

ASSOCIAÇÃO DO POLIMORFISMO -866G/A DO GENE *UCP2* COM A PREDISPOSIÇÃO À OBESIDADE

Autores: Letícia Rodrigues Sobrinho, Igor Martins Alves Melo, Renata de Azevedo Canevari.

Universidade do Vale do Paraíba/Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento, Avenida Shishima Hifumi, 2911, Urbanova - 12244-000 - São José dos Campos-SP, Brasil, leticiarsobrinho@gmail.com, igormartinsam@gmail.com, rcanevari@univap.br.

Resumo

A obesidade é um distúrbio de natureza multifatorial complexa, frequentemente associada a fatores genéticos, ambientais e metabólicos. O polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) -866G/A localizado na região promotora do gene *UCP2* (*Uncoupling Protein 2*), tem sido associado à predisposição ao desenvolvimento da obesidade. O objetivo deste estudo é investigar a associação do SNP -866G/A com a predisposição à obesidade em uma amostra da população brasileira. Foram avaliados 78 indivíduos, divididos em dois grupos com base no IMC: 44 obesos ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) e 34 não obesos ($\text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$). Após a coleta de sangue venoso foram realizadas análises bioquímicas para dosagem de colesterol total, triglicerídeos, glicose, hemoglobina glicada (HbA1c) e insulina e a genotipagem pela técnica de *qPCR SNP Genotyping*. O genótipo GA foi o mais frequente em ambos os grupos. Não foram observadas associações estatisticamente significativas entre o SNP -866G/A e obesidade na população analisada ($p=0,6475$). Os resultados indicam a necessidade de estudos adicionais com amostras maiores para melhorar o poder estatístico das análises.

Palavras-chave: Polimorfismo. *UCP2*. Obesidade.

Área do Conhecimento: Biomedicina.

Introdução

A obesidade é um problema de saúde pública mundial. No Brasil, em 2025, 68% da população apresenta excesso de peso e, desses 31% têm obesidade (World Obesity Federation, 2025). Trata-se de uma doença crônica, caracterizada pelo acúmulo excessivo ou distribuição anormal da gordura corporal (Mayoral *et al.*, 2020). Essa condição está associada a níveis elevados de colesterol total, devido à desregulação da produção de LDL (lipoproteína de baixa densidade) (Paramsothy *et al.*, 2011). O excesso de gordura corporal também está relacionado a níveis mais altos de insulina, estimulando o fígado a produzir lipídios como o LDL, o que eleva o colesterol total (Hashem *et al.*, 2022).

A obesidade é avaliada pelo Índice de Massa Corporal (IMC), calculado pela razão entre o peso (kg) e o quadrado da altura (m^2) (González-muniesa *et al.*, 2017). De acordo com a classificação adultos com $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ são considerados obesos; com IMC entre 25 e $29,9 \text{ kg/m}^2$, apresentam sobrepeso; e valores de IMC entre 18,5 e $24,9 \text{ kg/m}^2$ são indicativos de peso normal (Okunogbe *et al.*, 2022). Considera-se a obesidade como um distúrbio de caráter multifatorial, resultante da interação entre fatores ambientais e genéticos (Bonetti *et al.*, 2022). Dentre os fatores ambientais, destaca-se o estilo de vida, como padrões alimentares e atividade física (Lin; Li, 2021) e dentre os fatores genéticos destaca-se os polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) (Trang; Grant, 2023). Os SNPs, presentes em genes associados metabolismo energético, tais como o gene *UCP2* (*Uncoupling Protein 2*), têm sido estudados pela sua possível influência na regulação do peso corporal.

