

REBECA ANJOS WALDANSKI

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,
Santos, SP, Brasil.*

CLEIDE BARBIERI DE SOUZA

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,
Santos, SP, Brasil.*

*Recebido em fevereiro de 2023.
Aprovado em junho de 2023.*

GENÉTICA DA OBESIDADE

RESUMO

A obesidade é definida pelo excesso de gordura corporal, que resulta em um processo fisiopatológico denominado síndrome metabólica. A partir destes distúrbios metabólicos, o indivíduo desenvolve diversas doenças crônicas como hipertensão arterial, dislipidemias, diabetes tipo II, entre outras. Tais condições impactam de forma direta na qualidade de vida do indivíduo e, por consequência, no sistema de saúde. Para tanto, esse trabalho objetivou descrever sobre a obesidade, seu mecanismo fisiopatológico e fatores influenciadores, com ênfase à genética envolvida. Como metodologia, foi realizada uma pesquisa bibliográfica nos principais bancos de dados científicos, como Scielo, Biblioteca Virtual em Saúde e a ferramenta PubMed de acesso ao banco de dado Medline. O resultado desta pesquisa mostrou que o entendimento dos principais genes envolvidos no acúmulo de tecido adiposo permite analisar as perspectivas para o tratamento, utilizando como base esse conhecimento genético, que aliado ao entendimento do processo fisiopatológico, pode evoluir para um tratamento mais eficaz e não estigmatizado.

Palavras-Chave: obesidade. polimorfismo. obesidade monogênica. gene fto.

OBESITY GENETICS

ABSTRACT

Obesity is defined by excess body fat, which results in a pathophysiological process called metabolic syndrome. From these metabolic disorders, the individual develops several chronic diseases such as arterial hypertension, dyslipidemia, type II diabetes, among others. Such conditions have a direct impact on the individual's quality of life and, consequently, on the health system. Therefore, this work aimed to describe obesity, its pathophysiological mechanism and influencing factors, with emphasis on the genetics involved. As a methodology, a bibliographical research was carried out in the main scientific databases, such as Scielo, the Virtual Health Library and the PubMed tool to access the Medline database. The result of this research showed that understanding the main genes involved in the accumulation of adipose tissue allows analyzing the perspectives for treatment, using this genetic knowledge as a basis, which, together with the understanding of the pathophysiological process, can evolve into a more effective and non-stigmatized treatment.

Keywords: obesity. polimorfismo. monogenic obesity. fto gene.

INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define a obesidade como condição crônica caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura que induz a distúrbios metabólicos. Sua prevalência vem crescendo no mundo ao longo dos anos devido a diversos fatores como o consumo disseminado de industrializados e fatores inerentes ao mundo moderno, estimulando o sedentarismo. Esta condição está presente em todas as faixas etárias (LIMA et al., 2009).

O excesso de gordura corporal é capaz de induzir o aumento de triglicérides, do colesterol, de lipoproteínas de baixa densidade e da glicemia. Conseqüentemente, o desenvolvimento de diversas doenças crônicas como doença arterial coronariana, hipertensão arterial, dislipidemias, diabetes tipo II, litíase biliar, apneia do sono, esteatose hepática, dentre outras. Evidências indicam que a obesidade está associada a diminuição da qualidade de vida, ao aumento de morbidade, invalidez e mortalidade (GINETE, 2020).

Em paralelo, existem os fatores emocionais como ansiedade, estresse, sentimento de culpa, traumas, frustração que dificultam o tratamento da obesidade. E, por esses motivos, a epidemia de obesidade é um dos maiores problemas de saúde pública no mundo.

O percentual de pessoas obesas em idade adulta no país mais do que dobrou em 17 anos, indo de 12,2%, entre 2002 e 2003, para 26,8%, em 2019. A proporção da população adulta com excesso de peso passou de 43,3% para 61,7%, representando quase dois terços dos brasileiros (BRASIL, 2020).

De acordo com a OMS, a avaliação antropométrica nutricional de adultos deve ser feita a partir da relação entre peso e altura. Para a OMS, quem tem o Índice de Massa Corporal (IMC) abaixo de 18,5 kg/m² pode ser classificado com déficit de peso. Já os que têm o IMC igual ou acima de 25 kg/m² podem ter excesso de peso e, igual ou acima de 30 kg/m², obesidade (BRASIL, 2020).

Ainda hoje em dia, a obesidade é vista como resultado de falta de cuidado pessoal. Entretanto, estudos vêm demonstrando a relevância da etiologia, principalmente genética, aliada a fatores ambientais, hormonais, comportamentais e culturais.

Para tanto, esta pesquisa teve por objetivo desenvolver um estudo sobre os fatores genéticos associados à obesidade. O conhecimento dos fatores genéticos de cada indivíduo, aliado ao entendimento do processo fisiopatológico da obesidade. Nos primeiros tópicos, será feita uma análise geral da obesidade, seguida de uma análise dos aspectos genéticos e suas conseqüências.

METODOLOGIA

Foi desenvolvida uma revisão de literatura, utilizando os bancos de dados Medline, a partir da ferramenta de busca Pubmed, a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Scielo. Foram utilizados os descritores: obesidade, obesity, genética da obesidade, genetics of obesity, gene FTO, estatística obesidade, polimorfismo e obesidade, polygenic obesity, terapias genéticas. Os artigos e demais materiais bibliográficos a serem revisados estão datados de 2000 a 2020. Incluindo trabalhos nacionais e estrangeiros para melhor abordagem do assunto de importância mundial. Como critério de exclusão, não foram aceitos trabalhos anteriores a 2000, considerando que trabalhos mais antigos podem ter informações desatualizadas por conta dos avanços em pesquisas sobre o tema e sua relevância que vem aumentando.

MECANISMO FISIOPATOLÓGICO

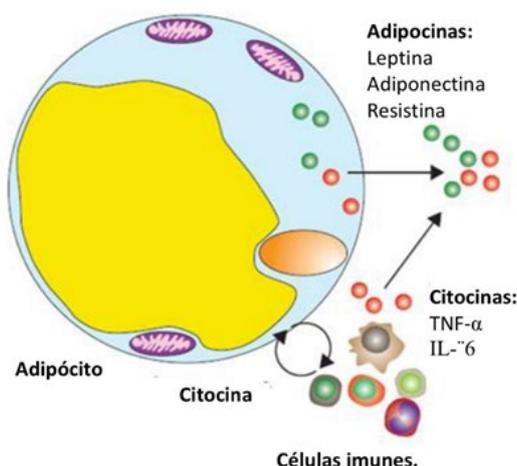
O principal reservatório energético do organismo é o tecido adiposo, formado por adipócitos, que são as únicas células capazes de armazenar lipídeos na forma de

triacilglicerol (TAG) no seu citoplasma, sem prejuízo em sua função. Os adipócitos contêm enzimas e proteínas que controlam a síntese de ácidos graxos (lipogênese), armazenando TAG em momentos de abundância energética e promovendo lipólise em períodos de déficit calórico (AHIMA et al., 2000).

