

ARTIGO ORIGINAL

ANÁLISE DOS POLIMORFISMOS RS10750097 E RS3741298 DOS GENES DA APOA5 EM RELAÇÃO ÀS DISLIPIDEMIAS

Fernanda Gabriel Aires Saad¹, Luiza Moreno Cunha Campos²,
Clayson Moura Gomes³, Frank Sousa Castro⁴,
Sérgio Henrique Nascente Costa⁵

Destaques:

- (1) Os polimorfismos RS10750097 e RS3741298 não influenciaram no desenvolvimento de dislipidemia.
- (2) O IMC da população militar estudada alerta para uma abordagem de conscientização.
- (3) O estudo reforça a influência da epigenética em diferentes populações.

RESUMO

A Dislipidemia é caracterizada por um distúrbio no metabolismo de lipídeos e surge devido a causas externas ou distúrbios genéticos predisponentes. O presente estudo observacional transversal teve como objetivo a análise da correlação entre os polimorfismos genéticos RS10750097 e RS3741298 associados à lipoproteína ApoA5- ZNF259 e ao desenvolvimento de dislipidemia. Foi utilizada uma amostra de 200 policiais militares do Estado de Goiás e realizada a genotipagem dos polimorfismos. Dos indivíduos participantes 93% eram do sexo masculino e 7% do sexo feminino. Os polimorfismos observados nos grupos com dislipidemia e sem dislipidemia mostraram diferença significativa entre os dois grupos para todas as variáveis analisadas ($p < 0,05$). O presente estudo identificou que os polimorfismos RS10750097 e RS3741298 não aumentaram a razão de chance de o grupo com dislipidemia apresentar de fato dislipidemia (OR e 95% IC < 1), o que corrobora estudos anteriormente descritos em populações distintas. Assim sendo, os polimorfismos RS10750097 e RS3741298 não influenciaram, então, no desenvolvimento de dislipidemia dentro das variáveis envolvidas nesse estudo e nessa população, apesar de fazerem parte do espectro de SNPs da APOA5 região ZNF 259. Observa-se, assim, a influência da epigenética de cada população nos resultados e a necessidade de pesquisas do gênero em outros grupos-alvo.

Palavras-chave: dislipidemia; APOA5; ZNF; polimorfismo; militares; genes.

¹ Pontifícia Universidade Católica de Goiás – PUC Goiás. Goiânia/GO, Brasil. <https://orcid.org/0000-0001-8875-5448>

² Pontifícia Universidade Católica de Goiás – PUC Goiás. Goiânia/GO, Brasil. <https://orcid.org/0000-0003-2835-9042>

³ Pontifícia Universidade Católica de Goiás – PUC Goiás. Goiânia/GO, Brasil. <https://orcid.org/0000-0001-8827-8274>

⁴ Pontifícia Universidade Católica de Goiás – PUC Goiás. Goiânia/GO, Brasil. <https://orcid.org/0000-0003-2293-5993>

⁵ Universidade Federal de Goiás – UFG. Goiânia/GO, Brasil. <https://orcid.org/0000-0002-4225-6368>

INTRODUÇÃO

A dislipidemia é caracterizada por um distúrbio no metabolismo dos lipídeos que geralmente surge por causas externas, como um estilo de vida associado a hábitos ruins. Também pode ser causada, no entanto, por distúrbios genéticos que causam predisposição. De acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia, as dislipidemias são classificadas em fenotípicas ou bioquímicas (hipercolesterolemia isolada, hipertrigliceridemia isolada, hiperlipidemia mista e HDL-c baixo) e genotípicas (monogênicas e poligênicas). Nesse contexto, os lipídeos envolvidos na gênese das dislipidemias englobam principalmente o colesterol e os triglicérides, os quais necessitam da ação de carreadores especializados para promover a sua distribuição corpórea.^{1,2,3,4}

Os carreadores dos metabólitos lipídicos, mais conhecidos como lipoproteínas, são componentes químicos formados por lipídeos e estruturas proteicas conhecidas como Apolipoproteínas. Assim sendo, podemos subdividir as Apolipoproteínas em dois grupos. O primeiro, APOB, é a proteína responsável pela constituição das partículas de VLDL (lipoproteína de muita baixa densidade), IDL (lipoproteína de densidade intermediária) e LDL (lipoproteína de baixa densidade), constituindo a principal apoproteína dessas estruturas aterogênicas. O segundo é composto pela APOAI, a principal apoproteína do HDL (lipoproteína de alta densidade), conhecido popularmente como “colesterol bom”.^{3,5,6,7}