O gene *UCP2*, localizado no braço longo do cromossomo 11, pertence à família das proteínas desacopladoras mitocondriais que regulam o transporte de íons e a cadeia respiratória (Pravednikova *et al.*, 2020). A expressão do gene *UCP2* também atua na regulação de espécies reativas de oxigênio (ROS), reduzindo o estresse oxidativo (Cadenas, 2018), (Geng *et al.*, 2024). A baixa expressão desse gene aumenta o armazenamento de energia em forma de gordura (Andersen *et al.*, 2013), além de levar ao acúmulo de ROS e intensificar a inflamação associada à obesidade (Forte *et al.*, 2021). O SNP -866G/A (rs659366) localiza-se na região promotora do gene *UCP2*, onde verificou-se que a

A Ciência do **NANO** e seu impacto transformador no **MACRO**

presença do alelo G promove a redução dos níveis de expressão desse gene em comparação ao alelo A (Li *et al.*, 2019). Estudos apontam que o genótipo GG está associado à obesidade nas populações egípcia (Hassan *et al.*, 2018), européia (Esterbauer *et al.*, 2001) e Reino Unido (Dhamrait, 2004). Em contrapartida, outros trabalhos indicam o genótipo AA associado à obesidade nas populações indiana (Srivastava *et al.*, 2010), húngara (Csernus *et al.*, 2015) e balinesa (Oktavianthi *et al.*, 2012). Outros estudos, no entanto, não identificaram qualquer relação entre o SNP -866G/A com essa patologia em dinamarqueses (Dalgaard *et al.*, 2003), alemães (Schäuble *et al.*, 2003), japoneses (Ji *et al.*, 2004), Sasahara *et al.*, 2004), espanhóis (Ochoa *et al.*, 2007) e italianos (Mancini *et al.*, 2003). Na população brasileira há um único trabalho publicado que também não encontrou associação entre esse SNP e a obesidade (Brondani *et al.*, 2014).

A realização das associações genéticas, como análises de SNPs em populações caso-controle, recomenda-se a verificação do equilíbrio de Hardy-Weinberg (EHW) para avaliar a representatividade da amostra (Grover; Cole; Hamilton, 2010). O desvio desse equilíbrio pode indicar possíveis erros de genotipagem ou presença de viés na seleção da amostra (Hosking *et al.*, 2004). Assim, a análise do EHW é fundamental para a interpretação adequada dos resultados e assegurar a robustez das conclusões das pesquisas que realizam associação genética como no presente estudo (Anderson *et al.*, 2010). Considerando esses aspectos, este estudo teve como objetivo analisar, por meio da técnica de *qPCR SNP genotyping*, a relação do SNP -866G/A no gene *UCP2* com a predisposição à obesidade em uma amostra da população brasileira.

Metodologia

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (Parecer nº 7.294.487). Foram avaliados 78 indivíduos, divididos em dois grupos com base no IMC: grupo caso constituído por 44 obesos (IMC ≥ 30 kg/m²) e grupo controle constituído por 34 indivíduos não obesos (IMC < 30 kg/m²) com idade superior à 40 anos. Todos os voluntários do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e responderam a um questionário de características clínico-pessoais. Após as coletas de sangue venoso realizada nos participantes em jejum de oito horas, foi realizada a análise bioquímica para dosagem de colesterol total, triglicerídeos, glicose, hemoglobina glicada e insulina. A caracterização da amostra do estudo está descrita na tabela 1.

Tabela 1 – Caracterização dos participantes distribuídos nos grupos de obesos (grupo caso) e não obesos (grupo controle) em relação ao estilo de vida e aos resultados das análises bioquímicas.

Dados pessoais e bioquímicos	Caso	%	Controle	%
Alimentação saudável				
Sim	38	86,36%	33	97,06%
Não	6	13,64%	1	2,94%
Exercícios físicos				
Sim	21	47,73%	17	50%
Não	23	52,27%	17	50%
Colesterol total				
≤ 190	15	34,09%	18	52,94%
> 190	29	65,91%	16	47,06%
Triglicerídeos				
< 150	16	36,36%	6	17,65%
≥ 150	28	63,64%	28	82,35%
Glicose				
≤ 99	18	40,91%	14	41,18%
> 99	26	59,09%	20	58,82%
HbA1c				
$< 5,7\%$	18	40,91%	11	32,35%
$\geq 5,7\%$	26	59,09%	23	67,65%
Insulina				
$\leq 24,9$	9	20,45%	2	5,88%
$> 24,9$	35	79,55%	32	94,12%

Fonte: Os autores (2025).

