# POLIMORFISMOS DOS GENES *UCP1, UCP2* E *UCP3* E SUA RELAÇÃO COM A OBESIDADE: REVISÃO DE LITERATURA

**Gabriel de Almeida Valentin, Julia Lima Gomes, Sara Garcia Fazan, Ramon Varella Diniz, Renata de Azevedo Canevari**

Universidade do Vale do Paraíba, Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento, Laboratório de Genética Molecular (GeneLab) - Avenida Shishima Hifumi, 2911, Urbanova, São José dos Campos/SP, Brasil
gabriel.almeida.valentin@gmail.com, rcanevari@univap.br.

**Resumo**
A obesidade é uma doença multifatorial influenciada por fatores ambientais e genéticos. Polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) nos genes *UCP1*, *UCP2* e *UCP3*, envolvidos na regulação do metabolismo energético, têm sido investigados quanto à sua associação com a doença. Este estudo revisou evidências de estudos caso-controle sobre os SNPs rs1800592 do gene UCP1, rs659366 do gene UCP2 e rs1800849 do gene UCP3, em diferentes populações. Os resultados indicaram maior predominância de associações desfavoráveis para o alelo G e o genótipo GG do *UCP1*, enquanto os polimorfismos de *UCP2* e *UCP3* apresentaram maior heterogeneidade em relação aos genótipos e resultados dos estudos entre as populações. Os estudos indicam que essas variantes podem modular a suscetibilidade à doença, que possui também influência ambiental e comportamental, No Brasil, foram observados resultados divergentes quando pesquisado a associação de cada um desses SNPs com a obesidade, reforçando a necessidade de novos estudos em populações brasileiras.

**Palavras-chave**: Polimorfismo. *UCP1*. *UCP2*. *UCP3*. Obesidade.

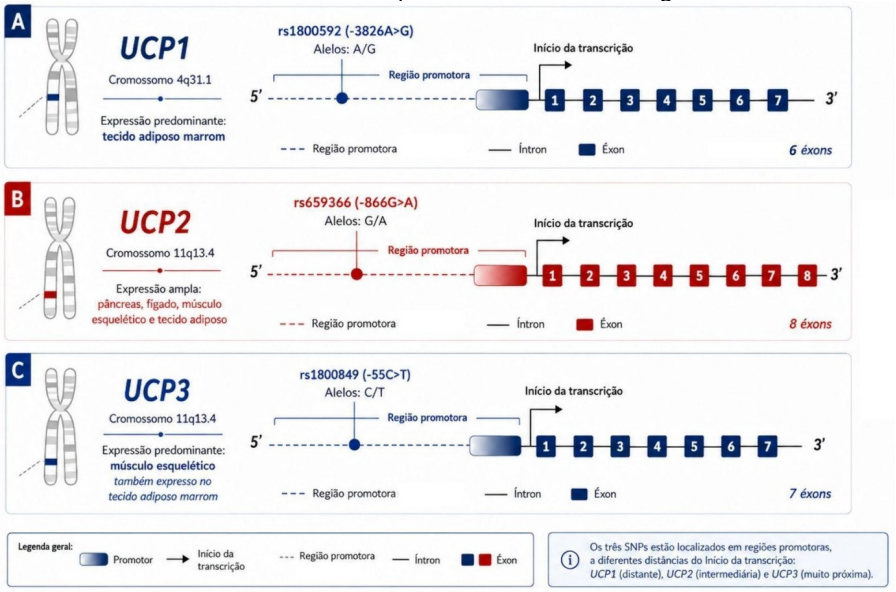
**Área do Conhecimento:** Biomedicina

## Introdução

A obesidade é uma doença crônica de etiologia multifatorial, caracterizada pelo acúmulo excessivo de tecido adiposo, representada por índice de massa corporal (IMC) igual ou superior a 30 kg/m² e associada ao aumento do risco para diversas comorbidades, como diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial, doenças cardiovasculares e alguns tipos de câncer (World Health Organization, 2025). Atualmente, representa um importante problema de saúde pública, acometendo mais de 890 milhões de adultos em todo o mundo, enquanto, no Brasil, sua prevalência atingiu 24,3% da população adulta em 2023 (World Health Organization, 2025; Ministério da Saúde, 2024). Embora fatores ambientais, como alimentação inadequada e sedentarismo, exerçam papel importante em seu desenvolvimento, a interação desses fatores com variantes relacionadas ao metabolismo energético influencia a suscetibilidade individual à doença (Loos; Yeo, 2022; Ghosh; Bouchard, 2017; Reddon; Guéant; Meyre, 2016).