Próximo ao grupo de genes APOA1/C3/A4 foi identificada a Apolipoproteína APOA5-ZNF259, o quarto membro do agrupamento de genes no cromossomo 11, localizada no locus 11q23. A APOA5-ZNF259 codifica uma proteína de 369 aminoácidos, sendo expressa no fígado e secretada no plasma. A lipoproteína HDL, assim como partículas de VLDL e quilomícrons agrupam a APOA5-ZNF259, a qual não foi identificada nas LDL. Ademais, o aumento de triglicérides e colesterol total pode estar diretamente relacionado a APOA5-ZNF259, o que suscitou o interesse em novos estudos acerca da relação dessa Apolipoproteína com as alterações lipídicas corporais.^{1,2,6,8,9}

Nesse contexto, a Apolipoproteína APOA5-ZNF259 está relacionada a uma série de polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNPs), nos quais são estudados os genes e suas regiões relacionados à possível gênese das dislipidemias. Os polimorfismos são mudanças genéticas que podem ocorrer em sequências não codificadoras ou codificadoras e levar a variações das proteínas analisadas, o que pode resultar em eventos favoráveis ou não. Sendo assim, os polimorfismos destacados nesse estudo, RS10750097 e RS3741298, dos genes da APOA5 região ZNF259, estão entre os relatados em um ensaio clínico norte-americano que investigou a maior propensão à dislipidemia, o que envolve principalmente o aumento de triglicérides e frações do colesterol, além de uma maior capacidade de desenvolver doença arterial coronariana. Esses eventos, no entanto, podem não estar relacionados a todos os polimorfismos de nucleotídeos únicos em diferentes populações, uma vez que a influência do meio não é a mesma em cada uma delas, sendo necessários estudos detalhados em diferentes meios.^{2,9,10,11,12}

Uma das principais consequências das dislipidemias é a formação de placas ateroscleróticas, as quais são formadas por processos inflamatórios crônicos. Nesse sentido, um fator determinante para o início da aterogênese é o depósito de lipoproteínas plasmáticas no espaço subendotelial, criando placas capazes de obstruir o fluxo sanguíneo e prejudicar o funcionamento cardiopulmonar e consequentemente sistêmico.^{3,4}

Os polimorfismos acontecem ao acaso e podem ser analisados juntamente com o risco de dislipidemia em qualquer ambiente e população proposta. Sendo assim, os policiais militares caracterizam-se como um rico grupo de análise, haja vista que a atividade policial é altamente desgastante, seja em razão da alta carga horária de trabalho, situações de risco inerentes ao ofício e disciplina exigida no ambiente militar. Além disso, possuem fatores de risco associados, como a inatividade física, que facilitam o desenvolvimento de alterações metabólicas crônicas.^{13,14,15}

Dessa forma, o objetivo da presente pesquisa foi relacionar os polimorfismos RS10750097 e RS3741298 com a presença de dislipidemias em policiais militares no Estado de Goiás, caracterizando um novo grupo de estudo com diferentes variáveis.

METODOLOGIA

A presente pesquisa refere-se à análise da associação entre os polimorfismos gênicos das regiões RS10750097 e RS3741298 da lipoproteína ApoA5 região ZNF259 e o desenvolvimento de dislipidemias em policiais militares do Estado de Goiás por meio de um estudo observacional transversal. Foi utilizada na pesquisa uma amostragem de 200 policiais militares da ativa, com atividades operacionais. Não foram incluídos profissionais que ficavam apenas no administrativo, dentro de um universo de 861 indivíduos que compõem a amostragem completa. Os militares eram alocados em Goiás, mas não necessariamente eram nascidos apenas no Estado de Goiás. Não foram incluídos no estudo participantes que relataram ingerir medicamentos relacionados às dislipidemias.