A extração do DNA do sangue dos participantes foi realizada utilizando-se o kit *QIAamp DNA Blood Mini* (Qiagen). A quantificação e pureza do DNA foram avaliadas por espectrofotometria ultravioleta com o equipamento *NanoDrop ND-1000*, considerando as razões 260/280 e 260/230, indicativas de

A Ciência do NANO e seu impacto transformador no MACRO

contaminação por proteínas e reagentes, respectivamente. A integridade do DNA foi verificada por eletroforese em gel de agarose a 1,8% corado com brometo de etídeo avaliado por UV.

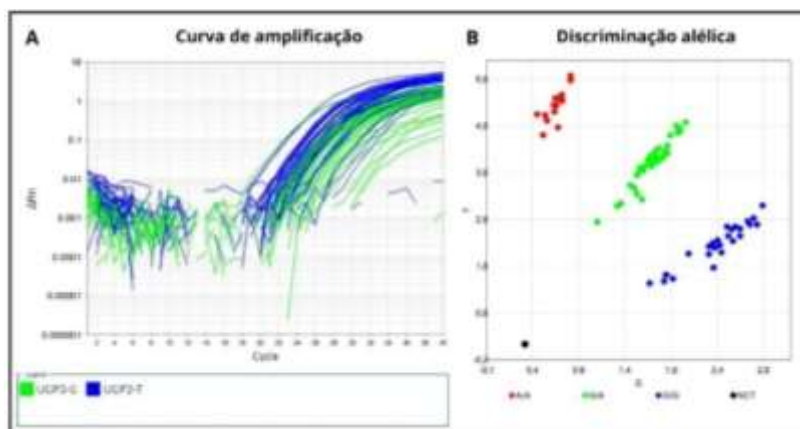
A genotipagem do SNP -866G/A (rs659366) foi realizada pela qPCR utilizando o *TaqMan SNP Genotyping Assays* (Thermo Fisher Scientific) no equipamento *ABI Prism 7500* com sondas de discriminação alélica específicas para cada alelo, sendo uma marcada com o fluoróforo VIC para o alelo G e outra com FAM para o alelo A. As reações de amplificação foram realizadas em placa de 96 poços e foram preparadas com um volume final de 20 μ L, contendo 10 μ L de Master Mix TaqMan Universal 2X, 1 μ L de sondas TaqMan 20X (C_8760350_10), 8 μ L de água livre de nuclease e 1 μ L de DNA genômico (20 ng/ μ L). Todas as reações foram realizadas nas condições de: uma etapa inicial de ativação da polimerase a 95 °C por 10 minutos, seguida por 40 ciclos de desnaturação a 95 °C por 15 segundos e anelamento/extensão a 60 °C por 1 minuto. Além disso, foi incluído na placa uma amostra de controle negativo sem molde de DNA (NCT) para verificar possíveis contaminações. Após a amplificação, foram analisadas as curvas de amplificação e o gráfico de discriminação alélica.

Todas as análises estatísticas foram conduzidas no software Jamovi pelo teste qui-quadrado, para verificar possíveis associações entre algum dos três genótipos do SNP -866G/A com a obesidade e com os parâmetros pessoais e bioquímicos. Os cálculos do EHW foram verificados pela frequência alélica e genotípica usando o teste qui-quadrado. Valores de $P \leq 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos em todas as análises realizadas.

Resultados

Todas as amostras de DNA extraídas apresentaram alta integridade e concentrações adequadas para as análises genotípicas, bem como ausência de contaminação por proteínas e reagentes. As curvas de amplificação obtidas pela qPCR demonstraram uma amplificação eficiente e específica dos alelos G e A do SNP -866G/A (Figura 1A). A análise de qPCR possibilitou a discriminação alélica de cada amostra analisada, onde os clusters de fluorescência gerados na análise de alelos mostraram uma separação nítida entre os grupos genotípicos, confirmando a precisão da genotipagem. Das 78 amostras analisadas observou-se que a maioria dos participantes, tanto do grupo caso quanto do grupo controle, apresentaram o genótipo GA. No grupo caso ($n = 44$), 16 participantes (36,36%) apresentaram o genótipo GG, 21 (47,73%) o genótipo GA e sete (15,91%) o genótipo AA. No grupo controle ($n = 34$), nove (26,47%) apresentaram o genótipo GG, 19 (55,88%) o genótipo GA e seis (17,65%) o genótipo AA (Figura 1B).