Dentre os hormônios que participam dessa regulação, está a insulina como o principal hormônio coordenando o ajuste pós-prandial na utilização, estocagem e priorização de substrato. Em pessoas saudáveis, a secreção de insulina é proporcional à disponibilidade de trifosfato de adenosina (ATP) nas células beta pancreáticas, que por sua vez, liberam esse hormônio. A regulação desse processo também depende de sinalizações neurais, além de hormonais, disponibilidade de nutrientes e necessidade energética do organismo. O sistema nervoso autônomo controla diretamente o tecido adiposo através de seus sistemas simpático e parassimpático (OCHIONI, 2016).

Existem dois tipos de tecido adiposo em mamíferos, o tecido adiposo branco (TAB) e tecido adiposo marrom (TAM). O TAM é especializado em termogênese, e está mais presente em fetos e recém-nascidos. Já o TAB, em bem maior quantidade em adultos, tem função de proteção mecânica contra traumas, isolante térmico e armazenamento de energia. Além dessas funções anteriormente descritas, o TAB também possui capacidade secretora com efeitos biológicos importantes, e assume um papel endócrino. Foi descrita uma extensa variedade de proteínas denominadas adipocinas, que estão envolvidas em processos metabólicos e fisiológicos, assim como demonstra a Figura 1 (FONSECA-ALANIZ et al., 2006).

Figura 1 - Adipocinas derivadas de tecido adiposo são o resultado da interação entre adipócitos e células do sistema imunológico que infiltram o tecido adiposo.



Fonte: OCHIONI, 2016.

O estado inflamatório crônico causado pelo excesso de ingestão de nutrientes é chamado de inflamação metabólica ou meta-inflamação (GREGOR et al., 2011).

Fatores como ácidos graxos saturados e glicose, além de mudança na microbiota intestinal, são envolvidos como possíveis gatilhos para inflamação envolvendo células metabólicas, como os adipócitos, e mudança nas células imunes em tecidos que participam do metabolismo (SCALA-BERTOLA et al., 2012).

As adipocinas produzidas pelo tecido adiposo tem ação autócrina, parácrina e endócrina, levando informação a outros tecidos, inclusive o sistema nervoso, para alertar sobre o estado nutricional do indivíduo (NELSON; COX, 2014).

O excedente da ingestão calórica torna os adipócitos repletos de TAG (triacilglicerídios). O adipócito cheio de lipídios libera fatores que atraem macrófagos, que por sua vez, desencadeiam resposta inflamatória, dificultando a deposição de ácidos graxos nos adipócitos e favorecendo sua liberação na corrente sanguínea (GRANT; DIXIT, 2015).

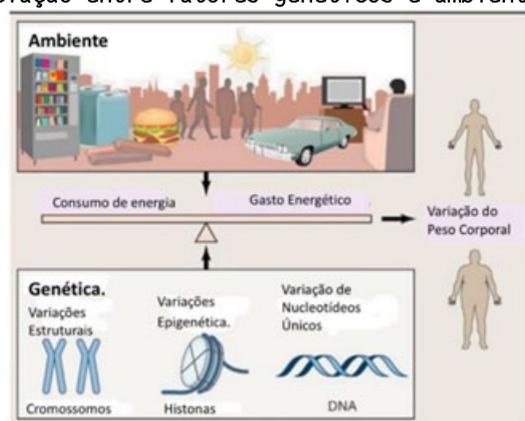
A resposta inflamatória crônica pode causar inibição da sinalização da insulina e conseqüentemente, a resistência à insulina. A resistência é caracterizada pela incapacidade do receptor de insulina se ligar a ela. Aumentando desta forma seus níveis plasmáticos, e por fim, desenvolvendo a diabetes mellitus tipo 2 (HEREDIA et al., 2012; NELSON; COX, 2014).

CONCEITOS DE GENÉTICA

O mundo moderno oferece uma crescente oferta de alimentos processados ricos em gorduras e açúcares, que em associação com sedentarismo, desencadeia o desenvolvimento de obesidade. Entretanto, o simples desbalanço entre consumo e gasto energético não explica totalmente a etiologia da obesidade.

Um estudo conduzido por BOUCHARD et al., em 1990, comparou o ganho de peso entre pares de gêmeos idênticos após serem submetidos a mesma dieta hipercalórica. Como conclusão, verificou-se variação no ganho de peso entre os pares de gêmeos idênticos. No entanto, entre os irmãos, não houve essa variação. O resultado da pesquisa sugere então que, o componente genético aliado ao desbalanço entre consumo e gasto energético, se apresenta como um dos fatores determinantes para a doença, assim como ilustrado na Figura 2 (SANTOS, 2014).

Figura 2 - Associação entre fatores genéticos e ambientais na obesidade.



Fonte: VAN DER KLAUW, 2015.

As interações entre genótipo e fatores ambientais desempenham papel importante na regulação de acúmulo de tecido adiposo. Recentemente, diversos genes têm sido relacionados como reguladores do metabolismo e podem explicar por que algumas pessoas tendem a acumular gordura excessivamente. A herança genética para o equilíbrio de massa corporal é a base da hipótese que explica origens evolutivas do problema de obesidade: hipótese do gene econômico e do gene “drifty” (BUDNIK; HENNEBERG, 2017).

A hipótese do gene econômico explica que a escassez de alimentos e períodos de fome de antepassados provocou uma seleção natural aumentando a frequência de genes que induzem ao armazenamento de energia em forma de gordura. A hipótese do gene “drifty” afirma que tais genes escapam e se acumulam mesmo quando as pressões seletivas são atenuadas como acontece no mundo moderno com desenvolvimentos tecnológicos, como por exemplo, meios de transporte, comidas industrializadas com alto teor calórico e melhorias sociais que permitem e estimulam uma vida sedentária, como o conforto de morar em grandes cidades com grande oferta de produtos a apenas um clique (BUDNIK; HENNEBERG, 2017).

