) no TAM de roedores OHi<sup>15</sup>. Adicionalmente, a atividade da tiroxina 5-desiodinase tipo II (T2) no TAM de camundongos OHi estava reduzida após estimulação pelo frio e pela norepinefrina (NE)<sup>25</sup>. Diminuição na atividade do nervo simpático retroperitoneal e menor conteúdo de catecolaminas adrenais foram também observados em camundongos OHi<sup>23</sup>. Deste modo, modificações na morfologia do TAM de ratos OHi, observados no presente estudo, podem ser devido à baixa atividade do SNS e redução de norepinefrina, que poderia alterar a função termogênica do TAM nestes animais obesos.

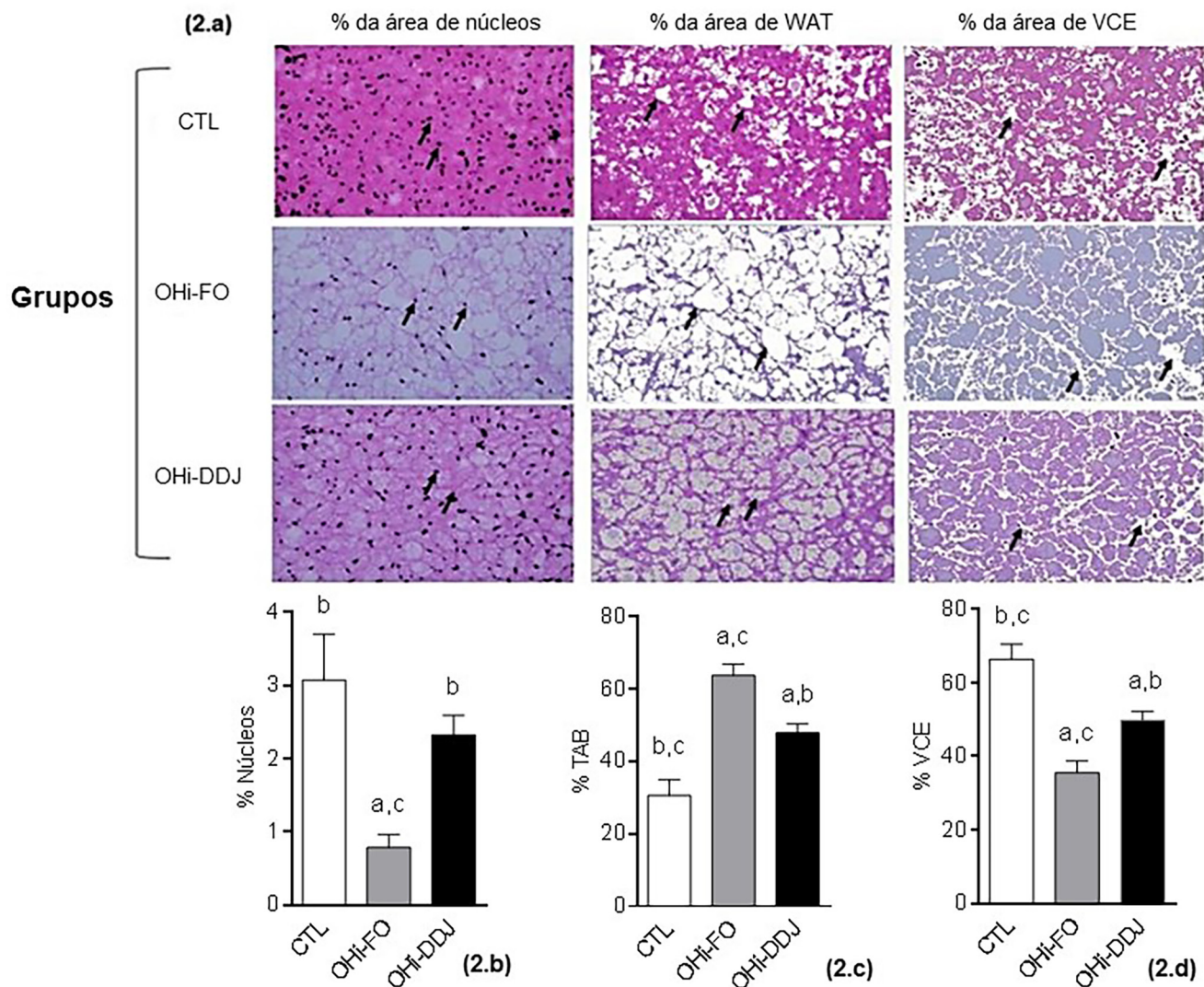
A CB tem sido frequentemente utilizada como tratamento para pacientes com obesidade mórbida<sup>13</sup>. No entanto, poucos estudos mostraram os efeitos da CB no TAM e ainda, os dados têm sido contraditórios sobre os benefícios da cirurgia<sup>2,10,20,21,27</sup>. Indivíduos obesos apresentaram aumento na termogênese sem tremores no TAM um ano após a perda de peso induzida pela operação, demonstrando que o TAM pode ser recrutado após os procedimentos bariátricos em humanos<sup>27</sup>. Adicionalmente, a CB