Os polimorfismos genéticos correspondem a variações na sequência do DNA presentes em frequência superior a 1% na população. Dentre eles, os polimorfismos de nucleotídeo único (*Single Nucleotide Polymorphisms* – SNPs) constituem a forma mais comum de variação genética humana e podem alterar a expressão gênica ou a função das proteínas codificadas. Dessa forma, SNPs em genes envolvidos na regulação do metabolismo energético têm sido amplamente investigados quanto à sua contribuição para o desenvolvimento da obesidade (Nussbaum; McInnes; Willard, 2016). Entre esses genes, destacam-se os da família *Uncoupling Protein* (UCP), que codificam proteínas transportadoras localizadas na membrana interna da mitocôndria, responsáveis pelo desacoplamento parcial da fosforilação oxidativa e pela dissipação de energia na forma de calor, contribuindo para a regulação do metabolismo energético. As isoformas UCP1, UCP2 e UCP3 são as mais amplamente investigadas devido ao seu papel na termogênese, no metabolismo de lipídios e glicose, na regulação da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e na manutenção da homeostase metabólica (Krauss; Zhang; Lowell, 2005; Azzu; Brand, 2010; Nicholls, 2021). Essas proteínas apresentam padrões distintos de expressão tecidual, sendo a UCP1 predominante no tecido adiposo marrom, a UCP2 amplamente distribuída em tecidos como pâncreas, fígado, músculo esquelético e tecido adiposo, e a UCP3 expressa principalmente no músculo esquelético e no tecido adiposo marrom, reforçando sua relevância como candidatas em estudos sobre predisposição genética à obesidade (Dalgaard; Pedersen, 2001; Schrauwen; Hesselink, 2006; Azzu; Brand, 2010; Brondani *et al*., 2012). Informações adicionais sobre a localização dos genes nos cromossomos e dos respectivos SNPs dentro de cada gene estão apresentadas na Figura 1.

**Figura 1.** Representação esquemática da localização dos genes UCP1 (A), UCP2 (B) e UCP3 (C) nos cromossomos e dos respectivos SNPs em cada gene.




Fonte: adaptado de Dalgaard e Pedersen (2001); Schrauwen e Hesselink (2006); Azzu e Brand (2010); Brondani *et al* (2012).

Um número limitado de estudos têm investigado a associação entre SNPs nos genes *UCP1* (Kieć-Wilk *et al*., 2002; Forga *et al*., 2003; Sramkova *et al*., 2007; Brondani *et al*., 2014; Lee *et al*., 2015; Gul *et al*., 2017; Chathoth *et al*., 2018; Sierra-Ruelas *et al*., 2025), *UCP2* (Esterbauer *et al*., 2001; Krempler *et al*., 2002; Ochoa *et al*., 2007; Kring *et al*., 2008; Martínez-Hervás *et al*., 2012; Oktavianthi *et al*., 2012; Andersen *et al*., 2013; Oguzkan-Balci *et al*., 2013; Brondani *et al*., 2014; Abd El Daim *et al*., 2020) e *UCP3* (Cassell *et al*., 2000; Meirhaeghe *et al*., 2000; Otabe *et al*., 2000; Halsall *et al*., 2001; Herrmann *et al*., 2003; Alonso *et al*., 2005; Liu *et al*., 2005; Ochoa *et al*., 2007; Jun *et al*., 2009; Musa *et al*., 2012; Brondani *et al*., 2014; Fortes *et al*., 2023) com a suscetibilidade à obesidade e características metabólicas associadas. Entre os SNPs mais investigados destacam-se o rs1800592 (-3826A>G) no gene *UCP1*, rs659366 (-866G>A) no *UCP2* e rs1800849 (-55C>T) no *UCP3*, todos localizados em regiões promotoras e potencialmente capazes de modular a expressão gênica (Esterbauer *et al*., 1998; Schrauwen *et al*., 1999; Kieć-Wilk *et al*., 2002; Oh *et al*., 2004; Dalgaard, 2011). Na população brasileira foram encontrados poucos artigos que investigam a relação dos SNPs com a patologia (Brondani *et al*., 2014; Fortes *et al*., 2023). Diante disso, este estudo teve como objetivo analisar os resultados disponíveis sobre a associação desses polimorfismos com a obesidade em diferentes populações e discutir suas possíveis associações com a obesidade na população brasileira.