A suscetibilidade genética para obesidade é heterogênea, e pode ser caracterizada como: Obesidade Síndrômica, Obesidade Monogênica e Obesidade Poligênica ou multifatorial (GINETE, 2020).

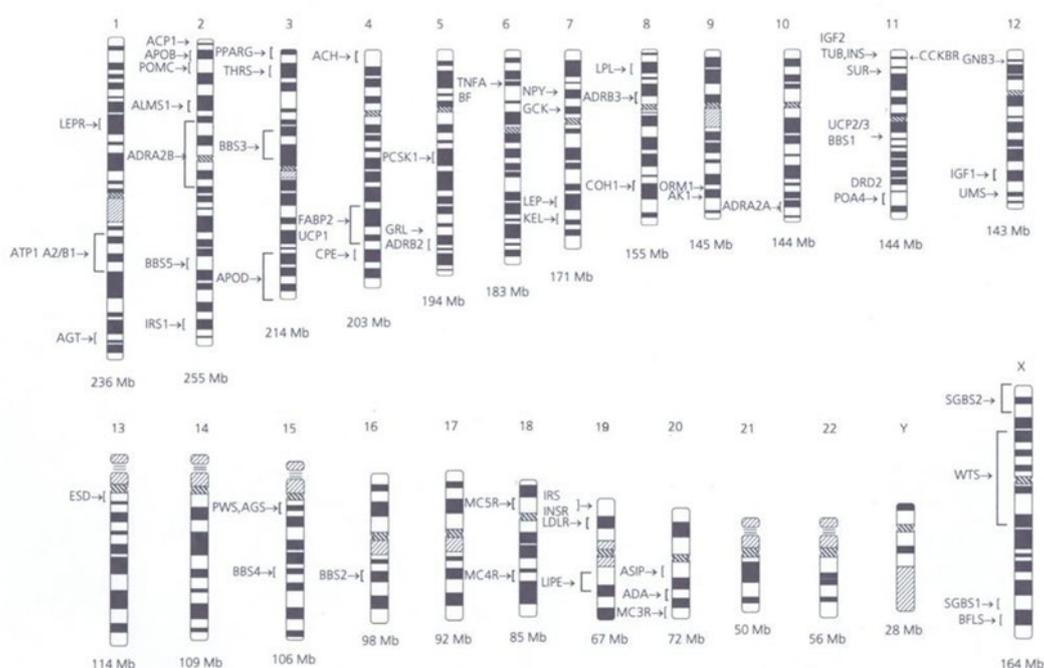
A obesidade síndrômica é menos prevalente, constituída como característica fenotípica de indivíduos com síndrome genética como a síndrome de Prader-Willi, síndrome de Bardet-Biedl, entre outras.

A obesidade monogênica também está presente em pequena porcentagem dos casos, pode ter hereditariedade dominante ou recessiva, resultante de uma mutação em genes essenciais para a homeostasia energética que participam da via de sinalização leptina-melanocortina. A mutação sofrida por algum desses genes causa perda de função, interrompendo a via de sinalização e resultando em obesidade monogênica (GINETE, 2020).

Em maior incidência está a obesidade poligênica, que é o foco desta pesquisa, e se relaciona a presença de diversas variantes comuns, que isoladas possuem pouco impacto metabólico, mas ao estarem juntas, aumentam a susceptibilidade ao excesso de armazenamento de gordura corporal (GINETE, 2020).

Diversas pesquisas identificaram mais de 430 genes e marcadores genéticos associados ao fenótipo obeso, como é mostrado na Figura 3. A identificação desses genes é de extrema relevância para diagnóstico, definição de prognóstico e ao selecionar os tratamentos mais adequados a cada caso, inclusive para aconselhamento genético dos progenitores.

Figura 3 - Genes e marcadores genéticos associados ao fenótipo obeso.



Fonte: MARQUES-LOPES et al., 2004.

OBESIDADE POLIGÊNICA

A obesidade mais incidente é a obesidade poligênica, ou seja, o excesso de tecido adiposo é estimulado pela expressão de vários genes mutados e não somente um como é no caso da obesidade monogênica. Neste caso, a obesidade é multifatorial e produto não somente de vários genes, mas também de variações interindividuais proporcionadas por fatores ambientais (LOOS et al., 2017).

Estudos que procuram entender a fisiopatologia da obesidade, pesquisa genes selecionados devido sua função nas vias de regulação do balanço energético e na biologia do tecido adiposo. São avaliadas as interações das variedades genéticas com o IMC, gordura corporal e síndrome metabólica. Anualmente, é divulgado um mapeamento genético da obesidade, com atualizações sobre novas associações descritas em literatura (PÉRUSSE et al., 2005).

Além disso, a identificação de genes candidatos associados ao estado obeso inclui estudo de perfis de expressão dos genes em tecidos alvos fazendo uma comparação entre indivíduos obesos e não obesos, ou portadores e não portadores de fenótipo associado a obesidade (CERCATO, 2006).

POLIMORFISMO DO GENE FTO

O gene FTO (fat mass and obesity associated) foi o primeiro a ser associado à obesidade e um dos mais importantes a serem relacionados à obesidade poligênica. Está presente no cromossomo 16 em sua região q12.2, possui 9 exons e 8 íntrons, num total de 2.348 SNPs e apresenta 2348 polimorfismos. Tem forte associação no controle de índice de massa corporal. O portador homocigoto para o alelo de risco pesa cerca de 3 quilos a mais e tem risco 1,67 vezes maior de apresentar obesidade em comparação com indivíduos que não herdaram o alelo de risco (BARNES et al., 2007).

Em humanos e camundongos, ele é expresso no tecido adiposo, células pancreáticas e possui alta expressão no cérebro, mais especificamente no núcleo arqueado e no hipotálamo, e sua regulação é promovida pelo jejum. Sugerindo a possibilidade da importância na homeostasia energética, com o FTO atuando como regulador primário do acúmulo de gordura (GERKEN et al., 2007).

Um estudo com 38.759 voluntários europeus mostra que o polimorfismo FTO T/A (substituição da base timina por adenina no íntron 1 do cromossomo 16), possuía forte relação com a diabetes mellitus 1, no entanto, após ajustes, essa associação não se manteve, sugerindo apenas que poderia ser mediada pelo excesso de tecido adiposo corporal (FRAYLING et al., 2007).