Setas pretas indicam o núcleo do adipócito; "\*" indicam as gotículas de gordura; letras diferentes acima das barras representam diferenças estatísticas entre os grupos. Gráficos estão expressos com médias ± EPM. ANOVA uma- via com pós-teste Tukey ( $p < 0,05$ ,  $n = 5-6$ )

**FIGURA 1** – Fotomicrografias representativas do TAM (H&E 40x): a) CTL; b) OHi-FO; c) OHi-DDJ; d) peso do TAM; e) proliferação dos núcleos dos adipócitos; f) área do adipócito.





Letras diferentes acima das barras representam diferenças estatísticas entre os grupos. Gráficos estão expressos com médias±EPM. ANOVA uma-via com pós-teste Tukey ( $p < 0,05$ ,  $n=5-6$ ).

**FIGURA 2** – Fotomicrografias representativas do TAM (H&E 40x; escala 50,0 $\mu$ m): as colunas representam a porcentagem (%) de ocupação de núcleo (Figura 2b), de TAB (Figura 2c) e de VCE (Figura 2d), respectivamente. As setas pretas na primeira coluna indicam o núcleo do adipócito; na segunda, indicam a gordura armazenada; na terceira, indicam VCE.

mostrou impacto benéfico na atividade metabólica do TAM em pacientes obesos mórbidos<sup>2</sup>. O aumento da atividade do tecido adiposo marrom/bege induzida pela perda de peso ocasionado pela operação ocorre independentemente de alterações na atividade hipotalâmica<sup>20</sup> e a atividade do TAM foi aumentada em obesos não diabéticos e inalterado em obesos diabéticos submetidos à CB<sup>21</sup>.

Camundongos submetidos à CB por diferentes técnicas apresentaram aumento da termogênese no TAM, mediado pelo aumento nos níveis de hormônio do crescimento e pelo fator de crescimento semelhante à insulina-1<sup>6</sup>. Por outro lado, nenhuma diferença significativa foi observada no volume do TAM aos 6 e 12 meses após os procedimentos bariátricos em pacientes com obesidade mórbida<sup>10</sup>.

Até o presente momento nenhum estudo demonstrou os efeitos da CB no modelo OHi. Este distúrbio da obesidade é causado por danos no hipotálamo, levando à alterações metabólicas e endócrinas. Tratamentos convencionais da obesidade não são eficazes em pacientes com estes transtornos<sup>9</sup>. Utilizando roedores submetidos ao MSG como modelo experimental para estudar a OHi, nosso grupo demonstrou que a DDJ melhorou a homeostase da

glicose e sensibilidade à insulina, normalizou a função e diminuiu a proliferação celular das ilhotas pancreáticas, assim como melhorou o perfil lipídico e a esteatose hepática<sup>1,5,24</sup>. No presente estudo, contribuímos um pouco mais para o entendimento dos efeitos da CB na obesidade OHi. Identificamos o menor acúmulo de lipídios, aumento no número de núcleos e o re-estabelecimento do percentual de área ocupada pelos núcleos, no TAM de ratos OHi-DDJ. Tomados em conjunto, estes resultados sugerem que a DDJ em animais OHi teve efeito proliferativo no TAM, possivelmente aumentando a sua atividade, considerando a normalização nos níveis e sensibilidade à insulina e melhorando o tônus do SNS.