**Metodologia**

Trata-se de uma revisão de literatura realizada com dados coletados na plataforma PubMed disponível no National Center For Biotechnology Information (NCBI). A busca foi conduzida utilizando os descritores em inglês "*UCP1*", "*UCP2*", "*UCP3*", "*polymorphism*", "*obesity*", "*body mass index*", "*adiposity*", "*energy metabolism*", entre outros.

Foram incluídos estudos de caso-controle, que investigaram a associação entre os SNPs rs1800592 (-3826A>G) no gene *UCP1*, rs659366 (-866G>A) no *UCP2* e rs1800849 (-55C>T) no *UCP3* com a obesidade e parâmetros metabólicos relacionados, como IMC, gasto energético, resistência à insulina e perfil lipídico. Foram excluídos artigos de revisão, meta-análises, estudos envolvendo outros polimorfismos, outros distúrbios metabólicos ou publicações com dados insuficientes. A aplicação dos critérios de inclusão e exclusão resultou na identificação de 28 artigos, correspondendo ao conjunto total de estudos disponíveis localizados na literatura.

Foram extraídos todos os dados dos estudos selecionados e organizados em planilha contendo informações sobre a população estudada, tamanho amostral, SNPs investigados, metodologias e principais resultados. Os estudos foram comparados quanto aos resultados obtidos, divergências e certas lacunas na literatura sobre a associação entre os SNPs de interesse nos genes *UCP1*, *UCP2* e *UCP3* e a obesidade.

## Resultados

Os estudos incluídos na presente revisão avaliaram a associação de polimorfismos nos genes *UCP1*, *UCP2* e *UCP3* com a obesidade e características metabólicas relacionadas. Os resultados apresentados na Tabela 1, demonstraram associações distintas entre os genótipos e alelos analisados e os desfechos clínicos relacionados à adiposidade, com variações entre as diferentes populações estudadas.