Frayling et al., 2007 encontraram uma incidência de 16% em pacientes homocigotos AA para o SNP rs9939609 do gene FTO. Este grupo apresentou uma probabilidade, aproximadamente, 1,2 vezes maior de apresentar sobrepeso (IMC \geq 25 kg/m²) ou 1,3 vezes maior de apresentar obesidade (IMC \geq 30 kg/m²). Apesar do IMC ter sido a única variável, em média, indivíduos classificados como obesos apresentaram maior quantidade de gordura corporal nestes indivíduos, estimada por maior circunferência de cintura e maior espessura de dobras cutâneas. Ademais, adultos e crianças homocigotos AA para o SNP rs9939609, do gene FTO, apresentaram 22% a mais de chance em ter obesidade severa (LIMA et al., 2009).

Indivíduos homocigotos TT para o rs9939609 apresentam menores índices de tecido adiposo em comparação com homocigotos AA. Ainda não se sabe ao certo como o alelo A, presente no SNP rs9939609, pode influenciar um maior acúmulo de gordura corporal, provavelmente seja devido a sua alta expressão no hipotálamo, região que está diretamente ligada ao controle do apetite e ao acúmulo de gordura corporal, ocorre uma estimulação dessa região cerebral para poupar os estoques de gordura corporal (JONSSON et al., 2009).

Provavelmente, o gene FTO está também associado à falência cardíaca, doença cardíaca coronária, hipertensão, dislipidemia e síndrome metabólica (GINETE, 2020).

POLIMORFISMO DO GENE ADRB2

O gene ADRB2 se localiza no cromossomo 5 em sua região q31-32, em um único éxon. Sua função é codificar para o receptor β 2-adrenérgico, que está distribuído em vários tecidos como coração, rins, músculo esquelético, vasos sanguíneos e tecido adiposo. Tem como ação a vasodilatação, vasoconstrição, inibição de insulina, broncodilatação, atua também na lipólise e termogênese nos músculos esqueléticos. Tem capacidade de mobilização de lipídeos e, por sua vez, balanço energético, com relevante importância como receptor lipofílico nas células adiposas, promovendo a lipólise (SÁ et al., 2019).

Os receptores β 2-adrenérgicos são formados por proteínas transmembranares com porção N-terminal extracelular, que contém diversos sítios de glicosilação, e uma porção carboxi-terminal intracelular com diversos sítios de fosforilação (SILVEIRA, 2016).

Ao se ligarem aos receptores β 2-adrenérgicos, as catecolaminas se acoplam às proteínas G, ativando a adenilil ciclase, promovendo a quebra de ATP, aumento de Adenil monofosfato ciclase (AMPC) e ativação da proteína quinase A (PKA) dependentes de AMPC. Essa ativação induz a fosforilação de várias proteínas celulares, que produzem as respostas destes receptores. Na lipólise, ao ativar a PKA, ela fosforila a enzima lipase hormônio sensível (LHS). A LHS, então hidrolisa os triglicerídeos em ácidos graxos não esterificados e glicerol, mobilizando o depósito de energia em forma de gordura (CHAVES et al., 2011).

Polimorfismos deste gene foram documentados, e dentre eles, alguns com relevância no desenvolvimento da obesidade. O polimorfismo SNP rs1042714, apresenta a maior implicação funcional na lipólise, tendo influência na obesidade, distribuição de gordura, hipertensão e síndrome metabólica (ZHANG et al., 2014).

Tal polimorfismo apresenta a alteração genética de substituição da citosina (C) pela guanina (G) na posição 79, dando origem ao ácido glutâmico ao invés do aminoácido glutamina (Gln > Glu). Pesquisas indicam que esta substituição provoca deficiência na expressão do receptor β 2-adrenérgico, diminuindo a resposta celular de indução do desacoplamento da transdução de sinal, prejudicando sua ativação. Diminuindo assim, a lipólise por conta dessa diminuição na transdução de sinal (SÁ et al., 2019).

O rs1042714 possui dois alelos, C e G, em que CC é nativo e com maior frequência em população caucasiana, seguido de CG e GG. Os genótipos CG e GG possuem maior implicação no desenvolvimento da obesidade, principalmente os homozigotos GG por maior interferência na ação lipofílica e distribuição corporal de gordura (ZHANG et al., 2014).

Segundo o estudo de Large et al. 1997, homozigotos GG apresentam em torno de 20 kg a mais e elevação de 50% no tamanho de suas células adiposas em comparação com homozigotos CC. Além destas diferenças, homozigotos GG também apresentam resistência à insulina, por consequência do excesso de tecido adiposo (PEREIRA et al., 2003).

Para diagnóstico genético, o procedimento utilizado por Leite et al. (2015) foi a da coleta de sangue periférico, extração de DNA dos leucócitos pelo método salting out, e amplificação gênica por reação em cadeia polimerase (PCR).

POLIMORFISMOS DOS GENES UCP1, UCP2 E UCP3

As proteínas desacopladoras (UCP) 1, 2 e 3 são similares estruturalmente, mas com expressão tecidual diferente. Têm função de desacoplar a oxidação dos substratos da síntese de ATP através do transporte de prótons do espaço entre membranas para a matriz mitocondrial, e dessa forma, dissipam a energia do potencial de membrana diminuindo a produção de ATP pela cadeia respiratória mitocondrial (BRONDANI, 2015).

Essa liberação de energia pode ter várias funções, como por exemplo, produção de calor (UCP1), regulação de metabolismo de ácidos graxos livres (UCP2 e UCP3), diminuição da formação de espécies reativas de oxigênio - EROs (UCP1 e UCP3) e regulação de processos ATP-dependentes, como controle da secreção de insulina (UCP2) (SOUZA et al., 2011).

As UCPS desempenham papel fundamental na regulação dos mecanismos de oxidação e fosforilação na mitocôndria, e os genes que as codificam são denominados UCP1, UCP2 e UCP3 (GINETE, 2020).

A UCP1 é expressa principalmente no tecido adiposo marrom (TAM). O tecido adiposo está dividido histologicamente e, em termos de função, em dois grupos: tecido adiposo branco (TAB) e tecido adiposo marrom (TAM). Enquanto o TAB tem função de armazenar o excesso de energia, liberar de hormônios e citocinas que regulam o

metabolismo e resistência à insulina, o TAM é principal tecido especializado na termogênese (RAMOS, 2011).

Além da produção de calor, o TAM regula o gasto basal por estímulo da expressão da proteína desacopladora 1 (UCP1). A disfunção deste tecido acarreta à obesidade, resistência à insulina e diabetes não insulina dependente em roedores (FRÜHBECK et al., 2009).