Os grupos de estudos foram categorizados em grupo com dislipidemia: hipercolesterolemia isolada (LDL-C ≥ 160 mg/dL); hipertrigliceridemia isolada (triglicérides ≥ 150 mg/dl); hiperlipidemia mista (LDL-C ≥ 160 mg/dL e triglicérides ≥ 150 mg/dl, se tg ≥ 400 mg/dL, considera-se o não HDL-colesterol ≥ 190 mg/dL, ao invés de LDL-C); e HDL <40 mg/dL em homens e menor que 50 mg/dl em mulheres; e grupo sem dislipidemia: LDL colesterol < 130 mg/dL, triglicérides <150 mg/dl e HDL > 60 mg/dl.³ A média de idade geral dos dois grupos foi de 41,6 anos e a média geral de altura foi de 1,74 m. Os exames laboratoriais dos policiais já estavam em um banco de dados disponibilizado com no máximo 12 meses de realização até o tempo da análise.

Foram coletadas amostras de sangue dos participantes da pesquisa para que, posteriormente, fossem utilizados para genotipagem dos SNPs da APOA5 – ZNF259 RS10750097 E RS3741298. Foi realizada estatística descritiva e determinação das frequências absolutas e relativas das variáveis estudadas, que envolviam presença ou não de polimorfismo genético, com alterações nos índices do colesterol total, triglicérides, LDL colesterol, HDL colesterol. A distribuição das frequências e cálculo das prevalências foram realizadas no *software* GraphPad Prism versão 9, utilizando o teste de Mann Whitney, com nível de significância para análise de 5%, além do cálculo do Odds Ratio realizado por meio do teste qui quadrado.

O estudo foi realizado de acordo com a resolução 466/2012 e após ser cadastrado na Plataforma Brasil com a CAAE: 23551514.9.0000.5083, foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Dona Iris com o parecer nº 608.207.

RESULTADOS

Nesse estudo transversal foi avaliada uma amostra de 200 participantes, com prevalência de indivíduos do sexo masculino, os quais somaram 186 indivíduos, ou seja, 93% do total avaliado. A maioria dos participantes do grupo com dislipidemia apresentou idade acima de 40 anos, o que corresponde a 68% do total do grupo. Já no grupo sem dislipidemia, 50% da população encontra-se abaixo de 40 anos, enquanto os outros 50% acima de 40 anos. O colesterol total mostrou-se significativamente diferente entre os grupos, com 68,1% dos portadores de dislipidemia apresentando colesterol total acima de 190 mg/dl enquanto apenas 23% dos não portadores de dislipidemia apresentaram colesterol total acima de 190 mg/dl. As outras duas variáveis discrepantes entre os grupos foram os triglicérides e o LDL, com o grupo com dislipidemia apresentando frações mais elevadas nos dois parâmetros bioquímicos. Em relação ao contingente de bases no polimorfismo RS10750097, os dois grupos apresentaram maioria A/A e A/G e no polimorfismo RS3741298 maioria T/T e C/T. Todos os dados estão apresentados nas Tabelas 1 e 2.

Tabela 1 – Frequências percentuais absolutas e relativas das variáveis estabelecidas

Variáveis	Com dislipidemia (N = 116)		Sem dislipidemia (N = 84)		Total (N = 200)	
	n	f (%)	n	f (%)	n	f (%)
Idade (anos)						
Até 40	36	31.1	42	50	78	39
Acima de 40	80	68.9	42	50	122	61
Sexo						
Masculino	109	93.9	77	91.7	186	93
Feminino	7	6.1	7	8.3	14	7
Colesterol total (mg/dL)						
< 190	37	31.9	61	72.6	98	
> 190	79	68.1	23	27.4	102	
Triglicérides (mg/dL)						
< 150	21	18.1	84	100	105	52.5
> 150	95	81.9	0	0	95	47.5
HDL (mg/dL)						
< 40 (H) < 50 (M)	51	43.9	2	2.4	53	26.5
> 40 (H) > 50 (M)	65	56.1	82	97.6	147	73.5
N-HDL (mg/dL)						
< 190	69	59.5	84	100	153	76.5
> 190	47	40.5	0	0	47	23.5
LDL						
< 160	26	22.5	84	100	110	55
> 160	86	74.1	0	0	86	43
Indeterminado	4	3.4	0	0	4	2

Legenda: HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; n-LDL: frações lipoproteicas de não baixa densidade.