**Tabela 1.** Resultados da revisão de literatura dos SNPs dos genes *UCP1*, *UCP2* e *UCP3* associados com obesidade.

| Gene e SNP | Variantes | Síntese dos achados |
|---|---|---|
| *UCP1* rs1800592 (-3826A>G) | GG | Associado à obesidade infantil na população da Turquia (Gul *et al.*, 2017) e a alterações metabólicas relacionadas à obesidade, incluindo aumento de triglicerídeos e diminuição de colesterol HDL na população da Polônia (Kieć-Wilk *et al.*, 2002). |
| | G | Associado à obesidade na população da Arábia Saudita (Chathoth *et al.*, 2018), hipercolesterolemia, gordura visceral na população do México (Sierra-Ruelas *et al.*, 2025) e maiores valores de IMC, gordura corporal e pressão arterial sistólica na população da Espanha (Forga *et al.*, 2003). |
| | AG / AA + CC | AG associado ao maior IMC na população da República Tcheca (Sramkova *et al.*, 2007); combinação do genótipo AA (*UCP1*) + CC do SNP rs1800849 (*UCP3*) associada a maior IMC e gordura corporal na população da Malásia (Lee *et al.*, 2015). |
| | - | Ausência de associação com obesidade na população do Brasil (Brondani *et al.*, 2014). |
| *UCP2* rs659366 (-866G>A) | AA/A | AA/A associados à obesidade e maior adiposidade na população da Espanha (Martínez-Hervás *et al.*, 2012), a níveis elevados de IMC na população da Indonésia (Oktavianthi *et al.*, 2012), ao aumento do risco de obesidade na população do Egito (Abd El Daim *et al.*, 2020) e à suscetibilidade à adiposidade central, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e resistência à insulina na população da Turquia (Oguzkan-Balci *et al.*, 2013). |
| | A | Associado à menor prevalência de obesidade (Esterbauer *et al.*, 2001). |
| | G/GG | G/GG associados a maior risco de obesidade na população da Áustria (Krempler *et al.*, 2002) |
| | G + T | Haplótipo dos alelos G do SNP rs659366 (*UCP2*) e T do SNP rs1800849 (*UCP3*) associado à obesidade e resistência à insulina na população da Espanha (Ochoa *et al.*, 2007). |
| | - | Ausência de associação nas populações do Brasil (Brondani *et al.*, 2014) e da Dinamarca (Andersen *et al.*, 2013; Kring *et al.*, 2008). |
| *UCP3* rs1800849 (-55C>T) | TT | Associado a maior IMC e alterações bioquímicas do perfil lipídico nas populações da França (Meirhaeghe *et al.*, 2000; Otabe *et al.*, 2000) e do Brasil (Fortes *et al.*, 2023). |
| | T | Resultados divergentes: associado a maior relação cintura-quadril nas populações da Alemanha (Herrmann *et al.*, 2003) e do Sul da Índia e Europa (Cassell *et al.*, 2000); associado ao menor risco de sobrepeso/obesidade e menores valores de IMC nas populações da Espanha (Alonso *et al.* 2005), da Coreia do Sul (Jun *et al.*, 2012) e do Reino Unido (Halsall *et al.*, 2001). |
| | - | Ausência de associação com obesidade nas populações do Brasil (Brondani *et al.*, 2014) e da Itália (Musa *et al.*, 2012). |

Fonte: os autores

## Discussão

Os 28 estudos analisados indicam que os SNPs rs1800592 do gene *UCP1*, rs659366 do *UCP2* e rs1800849 do *UCP3* estão relacionados à obesidade e a diferentes características metabólicas associadas, em algumas populações.

A predominância de associações do alelo G e do genótipo GG do SNP rs1800592 (-3826A>G) do gene *UCP1* com obesidade está de acordo com a função da proteína UCP1 na termogênese. Essa proteína promove o transporte de prótons através da membrana mitocondrial interna, dissipando a energia do gradiente eletroquímico na forma de calor e reduzindo sua utilização para a síntese de ATP (Fedorenko *et al.*, 2012). Além disso, o alelo G já foi associado à redução da expressão de mRNA de *UCP1* no tecido adiposo intraperitoneal de indivíduos obesos, indicando possível efeito funcional da variante (Esterbauer *et*

*al.*, 1998). Dessa forma, uma menor expressão de UCP1 poderia reduzir a capacidade de dissipação energética e favorecer, em determinadas condições, o armazenamento do excedente energético. Entretanto, essa relação não estabelece um efeito causal direto do SNP, especialmente porque resultados diferentes foram detectados em outros estudos. Lee *et al.* (2015), por exemplo, não observaram associação dos SNPs dos genes *UCP1* ou *UCP3* com a obesidade, mas identificaram maiores valores de IMC e gordura corporal com uma combinação específica dos genótipos AA do SNP do *UCP1* e CC do SNP do *UCP3*. Esse resultado sugere que o efeito de uma variante pode depender de sua interação com outras variantes genéticas presentes no genoma, dificultando a atribuição de risco a um único alelo.

O rs659366 (-866G>A) do *UCP2* apresentou genótipos mais heterogêneos entre os SNPs avaliados nas diferentes populações. Embora o alelo A e o genótipo AA tenham sido associados a maior adiposidade e risco de obesidade em diferentes populações (Martínez-Hervás *et al*., 2012; Oktavianthi *et al*., 2012; Oguzkan-Balci *et al*., 2013; Abd El Daim *et al*., 2020), resultados envolvendo o alelo G e ausência de associações do alelo A, demonstram que seu efeito não pode ser explicado apenas pela presença de um alelo considerado de risco. Krempler *et al.* (2002) observaram menor atividade transcricional *in vitro* e menor expressão de mRNA do gene *UCP2* no tecido adiposo associadas ao alelo G deste SNP, que, naquele estudo, também esteve relacionado ao maior risco de obesidade. A interpretação desses achados deve considerar que a proteína UCP2 apresenta funções metabólicas mais amplas do que a termogênese clássica atribuída à UCP1. Evidências experimentais demonstram sua participação no transporte de metabólitos mitocondriais e na regulação da oxidação de glicose e glutamina (Vozza *et al.*, 2014), além da modulação da produção de espécies reativas de oxigênio em células β pancreáticas, com repercussões sobre a secreção de insulina e glucagon (Robson-Doucette *et al.*, 2011). Assim, alterações na expressão de *UCP2* podem afetar diferentes vias conforme o tecido e o estado metabólico, fornecendo uma possível explicação da complexidade funcional do gene e na sua participação na obesidade.