A UCP1 está localizada na membrana interna das mitocôndrias e tem 32 kilodaltons (kDa). O gene codificante para UCP1 está localizado no cromossomo 4, em sua região q31 e possui 6 exons (SHIN et al., 2005).

A UCP1 está em grande quantidade nas mitocôndrias do tecido adiposo marrom e atua transportando prótons, desacoplando a cadeia que transporta elétrons provenientes da fosforilação oxidativa e, assim, evitando a síntese e armazenamento de ATP, fazendo com que se dissipe a energia através da termogênese (RAMOS, 2011).

A UCP1 é regulada principalmente pelo sistema nervoso simpático via receptor β 3-AR após estimulação do frio, agonistas β 3, hormônio retinóide, hormônio da tireóide, AMPc e ácidos graxos não-esterificados. O gene que codifica o receptor β 3-AR (ADRB3) é expresso principalmente no TAM e TAB, apresentando papel relevante na indução de lipólise e controle homeostático energético. Deficiências em sua expressão podem levar a patogênese da obesidade e a desordens do metabolismo humano (AZZU; BRAND, 2010).

Pesquisas sobre o papel dessa proteína desacopladora procuram explicar a relação entre os polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) do gene UCP1 ao fenótipo da obesidade. Estudiosos canadenses e franceses conseguiram estabelecer relação entre polimorfismo A-3826G do gene da UCP1 e a capacidade de se ganhar peso. Inúmeros polimorfismos da UCP1 têm sido associados ao fenótipo da obesidade, diabetes, dislipidemias e aumento de IMC (RAMOS, 2011).

Irisina, uma miocina recentemente descoberta, também é capaz de induzir a UCP1. Uma pesquisa de 2012 demonstrou em camundongos que a irisina, secretada por células musculares, é capaz de estimular a transformação de TAB em um tecido mais parecido com TAM através do aumento da expressão da UCP1. Esta transformação aumentou a termogênese, e conseqüentemente o gasto energético, levando a uma diminuição no acúmulo visceral de gordura (BOSTRÖM et al., 2012).

A UCP2 tem distribuição tecidual ampla, se localizando no TAM, TAB, músculo esquelético, coração, rins, células da retina e ilhotas pancreáticas. Já a UCP3 humana, está restrita ao músculo esquelético. Mas pode estar presente em outros tecidos, como em células beta-pancreáticas após o estímulo devido (BRONDANI, 2015).

Os genes da UCP2 e UCP3 estão localizados no cromossomo. Tanto UCP2 quanto UCP3, causam leve desacoplamento da CRM, após estímulo de EROs, frio, hiperglicemia, exercício ou hipertireodismo (AZZU; BRAND, 2010).

Além da função desacopladora da respiração pelo transporte de próton e na termorregulação, a UCP2 tem sido apontada como fundamental no metabolismo lipídico, resistência à insulina, na utilização da glicose, regulação de espécies reativas de oxigênio e na imunidade mediada por macrófagos (SCHNOR, 2013). A UCP2 atua protegendo as células de danos causados pela peroxidação que ocorre no transporte de ácidos graxos poli-insaturados (BRONDANI, 2015).

A UCP2 pode apresentar alguns polimorfismos como o rs659366 e o rs660339, em que ocorre substituição uma citosina por uma timina (DAMCOTT et al., 2004).

Uma pesquisa sobre o polimorfismo rs659366 do gene da proteína UCP2, mostrou associações entre o alelo A e função reduzida de células beta pancreáticas, levando a um maior risco de DM tipo II, secreção diminuída de insulina, oxidação lipídica diminuída e alto risco de doença coronária. Enquanto em presença do alelo G do polimorfismo rs659366, apresentam menor concentração de triglicérides, maior sensibilidade a insulina, e níveis mais altos de LDL (YONEZAWA et al., 2009).

Os ácidos graxos regulam fisiologicamente tanto a UCP2 e quanto a UCP3. A expressão da UCP2 é regulada pela dieta. O jejum induz a produção de RNAm, enquanto a

alimentação o diminui, sugerindo potencial controle pelo consumo alimentar. Uma dieta rica em gorduras altera a expressão da UCP2 no tecido adiposo branco, e por consequência ao desenvolvimento de obesidade e diabetes, mostrando o papel do adipócito nessas patologias (SCHNOR, 2013).

A UCP3 pode ser transcrita em duas formas, curta e longa, UCP3S e UCP3L respectivamente. UCP3L tem 312 aminoácidos, enquanto a UCP-3S tem 275 aminoácidos, sem o último domínio transmembrana. O gene da UCP3S codifica uma proteína falha nos últimos 37 resíduos C-terminais da UCP3L, quando uma divisão e um sinal de poliadenilação (AATAAA) localizado no último íntron terminam prematuramente o alongamento da mensagem. Autores atestam que de UCP3S e UCP3L são expressas nos músculos e são reguladas pelo jejum. A alteração genética impede a transcrição de UCP3L, permitindo somente a transcrição de UCP3S, reduzindo a oxidação de gordura, então essa mudança na relação UCP3L/UCP3S produz efeito deletério no metabolismo de lipídeos (DEPIERI et al., 2004).

Pesquisas revelam que os ácidos graxos circulantes regulam a expressão de RNAm da UCP3 (TSUBOYAMA-KASAOKA; EZAKI, 2001).

O alelo T do polimorfismo -55C/T do gene da UCP3 já foi relacionado a risco diminuído para DM tipo II e perfil lipídico aterogênico. Este polimorfismo se localiza a 55 pares de bases do sítio de iniciação de transcrição mais utilizado pela maquinaria genética das células do músculo esquelético (SALOPURO et al., 2009).

Alterações genéticas importantes na expressão de UCP2 e UCP3 têm sido relacionadas a obesidade, inflamações, caquexia. Deficiências dessas proteínas podem contribuir para estas condições patológicas (DEPIERI et al., 2004).

POLIMORFISMO DO GENE IL-6

O tecido adiposo, além de suas funções mais clássicas como manter a estabilidade térmica, proteção mecânica e estoque energético, possui função endócrina. Os adipócitos, células formadoras do tecido adiposo, produzem as adipocinas pró-inflamatórias, que são hormônios. Seus principais produtos são o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), leptina, adiponectina e interleucina 6 (IL-6) (ESTEVES, 2011).

A citocina interleucina IL-6 tem importante papel no processo inflamatório, e pode atuar estimulando diferentes células induzindo a produção de outras citocinas. A IL-6 é uma glicoproteína de 22 a 27 kDa, codificada pelo gene IL-6 que se localiza no cromossomo 7p21 e possui 6 éxons (OCHIONI, 2016).