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 2 – Frequências percentuais absolutas e relativas dos alelos dos polimorfismos

Variáveis	Com dislipidemia (N = 116)		Sem dislipidemia (N = 84)		Total (N = 200)	
	n	f (%)	n	f (%)	n	f (%)
RS10750097						
A/A	55	47.4	40	47.7	95	47.5
A/G	44	38	37	44	81	40.5
G/G	17	14.6	6	7.1	23	11.5
Sem informação	0	0	1	1.2	1	0.5
RS3741298						
C/C	12	10.3	6	7.1	18	9
T/T	58	50	47	56	105	52.5
C/T	46	39.7	30	35.7	76	38
Sem informação	0	0	1	1.2	1	0.5

Legenda: A: alanina; C: citosina; G: guanina; T: timina.

Fonte: Dados da pesquisa.

As variáveis colesterol total, triglicérides, HDL, n-HDL, LDL e peso apresentaram significância estatística ($p < 0,05$) (Tabela 3).

Tabela 3 – Média, desvio padrão, amplitude e valor de p das variáveis estabelecidas

Variáveis	Com dislipidemia (n=116)		Sem dislipidemia (n=84)				
	Média	DP	Min- Max	Média	DP	Min-Max	P value
Colesterol total (mg/dL)	214.6	44.6	118-337	169.2	27.4	107-227	
Triglicérides (mg/dL)	270.2	192.2	63-1242	85.3	32.3	25-149	
HDL (mg/dL)	42.3	8.2	25-66	51.3	9.3	40-102	
N-HDL (mg/dL)	172.2	40.7	79-281	117.9	27.6	59-183	
LDL	123.4	43.8	38,2- 235,4	100.8	26.5	40,4- 157,6	
Peso	87.6	13.2	60-155	77.9	10.2	51-101	

Legenda: n: número; HDL: lipoproteína de alta densidade; N-HDL: frações lipoproteicas de não alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; DP: desvio padrão; Min: mínimo; Max: máxima; P value< 0,05: valor de p considerando nível de significância de 5%.

Fonte: Dados da pesquisa.

Em relação ao Índice de Massa Corpórea (IMC) observa-se que tanto o grupo com dislipidemia como o grupo sem dislipidemia apresentaram maioria dos participantes na faixa de sobrepeso, com 52% e 53% respectivamente. As médias de IMC dos militares com dislipidemia é maior em todas as categorias (Gráfico 1).

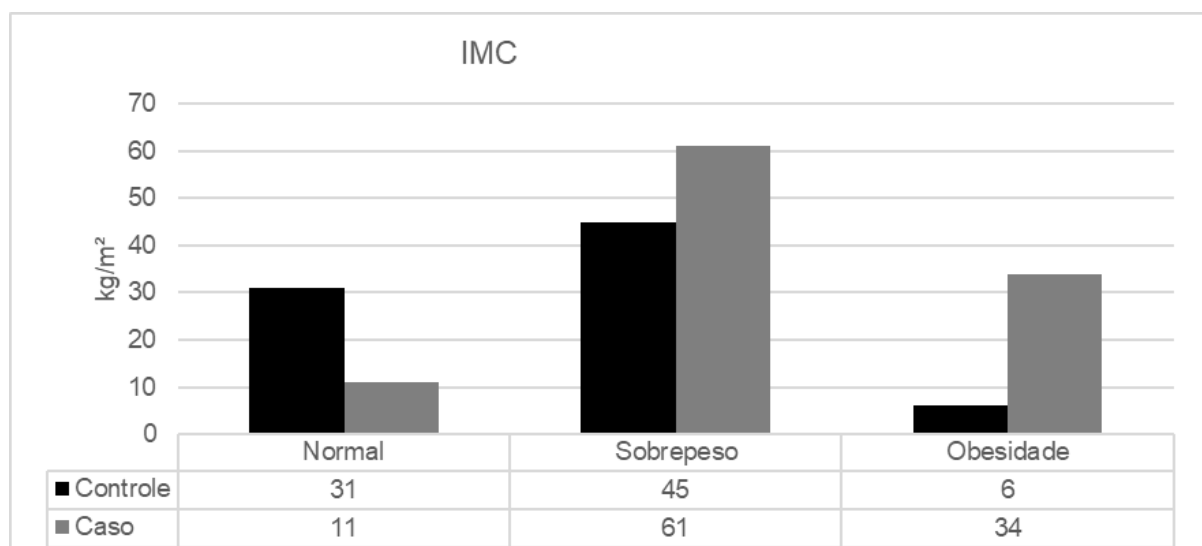


Gráfico 1 – IMC no grupo com dislipidemia e sem dislipidemia

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 4 – Frequências percentuais absolutas e relativas do polimorfismo RS10750097