Figura 1 – Análise do SNP -866G/A do gene *UCP2* em 78 amostras obtidas dos indivíduos com obesidade (grupo caso) e sem obesidade (grupo controle). (A) Curva de amplificação das amostras analisadas por *qPCR SNP Genotyping* com sondas TaqMan® (B) Discriminação alélica com base no ΔR_n (sinal fluorescente normalizado), com clusterização dos três genótipos GG, GA e AA do SNP -866G/A. NCT: controle negativo.



Fonte: Os autores (2025).

Os resultados obtidos pela análise do EHW mostraram que em ambos os grupos não foi observada diferenças significativas entre os genótipos esperados e observados no grupo caso ($p=0,47$) e controle ($p=0,99$), concluindo-se que os dois grupos estão em equilíbrio de Hardy Weinberg (Tabela 2).

A Ciência do NANO e seu impacto transformador no MACRO

Tabela 2 – Frequências alélicas e genótípicas nos grupos caso e controle em relação ao Equilíbrio de Hardy-Weinberg, com nível de significância de $p < 0,05$.

Grupo	n	Valor de p	Alelo	Frequência alélica	Genótipo	Frequência genotípica
Controle	34	0,47	G	0,55	GG	0,26
			A	0,45	GA	0,56
					AA	0,18
Caso	44	0,99	G	0,61	GG	0,36
			A	0,39	GA	0,48
					AA	0,16

Fonte: Os autores (2025).

Na análise para determinar se algum dos três genótipos do SNP -866G/A está associado com a obesidade não foi encontrada associação estatisticamente significativa ($p=0,6475$) (dados não mostrados na tabela). Na análise que comparou os grupos obesos e não obesos em relação aos hábitos alimentares e à prática de atividade física também não foi observada diferença entre os grupos. Da mesma forma, não foi observada diferença entre os diferentes genótipos do SNP -866G/A com cada um dos parâmetros bioquímicos avaliados ($p>0,05$) (Tabela 3).

Tabela 3 – Genótipos do SNP -866G/A do gene *ADIPOQ* relacionados com a obesidade (grupos caso e controle) e com o estilo de vida e análises bioquímicas de 78 indivíduos.

Categoria	Variáveis	GG			GA			AA		
		Caso	Controle	p	Caso	Controle	p	Caso	Controle	p
Alimentação saudável	Sim	15	9	0.444	17	18	0.188	6	6	0.335
	Não	1	0		4	1		1	0	
Exercícios físicos	Sim	7	1	0.093	11	12	0.491	3	4	0.391
	Não	9	8		10	7		4	2	
Colesterol total	≤ 190	5	5	0.234	9	10	0.536	1	3	0.164
	> 190	11	4		12	9		6	3	
Triglicerídeos	< 150	5	2	0.629	7	3	0.201	4	1	0.135
	≥ 150	11	7		14	16		3	5	
Glicose	≤ 99	6	2	0.432	11	10	0.987	1	2	0.416
	> 99	10	7		10	9		6	4	
HbA1c	$< 5,7\%$	4	1	0.405	12	8	0.342	2	2	0.853
	$\geq 5,7\%$	12	8		9	11		5	4	
Insulina	$\leq 24,9$	4	0	0.102	5	1	0.101	0	1	0.261
	$> 24,9$	12	9		16	18		7	5	
Total			25			40			13	

Fonte: Os autores (2025).

Discussão

O presente estudo teve como objetivo analisar a relação do SNP -866G/A no gene *UCP2* com a predisposição à obesidade na população brasileira. A análise do EHW revelou que tanto o grupo caso quanto controle estavam em equilíbrio, indicando que não houve viés na seleção das amostras ou erros na análise de genotipagem, fatores que poderiam comprometer a validade da análise. Resultados em equilíbrio no grupo controle são considerados um indicativo importante de qualidade de dados em estudos genéticos (Grover; Cole; Hamilton, 2010), (Salanti *et al.*; 2005), enquanto o desequilíbrio nesse grupo costuma levantar suspeitas de problemas metodológicos (Hosking *et al.*; 2004).