A heterogeneidade nos genótipos dos SNPs e a relação com a obesidade também foi verificada para o rs1800849 (-55C>T) do *UCP3*, uma vez que o alelo T e o genótipo TT foram associados tanto a maior relação cintura-quadril, alterações no perfil lipídico e menor efeito benéfico da atividade física, quanto a menores valores de IMC e risco reduzido de obesidade. A localização do SNP na região promotora do gene apresenta relevância funcional, pois Schrauwen *et al.* (1999) observaram maior expressão de mRNA de *UCP3* no músculo esquelético de portadores do alelo T, entretanto, diferentemente da proteína UCP1, a função da UCP3 não deve ser interpretada exclusivamente pelo desacoplamento mitocondrial. Estudos mostraram que o SNP rs1800849 está envolvido com o metabolismo muscular e no metabolismo de ácidos graxos, enquanto o aumento de sua expressão no músculo humano não necessariamente resulta em maior desacoplamento mitocondrial (Hesselink *et al*., 2003; Aguer *et al*., 2013). Nesse sentido, a possível interação entre o polimorfismo e fatores comportamentais torna-se especialmente relevante para compreender sua influência sobre características relacionadas à obesidade. Alonso *et al.* (2005) observaram menor risco de obesidade entre portadores do alelo T, especialmente nos indivíduos com maior nível de atividade física. Em contraste, Otabe *et al.* (2000) identificaram menor efeito benéfico da atividade física sobre o IMC entre indivíduos com genótipo TT. Apesar das diferenças entre os resultados, ambos sugerem que a influência do rs1800849 sobre características relacionadas à obesidade pode variar de acordo com o nível de atividade física, reforçando a possibilidade de interação gene–ambiente.

Além dos fatores ambientais, os resultados mostraram que um único SNP não é o responsável pelo desenvolvimento da obesidade, como já estabelecido na literatura para todos os distúrbios genéticos multifatoriais, que são definidos pela interação de mutações e/ou polimorfismos com o ambiente. Lee *et al.* (2015), por exemplo, identificaram elevados valores de IMC e gordura corporal em indivíduos que possuem o genótipo AA do gene *UCP1* e genótipo CC do gene *UCP3*. Ochoa *et al.* (2007) observaram que o haplótipo (-866G; rs659366) (Del; 45 pb) (-55T; rs1800849), contendo variantes dos SNPs dos genes *UCP2* e *UCP3,* estava associado à obesidade e à resistência à insulina. Fortes *et al.* (2023) também não encontraram associação direta entre as variantes do rs1800849 do *UCP3* com a obesidade infantil na população brasileira, mas observaram associação do genótipo TT com aumento dos níveis de colesterol total. Em conjunto, esses resultados indicam que a ausência de associação de um SNP não exclui sua influência no desenvolvimento da obesidade quando considerado em conjunto com outras variantes. A heterogeneidade dos resultados também pode estar relacionada com as diferentes populações estudadas, bem como as diferenças nas características individuais da população, que incluíram crianças e adultos, indivíduos com e sem alterações metabólicas, grupos distintos quanto ao sexo e diferentes níveis de atividade física. Essas diferenças podem dificultar as associações entre populações, uma vez que os efeitos dos SNPs podem ser modulados por fatores ambientais, estrutura populacional e composição das amostras (Salanti *et al*., 2005; Reddon; Guéant; Meyre, 2016).