Variáveis	Com dislipidemia						Sem dislipidemia						95% IC		
	A/G (n=44)		A/A (n=55)		G/G (n=17)		A/G (n=37)		A/A (n=40)		G/G (n=6)				
	n	f%	n	f%	n	f%	n	f%	n	f%	n	f%	OR		
Colesterol															
Total															
<190	18	48.7	11	29.7	8	21.6	25	41.7	30	50	5	8.3			
>190	26	32.9	44	55.7	9	11.4	12	52.2	10	43.5	1	4.3	0.17	0.08 0.31	
Triglicérides															
<150	4	19	14	66.7	3	14.3	37	44.6	40	48.2	6	7.2			
>150	40	42.1	41	43.2	14	14.7	0		0		0		0.0015	0.0001 0.02	
HDL															
<40 (M)															
<50 (F)	22	43.1	20	39.2	9	17.7	0	0	0	0	2	100			
>40 (M) >50 (F)	22		35		8		37	45.7	40	49.4	4	4.9	0.01	0.0007 0.19	
Não-HDL															
<190	29	41.4	29	41.4	12	17.2	37	44.6	40	48.2	6	7.2			
>190	15	32.6	26	56.5	5	10.9	0		0		0		0.009	0.0005 0.15	
LDL															
<160	38	44.2	34	39.5	14	16.3	37	44.6	40	48.2	6	7.2			
>160	5	19.2	19	73	2	7.7	0	0	0	0	0	0	0.02	0.001 0.32	

Legenda: n: número A: Alanina; G: guanina; HDL: Lipoproteína de alta densidade; LDL: Lipoproteína de baixa densidade; Não-HDL: Frações lipoproteicas de não alta densidade; 95% IC: Intervalo de confiança com margem de 5% de erro; OR: OddsRatio; P< 0,05: Valor de p considerando nível de significância de 5%; Sup: limite superior. Foi considerado para efeito de comparação e cálculo estatístico dos valores do gene dominante A/G + A/A com recessivo G/G.

Fonte: Dados da pesquisa.

O polimorfismo RS10750097 observado nos grupos com dislipidemia e sem dislipidemia revela diferença significativa entre os dois grupos para todas as variáveis analisadas: Colesterol total ($p < 0,001$), Triglicérides ($p < 0,0001$), HDL ($p 0,002$), não-HDL ($p 0,001$) e LDL ($p 0,006$). O mesmo efeito também pode ser observado ao se analisar o polimorfismo RS 3741298 para as mesmas variáveis, correspondentes aos mesmos valores de p (Tabelas 3 e 4).

Ao analisar 95% do Intervalo de Confiança e o Odds Ratio, no entanto, foi evidenciado que a razão de chance de dislipidêmico apresentar alteração das variáveis colesterol total, triglicérides, HDL, não-HDL e LDL pela presença dos polimorfismos RS10750097 e RS3741298 não existe, uma vez que ambos os parâmetros estatísticos encontram-se abaixo dos níveis superiores calculados. O valor de p realçou uma alternância significativa, uma vez que no seu cálculo não é avaliado apenas o polimorfismo, também é analisada a comparação do que está normal e do que está alterado. Os dados estão apresentados nas Tabelas 4 e 5.

Tabela 5 – Frequências percentuais absolutas e relativas do polimorfismo RS3741298