Estudos prévios mostram que o alelo G do SNP -866G/A está relacionado à diminuição da expressão do gene *UCP2*, o que diminui o gasto energético e aumenta o acoplamento da fosforilação oxidativa, influenciando na suscetibilidade à obesidade (Li *et al.*, 2019), (Andersen *et al.*, 2013). Contudo, em nosso estudo não foi verificada associação estatisticamente significativa entre este SNP com a obesidade. O tamanho reduzido da nossa amostra e o desequilíbrio no número de participantes entre os grupos caso e controle, podem ter comprometido o poder estatístico da análise. A análise de dados populacionais disponíveis em banco de dados indica que na população da América Latina cerca de 57% da população global possui o alelo G, enquanto 42,97% apresentam o alelo A (National center

A Ciência do NANO e seu impacto transformador no MACRO

for biotechnology information, 2025), o que está em concordância com nossos resultados, onde observou-se que dos 78 participantes, 57,7% apresentaram alelo G e 42,3% o alelo A.

Estudos realizados em outros países estão de acordo com nossos resultados, como nas populações da Dinamarca (Mancini *et al.* 2003), Alemanha (Dalgaard *et al.* 2003), Japão (Schäuble *et al.* 2003), Espanha (Ji *et al.* 2004) e Itália (Ochoa *et al.* 2007) que não encontraram associação significativa entre o SNP -866G/A e obesidade. Além disso, Brondani *et al.* (2014) também pesquisaram a existência desta relação em brasileiros, e apesar de terem concluído que este SNP não está relacionado ao desenvolvimento a obesidade, a existência deste único estudo na população brasileira mostra a necessidade de novas pesquisas na nossa população.

O genótipo GG foi relacionado com a obesidade nas populações egípcia (Hassan *et al.*, 2018), europeia (Esterbauer *et al.*, 2001) e um estudo em específico no Reino Unido que observou que indivíduos portadores do alelo G possuem maior risco de desenvolver essa patologia (Dhamrait, 2004). Adicionalmente um trabalho realizado no Irã, observou que indivíduos com o genótipo GG apresentaram colesterol HDL (lipoproteína de alta densidade) significativamente mais alto em comparação com indivíduos com os genótipos GA e AA (Akrami *et al.*, 2007). Em contrapartida, outros estudos relataram associação do genótipo AA com o risco aumentado de obesidade. Nas populações do norte da Índia (Srivastava *et al.*, 2010), Balinesa (Oktavianthi *et al.*, 2012) e crianças húngaras (Csernus *et al.*, 2013), o genótipo AA foi identificado como um fator de risco para o desenvolvimento de obesidade. Um estudo realizado na população caucasiana (Reis *et al.*, 2004) relatou que homozigotos do alelo A apresentaram maiores níveis de triglicerídeos, colesterol total e colesterol LDL. Embora estes trabalhos encontraram relação entre o alelo A do SNP e a obesidade, eles não explicam esta relação quando observada a função do gene *UCP2* no metabolismo.

Conclusão

Nossos resultados não evidenciaram associação entre o SNP -866G/A do gene *UCP2* com a predisposição à obesidade na população brasileira. Considerando-se que a frequência do SNP pode variar entre diferentes grupos populacionais, a ausência de associação pode estar relacionada ao número amostral reduzido e a alta heterogeneidade genética da população brasileira. Estudos com um número amostral maior são necessários para melhor elucidar o papel desse SNP na suscetibilidade a obesidade.