É produzida e secretada por vários tipos de células incluindo células imunes, endoteliais, fibroblastos e adipócitos. Exerce função inibitória da transdução de sinal do receptor de insulina nos hepatócitos, aumentando os níveis de ácidos graxos circulantes do tecido adiposo e reduzindo a secreção de adiponectina (KAILA; RAMAN, 2008).

Alterações na expressão do gene IL-6 estão relacionadas a uma variedade de polimorfismos, e dentre eles, destacam-se o rs1800795 em que ocorre a troca de uma guanina por uma citocina, e o rs1800797, apresentando a troca de uma guanina por adenina. Ambos se encontram na região promotora do gene IL-6, e podem estar associadas a alterações na expressão para essa citocina (LÓPEZ-CUENCA et al., 2013).

O aumento da quantidade de tecido adiposo provoca aumento na produção e secreção de adipocinas pró-inflamatórias, que deveriam ser produzidas em quantidades fisiológicas como resposta a processos infecciosos ou inflamatórios. A IL-6, juntamente com TNF- α , adiponectina e resistina, são capazes de modificar a ação da insulina. Com o aumento progressivo de peso ao longo dos anos, a exigência do organismo por insulina aumenta, o que leva, à longo prazo, falência da capacidade de secreção pancreática de insulina. Apesar de nem todos os obesos desenvolverem diabetes, a obesidade constitui o maior fator de risco. Dentre os portadores de diabetes 80% possuem o fenótipo da obesidade (ESTEVES, 2011).

Alguns experimentos levantam a hipótese do envolvimento de diversas adipocinas, particularmente IL-6 e TNF- α no dano isquêmico cerebral. Níveis elevados destas adipocinas são encontrados após um evento isquêmico cerebral, o que pode induzir reação inflamatória no sistema nervoso central (SNC). Além disso, aparentemente, têm função regulatória no processo de apoptose das células do SNC, promovendo diferenciação, proliferação e infiltração leucocitária no tecido (SIPPEL et al., 2014).

O mecanismo patológico destas adipocinas ocorre por consequência da liberação da enzima óxido nítrico sintase pelos astrócitos, recrutando, ativando e promovendo adesão leucocitária ao endotélio, induzindo a um estado pró-coagulante endotelial e regulação do processo de apoptose. Portanto, por conta do envolvimento de citocinas, a obesidade tem sido caracterizada como um estado inflamatório crônico, que promove grande impacto em funções do organismo, trazendo risco de doenças cardiovasculares (SOUZA et al., 2008).

Esta citocina atua mediando a síntese de proteínas de fase aguda da inflamação, como a proteína C reativa (PCR), que é produzida pelo fígado e tem função de ativar outras proteínas, principalmente as do sistema complemento e outras células do sistema imune. A produção de proteínas de fase aguda se relaciona com o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, e por esse motivo, se constitui como um dos mais importantes marcadores inflamatórios utilizados na clínica (TODENDI et al., 2015).

Os adipócitos secretam em torno de 10 a 30% de IL-6 circulante, e particularmente o tecido adiposo visceral, produz e secreta três vezes mais IL-6 do que o tecido adiposo subcutâneo. Níveis plasmáticos aumentados de IL-6 podem estimular a síntese hepática de triacilglicerol, acarretando a hipertriglicemia associada a obesidade visceral (GUIMARÃES et al., 2007).

A IL-6 se liga a seus receptores, e ativa a cascata de sinalização intracelular, induzindo a resposta inflamatória. Além disso, inibe a atividade da lipoproteína lipase reduzindo a lipólise, afetando o perfil lipídico, e contribuindo para desenvolvimento de aterosclerose (VAN HALL et al., 2003).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente pesquisa de revisão bibliográfica concluiu que a obesidade é uma condição patológica que pode ter múltiplas causas, como por exemplo, inúmeras variações genéticas, diversidade cultural, socioeconômicas, entre outras. É um dos maiores problemas de saúde pública enfrentados na atualidade por desencadear o surgimento das doenças crônicas mais comuns na prática clínica, além de estar em expansão década após década no Brasil e no mundo.

Destaca-se a importância do entendimento de que a obesidade é um desafio social, não apenas individual. E não é somente consequência da falta de autocuidado como muitos acreditam. Investigar se a obesidade é síndrome, monogênica ou poligênica permite um direcionamento para que se entenda seu mecanismo fisiopatológico.

A compreensão de seus fatores genéticos associados possibilita melhor acompanhamento, auxiliando seu tratamento ao considerar a causa específica para que se tenha uma abordagem individualizada.

Portanto, é de considerável importância a pesquisa clínica contínua, mapeando os genes associados à obesidade, entendendo seu mecanismo, e buscando as melhores alternativas para tratamento farmacológico, intervenção nutricional e prescrição de exercícios físicos. Além disso, avaliar a aplicabilidade de um tratamento mais eficaz e inovador a partir de evidências, que permita, inclusive, o uso de terapias gênicas no futuro.