## CONCLUSÃO

O procedimento DDJ em ratos OHi reduz o acúmulo de lipídios, tamanho dos adipócitos e aumenta o número de núcleos no TAM, sugerindo reativação da termogênese neste tecido. As alterações morfológicas induzidas pela cirurgia DDJ em roedores obesos refletem na melhora da capacidade metabólica do TAM.

## REFERÊNCIAS

- Bonfleur ML, Ribeiro RA, Pavanello A, Soster R, Lubaczewski C, Cezar Faria Araujo A, Boschero A C, Balbo SL. Duodenal-jejunal Bypass Restores Insulin Action and beta-Cell Function in Hypothalamic-Obese Rats. *Obesity Surgery* 2014;25(4): 656-665.
- Bucerius J, Vijgen GHEJ, Brans B, Bouvy ND, Bauwens M, Rudd JHF, Havekes B, Fayad ZA, van Marken Lichtenbelt WD, Mottaghy FM. Impact of Bariatric Surgery on Carotid Artery Inflammation and the Metabolic Activity in Different Adipose Tissues. *Medicine* 2015;94(20): e725.
- Bunyan J, Murrell EA, Shah PP. The induction of obesity in rodents by means of monosodium glutamate. *British Journal of Nutrition* 1976;35(01):25.
- Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiological Reviews* 2004;84: 277-359.
- Cantelli KR, Soares GM, Ribeiro RA, Balbo SL, Lubaczewski C, Boschero AC, Araújo ACF, Bonfleur ML. Duodenal-jejunal bypass normalizes pancreatic islet proliferation rate and function but not hepatic steatosis in hypothalamic obese rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2017;50(5).
- Chen Y, Yang J, Nie X, Song Z, Gu Y. Effects of Bariatric Surgery on Change of Brown Adipocyte Tissue and Energy Metabolism in Obese Mice. *Obesity Surgery* 2018; 28, 820.
- Commins SP, Watson PM, Padgett MA, Dudley A, Argyropoulos G, Gettys TW. Induction of uncoupling protein expression in brown and white adipose tissue by leptin. *Endocrinology* 1999; 140, 292-300.
- Dadson P, Hannukainen JC, Din MU, Lahesmaa M, Kalliokoski KK, Iozzo P, Pihlajamäki J, Karlsson HK, Parkkola R, Salminen P, Virtanen KA, Nuutila P. Brown adipose tissue lipid metabolism in morbid obesity: Effect of bariatric surgery-induced weight loss. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2018;20(5): 1280-1288.
- Hochberg I, Hochberg Z. Expanding the definition of hypothalamic obesity. *Obesity Reviews* 2010;11(10):709-721.
- Hui SCN, Wong SKH, Ai Q, Yeung DKW, Ng EKW, Chu WCW. Observed changes in brown, white, hepatic and pancreatic fat after bariatric surgery: Evaluation with MRI. *European Radiology* 2019;29: 849.
- Jurowich CF, Rikkala PR, Thalheimer A, Wichelmann C, Seyfried F, Sander V, Kreissl M, Germer C-T, Koepsell H, Otto C. Duodenal-jejunal Bypass Improves Glycemia and Decreases SGLT1-Mediated Glucose Absorption in Rats With Streptozotocin-Induced Type 2 Diabetes. *Annals of Surgery* 2013;258(1):89-97.
- Kopecky J, Clarke G, Enerbäck S, Spiegelman B, Kozak LP. Expression of the mitochondrial uncoupling protein gene from the aP2 gene promoter prevents genetic obesity. *Journal of Clinical Investigation* 1995;6, 2914-2923.
- Mango VL, Frishman WH. Physiologic, psychologic, and metabolic consequences of bariatric surgery. *Cardiology Review* 2006;14(5):232-237.
- Meguid M. A surgical rat model of human roux-en- gastric bypass. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2004;8(5), 621-630.
- Morris M, Tortelli C, Filippis A, Proietto J. Reduced BAT function as a mechanism for obesity in the hypophagic, neuropeptide Y deficient monosodium glutamate-treated rat. *Regulatory Peptides* 1998;75-76, 441-447.