No Brasil, os estudos analisados não demonstraram associação entre os três SNPs avaliados com a obesidade. A elevada miscigenação da população brasileira constitui um aspecto relevante para a interpretação desses resultados. Estudos genômicos no Brasil demonstram ampla contribuição de ancestralidades europeia, africana e ameríndia em indivíduos brasileiros, características que potencialmente podem influenciar as frequências alélicas e a dificuldade em reproduzir estudos de associações observadas em outras populações (Giolo *et al.*, 2012; Naslavsky *et al.*, 2022). Assim, em nossa população os SNPs dos genes *UCP1*, *UCP2* e *UCP3* também não são os únicos determinantes para a obesidade, mas podem contribuir para a adiposidade, distribuição de gordura, perfil lipídico e resistência à insulina, juntamente com o estilo de vida do indivíduo. Estudos futuros com amostras maiores, caracterização da ancestralidade e avaliação de haplótipos poderão contribuir para esclarecer a magnitude e a relevância clínica dessas associações na população brasileira.

## Conclusão

As variantes dos SNPs rs1800592 (-3826A>G) do gene UCP1, rs659366 (-866G>A) do UCP2 e rs1800849 (-55C>T) do UCP3 podem estar relacionados à suscetibilidade à obesidade e as características metabólicas associadas dependendo da população estudada. O SNP do gene UCP1 mostrou associações do alelo G e do genótipo GG com a obesidade e alterações metabólicas relacionadas nos trabalhos avaliados. Os SNPs dos genes UCP2 e UCP3 apresentaram diferentes variantes associadas à obesidade e índices bioquímicos nas diversas populações estudadas. Estes resultados mostram a presença de heterogeneidade genética nos SNPs investigados. Estudos adicionais em amostras maiores são necessários para uma melhor compreensão da influência desses polimorfismos na predisposição à obesidade.

## Referências

ABD EL DAIM, Hamada A. *et al.* Unleash the association of mitochondrial uncoupling protein (UCP2) promoter variant (G-866A; rs659366) with obesity: stepping from a case-control study to a meta-analysis. **Biochemical Genetics**, v. 58, n. 5, p. 738–770, 2020.
AGUER, Céline *et al.* Muscle uncoupling protein 3 overexpression mimics endurance training and reduces circulating biomarkers of incomplete β-oxidation. **The FASEB Journal**, v. 27, n. 10, p. 4213–4225, 2013.
ALONSO, Álvaro *et al.* Association of UCP3 gene -55C>T polymorphism and obesity in a Spanish population. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 49, n. 3, p. 183–188, 2005.
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, 2013.
AZZU, Vian; BRAND, Martin D. The on-off switches of the mitochondrial uncoupling proteins. **Trends in Biochemical Sciences**, v. 35, n. 5, p. 298–307, 2010.
BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. **Cenário da obesidade no Brasil**. Boletim Epidemiológico, v. 55, n. 7, 2024.
BRONDANI, L. A. *et al.* The role of the uncoupling protein 1 (UCP1) on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 56, n. 4, p. 215–225, 2012.
BRONDANI, L. A. *et al.* Association of the UCP polymorphisms with susceptibility to obesity: case-control study and meta-analysis. **Molecular Biology Reports**, v. 41, n. 8, p. 5053–5067, 2014.
CASSELL, P. G. *et al.* Evidence that single nucleotide polymorphism in the uncoupling protein 3 (UCP3) gene influences fat distribution in women of European and Asian origin. **Diabetologia**, v. 43, p. 1558–1564, 2000.
CHATHOTH, S. *et al.* Association of uncoupling protein 1 (UCP1) gene polymorphism with obesity: a case-control study. **BMC Medical Genetics**, v. 19, art. 203, 2018.
DALGAARD, L. T.; PEDERSEN, O. Uncoupling proteins: functional characteristics and role in the pathogenesis of obesity and Type II diabetes. **Diabetologia**, v. 44, n. 8, p. 946–965, 2001.
DALGAARD, Louise T. Genetic variance in uncoupling protein 2 in relation to obesity, type 2 diabetes, and related metabolic traits: focus on the functional -866G>A promoter variant (rs659366). **Journal of Obesity**, v. 2011, art. 340241, 2011.
ESTERBAUER, H. *et al.* Uncoupling protein-1 mRNA expression in obese human subjects: the role of sequence variations at the uncoupling protein-1 gene locus. **Journal of Lipid Research**, v. 39, n. 4, p. 834–844, 1998.
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, 2001.
FEDORENKO, Andriy; LISHKO, Polina V.; KIRICHOK, Yuriy. Mechanism of fatty-acid-dependent UCP1 uncoupling in brown fat mitochondria. **Cell**, v. 151, n. 2, p. 400–413, 2012.
FORGA, L. *et al.* Influence of the polymorphism -3826 A>G in the UCP1 gene on the components of metabolic syndrome. **Anales del Sistema Sanitario de Navarra**, v. 26, n. 2, p. 231–236, 2003.
FORTES, J. S. *et al.* The influence of six polymorphisms of uncoupling protein 3 (UCP3) gene and childhood obesity: a case-control study. **BMC Pediatrics**, v. 23, art. 87, 2023.
GHOSH, Sujoy; BOUCHARD, Claude. Convergence between biological, behavioural and genetic determinants of obesity. **Nature Reviews Genetics**, v. 18, n. 12, p. 731–748, 2017.
GIOLO, Suely R. *et al.* Brazilian urban population genetic structure reveals a high degree of admixture. **European Journal of Human Genetics**, v. 20, n. 1, p. 111–116, 2012.
GUL, A. *et al.* Role of the polymorphisms of uncoupling protein genes in childhood obesity and their association with obesity-related disturbances. **Genetic Testing and Molecular Biomarkers**, v. 21, n. 9, p. 531–538, 2017.