Referências

- AKRAMI, S. M. *et al.* The Common -866G/A Polymorphism of the UCP2 Gene in Healthy Iranians Compared with World Populations. **Human Biology**, v. 79, n. 1, p. 103–110, 2007.
- ANDERSEN, G. *et al.* The frequent UCP2 -866G/A polymorphism protects against insulin resistance and is associated with obesity: a study of obesity and related metabolic traits among 17 636 Danes. **International Journal of Obesity**, v. 37, n. 2, p. 175–181, 21 fev. 2013.
- ANDERSON, C. A. *et al.* Data quality control in genetic case-control association studies. **Nature Protocols**, v. 5, n. 9, p. 1564–1573, 26 set. 2010.
- BONETTI, G. *et al.* Dietary supplements for obesity. **Journal of preventive medicine and hygiene**, v. 63, n. 2, p. E160–E168, 2022.
- BRONDANI, L. A. *et al.* The Presence of At Least Three Alleles of the ADRB3 Trp64Arg (C/T) and UCP1 -3826A/G Polymorphisms Is Associated with Protection to Overweight/Obesity and with Higher High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in Caucasian-Brazilian Patients with Type 2. **Metabolic Syndrome and Related Disorders**, v. 12, n. 1, p. 16–24, fev. 2014.
- CADENAS, S. Mitochondrial uncoupling, ROS generation and cardioprotection. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics**, v. 1859, n. 9, p. 940–950, set. 2018.
- CSERNUS, K. *et al.* Uncoupling protein-2 gene polymorphisms are associated with obesity in Hungarian children. **Acta Paediatrica**, v. 102, n. 5, 25 maio 2013.
- CSERNUS, K. *et al.* Effects of energy expenditure gene polymorphisms on obesity-related traits in obese children. **Obesity Research & Clinical Practice**, v. 9, n. 2, p. 133–140, mar. 2015.
- DALGAARD, L. T. *et al.* Mutational Analysis of the UCP2 Core Promoter and Relationships of Variants with Obesity. **Obesity Research**, v. 11, n. 11, p. 1420–1427, 6 nov. 2003.
- DE MELLO, A. H. *et al.* Mitochondrial dysfunction in obesity. **Life Sciences**, v. 192, p. 26–32, jan. 2018.
- DHAMRAIT, S. Cardiovascular risk in healthy men and markers of oxidative stress in diabetic men are associated with common variation in the gene for uncoupling protein 2. **European Heart Journal**, v. 25, n. 6, p. 468–475, mar. 2004.
- ESTERBAUER, H. *et al.* A common polymorphism in the promoter of UCP2 is associated with decreased risk of obesity in middle-aged humans. **Nature Genetics**, v. 28, n. 2, p. 178–183, jun. 2001.
- FORTE, M. *et al.* An interplay between UCP2 and ROS protects cells from high-salt-induced injury through autophagy stimulation. **Cell Death & Disease**, v. 12, n. 10, p. 919, 8 out. 2021.

GENG, Z. et al. UCP2 overexpression activates SIRT3 to regulate oxidative stress and mitochondrial dynamics induced by myocardial injury. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 753, p. 109918, mar. 2024.

GONZÁLEZ-MUNIESA, P. et al. Obesity. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 3, n. 1, p. 17034, 15 jun. 2017.

GROVER, V. K.; COLE, D. E. C.; HAMILTON, D. C. Attributing Hardy-Weinberg Disequilibrium to Population Stratification and Genetic Association in Case-Control Studies. **Annals of Human Genetics**, v. 74, n. 1, p. 77–87, 15 jan. 2010.

HASHEM, A. M. et al. Effect of caloric intake and macronutrient composition on intestinal cholesterol absorption and bile acids in patients with obesity. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 323, n. 3, p. G157–G164, 1 set. 2022.

HASSAN, N. E. et al. Obesity phenotype in relation to gene polymorphism among samples of Egyptian children and their mothers. **Genes & Diseases**, v. 5, n. 2, p. 150–157, jun. 2018.

HOSKING, L. et al. Detection of genotyping errors by Hardy–Weinberg equilibrium testing. **European Journal of Human Genetics**, v. 12, n. 5, p. 395–399, 11 maio 2004.

Ji, Q. et al. A common polymorphism of uncoupling protein 2 gene is associated with hypertension. **Journal of Hypertension**, v. 22, n. 1, p. 97–102, jan. 2004.

Li, J. et al. <sc>UCP</sc> 2 gene polymorphisms in obesity and diabetes, and the role of <sc>UCP</sc> 2 in cancer. **FEBS Letters**, v. 593, n. 18, p. 2525–2534, set. 2019.