- Morrison JFB, Shehab S, Sheen R, Dhanasekaran S, Shaffiullah M, Mensah-Brown E. Sensory and autonomic nerve changes in the monosodium glutamate-treated rat: a model of type II diabetes. *Experimental Physiology* 2007;93(2):213-222.
- Moss D, Ma A, Cameron DP. Defective thermoregulatory thermogenesis in monosodium glutamate-induced obesity in mice. *Metabolism* 1985;34(7): 626-630.
- Nonino CB, Oliveira BAP, Chaves RCP, Silva LTP, Pinhel MAS, Ferreira FC, Rocha GC, Donadelli SP, Marchini JS, Salgado-Junior W, Nicoletti CF. Is there any change in phenotypic characteristics comparing 5 to 10 years of follow-up in obese patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass? *ABCD Arq Bras Cir Dig*; 2019;32(3):e1453
- Porcelli ilma CDS, Corsi NM, Fracasso MDLC, Pascotto RC, Cardelli AAM, Poli-Frederico RC et al. Oral Health Promotion In Patients With Morbid Obesity After Gastroplasty: A Randomized Clinical Trial. *ABCD, arq. bras. cir. dig.* 2019;32( 2 ): e1437.
- Rachid B, Van De Sande-Lee S, Rodovalho S, Folli F, Beltramini GC, Morari J, Amorim BJ, Pedro T, Ramalho AF, Bombassaro B, Tincani AJ, Chaim E, Pareja JC, Geloneze B, Ramos CD, Cendes F, Saad MJ, Velloso LA. Distinct regulation of hypothalamic and brown/beige adipose tissue activities in human obesity. *International Journal of Obesity* (2015).39(10), 1515-1522.
- Rodovalho S, Rachid B, De-Lima-Junior JC, Van De Sande-Lee S, Morari J, Carvalho HM, Amorim BJ, Tincani AJ, Chaim E, Pareja JC, Saad MJ, Folli F, Ramos CD, Geloneze B, Velloso LA. Impairment of body mass re, duction-associated activation of brown/beige adipose tissue in patients with type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Obesity* 2017;41(11), 1662-1668.
- Rubino F, Marescaux J. Effect of Duodenal-jejunal Exclusion in a Non-obese Animal Model of Type 2 Diabetes. *Annals of Surgery* 2004; 239(1): 1-11.
- Scomparin DX, Gomes RM, Grassioli S, Rinaldi W, Martins AG, de Oliveira JC, Gravena C, de Freitas Mathias PC. Autonomic activity and glycemic homeostasis are maintained by precocious and low intensity training exercises in MSG-programmed obese mice. *Endocrine* 2009;36(3):510-517.
- Soares GM, Cantelli KR, Balbo SL, Ribeiro RA, Alegre-Maller ACP, Barbosa-Sampaio HC, Boschero AC, Araújo ACF, Bonfleur ML. Liver steatosis in hypothalamic obese rats improves after duodeno-jejunal bypass by reduction in de novo lipogenesis pathway. *Life Sciences* 2017;188, 68-75.
- Tsukahara F, Uchida Y, Ohba K, Nomoto T, Muraki T. Defective Stimulation of Thyroxine 5'-Deiodinase Activity by Cold Exposure and Norepinephrine in Brown Adipose Tissue of Monosodium Glutamate-Obese Mice. *Hormone and Metabolic Research* 1997;29(10), 496-500.
- Tupone D, Madden CJ, Morrison SF. Autonomic regulation of brown adipose tissue thermogenesis in health and disease: potential clinical applications for altering BAT thermogenesis. *Frontiers in neuroscience* 2014;8(14): 1-14.
- Vijgen GHEJ, Bouvy ND, Teule GJJ, Brans B, Hoeks J, Schrauwen P, van Marken Lichtenbelt WD. Increase in Brown Adipose Tissue Activity after Weight Loss in Morbidly Obese Subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2012; 97(7):1229-1233.
- Vosselman MJ, van Marken Lichtenbelt WD, Schrauwen P. Energy dissipation in brown adipose tissue: From mice to men. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2013;379(1-2), 43-50.
- Zilberstein B, Santo MA, arvalho MH. Critical analysis of surgical treatment techniques of morbid obesity. *ABCD, arq. bras. cir. dig.* 2019;32,3.