REFERÊNCIAS

- AHIMA, Rexford et al. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *Trends In Endocrinology & Metabolism*, Londres, v. 11, n. 8, p. 327-332, out. 2000. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1043-2760\(00\)00301-5](http://dx.doi.org/10.1016/s1043-2760(00)00301-5). Disponível em: [https://www.cell.com/trends/endocrinologymetabolism/fulltext/S10432760\(00\)003015?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1043276000003015%3Fsho-wall%3Dtrue](https://www.cell.com/trends/endocrinologymetabolism/fulltext/S10432760(00)003015?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1043276000003015%3Fsho-wall%3Dtrue). Acesso em: 29 ago. 2021.
- AZZU, Vian; BRAND, Martin D.. The on-off switches of the mitochondrial uncoupling proteins. *Trends In Biochemical Sciences*, Cambridge, v. 35, n. 5, p. 298-307, maio 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tibs.2009.11.001>. BOSTRÖM, Pontus et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*, Boston, v. 481, n. 7382, p. 463-468, jan. 2012. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nature10777>.
- BARNES, Lewis A. et al. Obesity: genetic, molecular, and environmental aspects. *American Journal Of Medical Genetics Part A*, Tampa, v. 143, n. 24, p. 3016-3034, 2007. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.32035>.
- BOSTRÖM, Pontus et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*, Boston, v. 481, n. 7382, p. 463-468, jan. 2012. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nature10777>.
- BOUCHARD, Claude et al. The Response to Long-Term Overfeeding in Identical Twins. *New England Journal Of Medicine*, New England, v. 322, n. 21, p. 1477-1482, 24 maio 1990. Massachusetts Medical Society.. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/nejm199005243222101>. Acesso em: 12 maio 2021.
- BRASIL. FLÁVIA VINHAES. Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) 2019. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/29204-um-em-cada-quatro-adultos-do-pais-estava-obeso-em-2019>. Acesso em: 18 mar. 2021.
- BRONDANI, Letícia de Almeida. O papel das proteínas desacopladoras e suas proteínas regulatórias na obesidade e diabetes mellitus. 2015. 49 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2015.
- BUDNIK, Alicja; HENNEBERG, Maciej. Worldwide Increase of Obesity Is Related to the Reduced Opportunity for Natural Selection. *Plos One*, Warsaw, v. 12, n. 1, p. 1-11, 20 jan. 2017. Public Library of Science (PLOS). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0170098>. Acesso em: 20 mar. 2021.
- CERCATO, Cíntia. Perspectivas dos conhecimentos genéticos para compreensão e tratamento da obesidade. *Einstein*, São Paulo, v. 1, n. 4, p. 14-17, maio 2006.
- CHAVES, Valéria Ernestânia et al. Several agents and pathways regulate lipolysis in adipocytes. *Biochimie*, Cuiabá, v. 93, n. 10, p. 1631-1640, out. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biochi.2011.05.018>.
- DAMCOTT, Coleen M et al. Genetic variation in uncoupling protein 3 is associated with dietary intake and body composition in females. *Metabolism*, Pittsburgh, v. 53, n. 4, p. 458-464, abr. 2004. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2003.11.019>.
- DEPIERI, Tatiane Z. et al. UCP3: regulação da expressão gênica no músculo esquelético e possível relação com o controle de peso corporal. *Arq Bras Endocrinol Metab*, Curitiba, v. 3, n. 48, p. 337-344, 24 fev. 2004.

- ESTEVEES, Pedro Filipe Correia da Silva de Sá. *Obesidade: revisão bibliográfica*. 2011. 67 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, Corvilhã, 2011.
- FONSECA-ALANIZ, Miriam H. et al. O Tecido Adiposo Como Centro Regulador do Metabolismo. *Arq Bras Endocrinol Metab*, São Paulo, v. 50, n. 2, p. 216-229, 17 jan. 2006.
- FRAYLING, T. M. et al. A Common Variant in the FTO Gene Is Associated with Body Mass Index and Predisposes to Childhood and Adult Obesity. *Science*, v. 316, n. 5826, p. 889-894, 11 maio 2007. American Association for the Advancement of Science (AAAS). <http://dx.doi.org/10.1126/science.1141634>.
- FRÜHBECK, Gema et al. BAT: a new target for human obesity? *Trends In Pharmacological Sciences*, Pamplona, v. 30, n. 8, p. 387-396, ago. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tips.2009.05.003>.
- FRÜHBECK, Gema et al. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *American Journal Of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, Pamplona, v. 280, n. 6, p. 827-847, 1 jun. 2001. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.2001.280.6.e827>.
- GERKEN, Thomas et al. The Obesity-Associated FTO Gene Encodes a 2-Oxoglutarate-Dependent Nucleic Acid Demethylase. *Science*, Oxford, v. 318, n. 5855, p. 1469-1472, 30 nov. 2007. American Association for the Advancement of Science (AAAS). <http://dx.doi.org/10.1126/science.1151710>.
- GINETE, Ana Catarina Honrado. *Genética da Obesidade: estudo de marcadores moleculares*. 2020. 114 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Tecnologia Moleculares da Saúde, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, Instituto Politécnico de Lisboa, Lisboa, 2020.
- GRANT, Ryan W.; DIXIT, Vishwa Deep. Adipose tissue as an immunological organ. *Obesity*, West Lafayette, v. 23, n. 3, p. 512-518, 22 jan. 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/oby.21003>.
- GREGOR, Margaret F. et al. Inflammatory Mechanisms in Obesity. *Annual Review Of Immunology*, Boston, v. 29, n. 1, p. 415-445, 23 abr. 2011. Annual Reviews. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-immunol-031210-101322>.
- GUIMARÃES, Daniella Esteves Duque et al. Adipocitocinas: uma nova visão do tecido adiposo. *Revista de Nutrição*, Campinas, v. 20, n. 5, p. 549-559, out. 2007. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1415-52732007000500010>.
- HEREDIA, Fátima Pérez de et al. Obesity, inflammation and the immune system. *Proceedings Of The Nutrition Society*, Madrid, v. 71, n. 2, p. 332-338, 20 mar. 2012. Cambridge University Press (CUP). <http://dx.doi.org/10.1017/s0029665112000092>.
- JONSSON, A. et al. Assessing the effect of interaction between an FTO variant (rs9939609) and physical activity on obesity in 15,925 Swedish and 2,511 Finnish adults. *Diabetologia*, Malmö, v. 52, n. 7, p. 1334-1338, 17 abr. 2009. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-009-1355-2>.
- KAILA, Brinderjit; RAMAN, Maitreyi. Obesity: a review of pathogenesis and management strategies. *Canadian Journal Of Gastroenterology*, Calgary, v. 22, n. 1, p. 61-68, 2008. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2008/609039>.
- LEITE, Neiva et al. Associação do gene ADRB2 com sobrepeso e asma em crianças e adolescentes e sua relação com a aptidão física. *Revista Paulista de Pediatria*, Curitiba, v. 33, n. 4, p. 381-386, dez. 2015. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpped.2015.01.012>.

LIMA, William Alves et al. Fenótipo da gordura, fatores associados e o polimorfismo rs9939609 do gene FTO. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum*, Brasília, v. 12, n. 2, p. 164-172, dez. 2009.

LOOS, Ruth J.F. et al. Predicting Polygenic Obesity Using Genetic Information. *Cell Metabolism*, New York, v. 25, n. 3, p. 535-543, mar. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2017.02.013>.

LÓPEZ-CUENCA, Ángel et al. Interleukin-6 and High-sensitivity C-reactive Protein for the Prediction of Outcomes in Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, El Palmar, v. 66, n. 3, p. 185-192, mar. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2012.07.019>.

MARQUES-LOPES, Iva et al. Aspectos Genéticos da Obesidade. *Revista de Nutrição*, Campinas, v. 3, n. 17, p. 327-338, set. 2004. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rn/a/KLBxpVqvzWwxFr3YVG5x7CH/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em: 05 abr. 2021.