HALSALL, D. J. *et al.* Uncoupling protein 3 genetic variants in human obesity: the c-55t promoter polymorphism is negatively correlated with body mass index in a UK Caucasian population. **International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders**, v. 25, p. 472–477, 2001.
HERRMANN, S. M. *et al.* Uncoupling protein 1 and 3 polymorphisms are associated with waist-to-hip ratio. **Journal of Molecular Medicine**, v. 81, n. 5, p. 327–332, 2003.
HESSELINK, M. K. C. *et al.* Increased uncoupling protein 3 content does not affect mitochondrial function in human skeletal muscle *in vivo*. **Journal of Clinical Investigation**, v. 111, n. 4, p. 479–486, 2003.
JUN, H. S. *et al.* Effects of UCP2 and UCP3 variants on the manifestation of overweight in Korean children. **Obesity**, v. 17, n. 2, p. 355–362, 2009.
KIEĆ-WILK, B. *et al.* Correlation of the -3826A>G polymorphism in the promoter of the uncoupling protein 1 gene with obesity and metabolic disorders in obese families from southern Poland. **Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 53, n. 3, p. 477–490, 2002.
KRAUSS, Stefan; ZHANG, Chen-Yu; LOWELL, Bradford B. The mitochondrial uncoupling-protein homologues. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 6, n. 3, p. 248–261, 2005.
KREMPLER, Franz *et al.* A functional polymorphism in the promoter of UCP2 enhances obesity risk but reduces type 2 diabetes risk in obese middle-aged humans. **Diabetes**, v. 51, n. 11, p. 3331–3335, 2002.
KRING, Sofia Inez Iqbal *et al.* Genotype-phenotype associations in obesity dependent on definition of the obesity phenotype. **Obesity Facts**, v. 1, n. 3, p. 138–145, 2008.
LEE, K. H. *et al.* Association of UCP1 -3826A/G and UCP3 -55C/T gene polymorphisms with obesity and its related traits among multi-ethnic Malaysians. **Ethnicity & Disease**, v. 25, n. 1, p. 65–71, 2015.
LIU, Yong-Jun *et al.* Linkage and association analyses of the UCP3 gene with obesity phenotypes in Caucasian families. **Physiological Genomics**, v. 22, n. 2, p. 197–203, 2005.
LOOS, Ruth J. F.; YEO, Giles S. H. The genetics of obesity: from discovery to biology. **Nature Reviews Genetics**, v. 23, n. 2, p. 120–133, 2022.
MARTÍNEZ-HERVÁS, Sergio *et al.* Polymorphisms of the UCP2 gene are associated with body fat distribution and risk of abdominal obesity in Spanish population. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 42, n. 2, p. 171–178, 2012.
MEIRHAEGHE, A. *et al.* An uncoupling protein 3 gene polymorphism associated with a lower risk of developing Type II diabetes and with atherogenic lipid profile in a French cohort. **Diabetologia**, v. 43, n. 11, p. 1424–1428, 2000.
MUSA, C. V. *et al.* Four novel UCP3 gene variants associated with childhood obesity: effect on fatty acid oxidation and on prevention of triglyceride storage. **International Journal of Obesity**, v. 36, n. 2, p. 207–217, 2012.
NASLAVSKY, Michel S. *et al.* Whole-genome sequencing of 1,171 elderly admixed individuals from São Paulo, Brazil. Nature Communications, v. 13, n. 1, art. 1004, 2022.