LIN, X.; LI, H. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. **Frontiers in Endocrinology**, v. 12, 6 set. 2021.

MANCINI, F. P. et al. Variants of uncoupling protein-2 gene and obesity: interaction with peroxisome proliferator-activated receptor2. **Clinical Endocrinology**, v. 59, n. 6, p. 817–822, 20 dez. 2003.

MAYORAL, L.-C. et al. Obesity subtypes, related biomarkers & heterogeneity. **Indian Journal of Medical Research**, v. 151, n. 1, p. 11, 2020.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. **National Center for Biotechnology Information**. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=rs659366>>. Acesso em: 25 jul. 2025.

OCHOA, M. C. et al. Association between obesity and insulin resistance with UCP2–UCP3 gene variants in Spanish children and adolescents. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 92, n. 4, p. 351–358, dez. 2007.

OGUZKAN-BALCI, S. et al. Mitochondrial uncoupling protein 2 (UCP2) gene polymorphisms are associated with childhood obesity and related metabolic disorders. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, p. 1–7, 20 jan. 2012.

OKTAVIANTHI, S. et al. Uncoupling protein 2 gene polymorphisms are associated with obesity. **Cardiovascular Diabetology**, v. 11, n. 1, p. 41, 25 dez. 2012.

OKUNOGBE, A. et al. Economic impacts of overweight and obesity: current and future estimates for 161 countries. **BMJ Global Health**, v. 7, n. 9, p. 1–17, 2022.

PARAMSOTHY, P. et al. Plasma sterol evidence for decreased absorption and increased synthesis of cholesterol in insulin resistance and obesity. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 94, n. 5, p. 1182–1188, out. 2011.

PETERSEN, M. C. et al. Cardiometabolic characteristics of people with metabolically healthy and unhealthy obesity. **Cell Metabolism**, v. 36, n. 4, p. 745–761.e5, abr. 2024.

PRAVEDNIKOVA, A. E. et al. Association of uncoupling protein (Ucp) gene polymorphisms with cardiometabolic diseases. **Molecular Medicine**, v. 26, n. 1, p. 51, 25 dez. 2020.

REIS, A. F. et al. A polymorphism in the promoter of UCP2 gene modulates lipid levels in patients with type 2 diabetes. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 82, n. 4, p. 339–344, ago. 2004.

SALANTI, G. et al. Hardy–Weinberg equilibrium in genetic association studies: an empirical evaluation of reporting, deviations, and power. **European Journal of Human Genetics**, v. 13, n. 7, p. 840–848, 13 jul. 2005.

SASAHARA, M. C. et al. Uncoupling Protein 2 Promoter Polymorphism -866G/A Affects Its Expression in β -Cells and Modulates Clinical Profiles of Japanese Type 2 Diabetic Patients. **Diabetes**, v. 53, n. 2, p. 482–485, 1 fev. 2004.

SCHÄUBLE, N. et al. No Evidence for Involvement of the Promoter Polymorphism -866 G/A of the UCP2 Gene in Childhood-Onset Obesity in Humans. **Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes**, v. 111, n. 02, p. 73–76, 14 maio 2003.

SIMHA, V. Management of hypertriglyceridemia. **BMJ**, p. m3109, 12 out. 2020.

SRIVASTAVA, N. et al. A common polymorphism in the promoter of UCP2 is associated with obesity and hyperinsulinemia in northern Indians. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 337, n. 1–2, p. 293–298, 12 abr. 2010.

TRANG, K.; GRANT, S. F. A. Genetics and epigenetics in the obesity phenotyping scenario. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, v. 24, n. 5, p. 775–793, 10 out. 2023.

WORLD OBESITY FEDERATION. Atlas Mundial da Obesidade 2025. p. 1–284, 2025.

Agradecimentos

Os autores agradecem a todos os voluntários, cuja colaboração foi essencial para a realização deste estudo. O presente trabalho foi realizado com apoio da Equipe do Laboratório de Genética – IP&D (Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento), da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) por meio de bolsa de auxílio regular a pesquisa (Processo nº: 2023/16314-6) e bolsa de Treinamento Técnico (Processo nº: 2024/15571-8).