NELSON, D. L.; COX, M. M. (2014). *Princípios de bioquímica de Lehninger*. Porto Alegre: Artmed

OCHIONI, Alan Clavelland. Análises de Polimorfismos dos genes de mediadores inflamatórios envolvidos na obesidade. 2016. 133 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Biologia Celular e Molecular, Pós-graduação Instituto Oswaldo Cruz, Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2016. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/16232/2/alan_orchioni_ioc_mest.pdf. Acesso em: 09 ago. 2021.

PEREIRA, Luciana O. et al. Obesidade: hábitos nutricionais, sedentarismo e resistência à insulina. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, Campinas, v. 47, n. 2, p. 111-127, abr. 2003. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-27302003000200003>.

PÉRUSSE, Louis et al. The Human Obesity Gene Map: the 2004 update. *Obesity Research*, Sainte-Foy, v. 13, n. 3, p. 381-490, mar. 2005. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1038/oby.2005.50>.

RAMOS, Adauto Versiani. A Contribuição dos polimorfismos (SNPs) do FTO e UCP-1 com a obesidade extrema e fatores de risco cardiovascular em indivíduos Brasileiros. 2011. 68 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2011.

SÁ, Amanda Regina Nichi et al. POLIMORFISMOS ASSOCIADOS À OBESIDADE UTILIZADOS COMO FERRAMENTA PARA MEDICINA PREDITIVA E INDIVIDUALIZADA. *Encontro Internacional de Produção Científica*, Maringá, v. 11, n. 11, p. 1-12, out. 2019. Disponível em: <https://rdu.unicesumar.edu.br/bitstream/123456789/3518/1/AMANDA%20REGINA%20NICH%20DE%20S%381.pdf>. Acesso em: 18 set. 2021.

SALOPURO, Titta et al. Variation in the UCP2 and UCP3 genes associates with abdominal obesity and serum lipids: the finnish diabetes prevention study. *Bmc Medical Genetics*, Kuopio, v. 10, n. 1, p. 1-13, 21 set. 2009. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2350-10-94>.

SANTOS, Marina Aparecida dos. Influência de polimorfismos nos genes da perilipina 1, visfatina, resistina e grelina na adiposidade e no perfil metabólico e inflamatório, antes e após orientação nutricional. 2017. 93 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

- SANTOS, Mauren Fernanda Moller dos. Estudo genético de síndromes associadas a obesidade. 2014. 181 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Biologia e Genética, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014. Disponível em: https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/41/41131/tdde-26082014-155459/publico/Mauren_Santos_SIMP.pdf. Acesso em: 21 mar. 2021.
- SCALA-BERTOLA, J. et al. Evaluation of subcutaneous forms in the improvement of pharmacokinetic profile of warfarin. *International Journal Of Pharmaceutics*, Cedex, v. 431, n. 1-2, p. 33-38, jul. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.03.053>.
- SCHNOR, Noa Pereira Prada. Associação de Polimorfismos dos genes da UCP2 e UCP3 com características sociodemográficas e nutricionais de mulheres em pré-operatório para cirurgia bariátrica. 2013. 111 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Unesp, Araraquara, 2013.
- SHIN, Hyung Doo et al. The effects of UCP-1 polymorphisms on obesity phenotypes among Korean female subjects. *Biochemical And Biophysical Research Communications*, Geumcheon-Gu, v. 335, n. 2, p. 624-630, set. 2005. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.07.096>.
- SILVEIRA, Janaína da. EFEITOS DA INTERAÇÃO ENTRE O POLIMORFISMO rs1042714 DO GENE ADRB2 E O CONSUMO ALIMENTAR DE MICRONUTRIENTES SOBRE PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS E BIOQUÍMICOS EM UMA AMOSTRA DE INDIVÍDUOS ADULTOS. 2016. 61 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Biotecnologia, Univates, Lajeado, 2016. Disponível em: <https://www.univates.br/bdu/bitstream/10737/1074/1/2016JanainadaSilveira.pdf>. Acesso em: 14 set. 2021.
- SIPPEL, Crislene et al. Processos Inflamatórios da Obesidade. *Revista de Atenção À Saúde*, Lajeado, v. 12, n. 42, p. 48-56, dez. 2014.
- SOUZA, Bianca Marmontel de et al. Papel da proteína desacopladora 2 (UCP2) no desenvolvimento do diabetes melito tipo 2 e de suas complicações crônicas. *Arq Bras Endocrinol Metab*, Porto Alegre, v. 4, n. 55, p. 239-248, abr. 2011.
- SOUZA, José Roberto Matos et al. Níveis séricos de interleucina-6 (IL-6), interleucina-18 (IL-18) e proteína C reativa (PCR) na síndrome coronariana aguda sem supradesnívelamento do ST em pacientes com diabete tipo 2. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, Campinas, v. 90, n. 2, p. 94-99, fev. 2008. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0066-782x2008000200004>.
- TODENDI, Pâmela F. et al. Association of IL-6 and CRP gene polymorphisms with obesity and metabolic disorders in children and adolescents. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, Santa Cruz do Suk, v. 87, n. 2, p. 915-924, 15 maio 2015. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0001-3765201520140364>.
- TSUBOYAMA-KASAOKA, Nobuyo; EZAKI, O. Mitochondrial uncoupling protein 3 (UCP3) in skeletal muscle. *Frontiers In Bioscience*, Tokyo, v. 6, n. 1, p. 570-574, 2001. Bioscience Research Institute Pte. Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2741/kasaoka>.
- VAN DER KLAUW, Agatha A. et al. The Hunger Genes: pathways to obesity. *Cell*, Cambridge, v. 161, n. 1, p. 119-132, mar. 2015. Elsevier BV.. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2015.03.008>. Acesso em: 12 jun. 2021.
- VAN HALL, Gerrit et al. Interleukin-6 Stimulates Lipolysis and Fat Oxidation in Humans. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Copenhagen, v. 88, n. 7, p. 3005-3010, jul. 2003.
- YONEZAWA, Tomo et al. Nutritional and Hormonal Regulation of Uncoupling Protein 2. *Iubmb Life*, Kanagawa, v. 61, n. 12, p. 1123-1131, nov. 2009.

ZHANG, Hongxiu et al. Association of Gln27Glu and Arg16Gly Polymorphisms in Beta2-Adrenergic Receptor Gene with Obesity Susceptibility: a meta-analysis. Plos One, Nanjing, v. 9, n. 6, p. 1-11, 24 jun. 2014. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0100489>.