NICHOLLS, David G. Mitochondrial proton leaks and uncoupling proteins. **Biochimica et Biophysica Acta – Bioenergetics**, v. 1862, n. 7, art. 148428, 2021.
NUSSBAUM, Robert L.; McINNES, Roderick R.; WILLARD, Huntington F. **Thompson & Thompson genética médica**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
OCHOA, María 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, 2007.
OGUZKAN-BALCI, Sibel *et al.* Mitochondrial uncoupling protein 2 (UCP2) gene polymorphisms are associated with childhood obesity and related metabolic disorders. **Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism**, v. 26, n. 3–4, p. 277–283, 2013.
OH, Hyun Hee *et al.* The effects of uncoupling protein-1 genotype on lipoprotein cholesterol level in Korean obese subjects. **Metabolism**, v. 53, n. 8, p. 1054–1059, 2004.
OKTAVIANTHI, S. *et al.* Uncoupling protein 2 gene polymorphisms are associated with obesity. **Cardiovascular Diabetology**, v. 11, art. 41, 2012.
OTABE, S. *et al.* A genetic variation in the 5′ flanking region of the UCP3 gene is associated with body mass index in humans in interaction with physical activity. **Diabetologia**, v. 43, n. 2, p. 245–249, 2000.
REDDON, Hudson; GUÉANT, Jean-Louis; MEYRE, David. The importance of gene-environment interactions in human obesity. **Clinical Science**, v. 130, n. 18, p. 1571–1597, 2016.
ROBSON-DOUCETTE, C. A. *et al.* Beta-cell uncoupling protein 2 regulates reactive oxygen species production, which influences both insulin and glucagon secretion. **Diabetes**, v. 60, n. 11, p. 2710–2719, 2011.
SALANTI, Georgia; SANDERSON, Simon; HIGGINS, Julian P. T. Obstacles and opportunities in meta-analysis of genetic association studies. **Genetics in Medicine**, v. 7, n. 1, p. 13–20, 2005.
SCHRAUWEN, Patrick; XIA, J.; WALDER, K.; SNITKER, S.; RAVUSSIN, E. A novel polymorphism in the proximal UCP3 promoter region: effect on skeletal muscle UCP3 mRNA expression and obesity in male non-diabetic Pima Indians. **International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders**, v. 23, n. 12, p. 1242–1245, 1999.
SCHRAUWEN, P.; HESSELINK, M. K. C. The role of uncoupling protein 3 in fatty acid metabolism and mitochondrial function. **Progress in Lipid Research**, v. 45, n. 1, p. 17–41, 2006.
SIERRA-RUELAS, E. *et al.* Uncoupling proteins variants are linked to hypercholesterolemia and abdominal obesity in metabolically unhealthy women. **Lifestyle Genomics**, v. 18, n. 1, p. 27–35, 2025.
SRAMKOVA, D. *et al.* The UCP1 gene polymorphism A-3826G in relation to DM2 and body composition in Czech population. **Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes**, v. 115, n. 5, p. 303–307, 2007.
VOZZA, A. *et al.* UCP2 transports C4 metabolites out of mitochondria, regulating glucose and glutamine oxidation. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 111, n. 3, p. 960–965, 2014.
WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity and overweight**. Geneva: World Health Organization, 8 dez. 2025.