Variáveis	Com dislipidemia						Sem dislipidemia						OR	95% ICInf	Sup	
	C/T		T/T		C/C		C/T		T/T		C/C					
	(n=46)		(n=58)		(n=12)		(n=30)		(n=47)		(n=6)					
	n	f%	n	f%	n	f%	n	f%	n	f%	n	f%				
Colesterol																
Total																
<190	13	35.2	17	45.9	7	18.9	24	40	32	53.3	4	6.7				
>190	33	41.8	41	51.9	5	6.3	6	26.1	15	65.2	2	8.7	0.15	0.08	0.29	
Triglicérides																
<150	7	33.4	14	66.6	0		30	36.2	47	56.6	6	7.2				
>150	39	41	44	46.3	12	12.7	0		0		0		0.0017	0.0001	0.03	
HDL																
<40 (M) <50 (F)	18	36	25	50	7	14	1	50	1	50	0					
>40 (M) >50 (F)	28	42.4	33	50	5	7.6	29	35.8	46	56.8	6	7.4	0.04	0.009	0.16	
Não- HDL																
<190	25	31.3	46	57.5	9	11.2	30	36.2	47	56.6	6	7.2				
>190	21	45.7	22	47.8	3	6.5	0		0		0		0.01	0.0006	0.18	
LDL																
<160	36	41.8	40	46.5	10	11.6	30	36.1	47	56.6	6	7.2				
>160	9	34.6	16	61.5	1	3.8	0	0	0	0	0	0	0.02	0.001	0.32	

Legenda: n: número; C: citosina; G: guanina; HDL: Lipoproteína de alta densidade; LDL: Lipoproteína de baixa densidade; Não-HDL: Frações lipoproteicas de não alta densidade; 95% IC: Intervalo de confiança com margem de 5% de erro; OR: Odds Ratio; P< 0,05: Valor de p considerando nível de significância de 5%; Sup: limite superior. Foi considerado para efeito de comparação e cálculo estatístico dos valores do gene dominante C/T + T/T com o recessivo C/C.

Fonte: Dados da pesquisa.

DISCUSSÃO

Ao longo dos anos alguns estudos demonstraram a associação dos altos níveis de triglicérides e LDL com risco aumentado de doença aterosclerótica e cardiovascular na população afetada. No presente estudo, o LDL acima de 160 mg/dl foi observado em 74,1% do grupo com dislipidemia, enquanto a hipertrigliceridemia em 81,9% no mesmo grupo, totalizando mais de 50% de amostras do grupo com dislipidemia alteradas e propensas a desenvolvimento de processos ateroscleróticos. Yan Shi et al.¹⁶ em um ensaio clínico realizado com 353 pacientes na China encontrou a associação de hipertrigliceridemia com maiores chances de infarto isquêmico relacionado ao processo aterosclerótico de pequenos vasos (OR = 2.519, 95% CI = 1.174-5.405, p = 0.018).^{14,15,16}

Um estudo espanhol demonstrou que o sobrepeso e a obesidade praticamente duplicaram a sua prevalência desde a década de 80, tipificando um problema de saúde pública de primeira ordem. Além disso, foi constatada a associação direta e significativa do sobrepeso e da obesidade com a dislipidemia e a síndrome metabólica. Na presente pesquisa, 52% do grupo com dislipidemia e 53% do grupo sem dislipidemia apresentaram sobrepeso, o que corrobora os fatores de risco inerentes ao grupo militar como a alta carga de trabalho e estresse associado.¹⁷

A influência de mecanismos genéticos no metabolismo do colesterol é constantemente elucidada. A APOA5 é uma lipoproteína que possui papel fundamental no metabolismo de triglicérides e colesterol. A deficiência dessa lipoproteína ou alguma alteração em sua conformação geram hiper-

trigliceridemia e aumento de LDL. Brautbar A. et al.⁹ e Forte TM e Ryan RO¹⁸ mostraram que os polimorfismos de nucleotídeo único se correlacionam com a alteração metabólica que interfere na secreção de APOa5 e no metabolismo de triglicérides e LDL. Do R. et al.¹⁹ em um estudo envolvendo 9.600 participantes mostrou que os SNPs da APOA5 estão correlacionados com infarto precoce agudo do miocárdio.^{9, 18,19}

Os polimorfismos RS10750097 e RS3741298 estão envolvidos no grupo de SNPs da APOA5 na região ZNF-259. Essas variantes genéticas são consideradas comuns no gene da APOA5, mas não estão associadas à frequência aumentada na população que tem triglicérides elevadas. Um estudo americano realizado no Texas constatou apenas 26% da população de 2.228 participantes com esses polimorfismos e elevação de triglicérides.⁹

O presente estudo determinou que os polimorfismos RS10750097 e RS3741298 não aumentaram a razão de chance de casos apresentarem dislipidemia. (OR e 95% IC<1). De acordo com Brautbar A. et al.⁹ esses dois polimorfismos somente apresentaram associação com a melhora dos níveis de HDL-c após a introdução de tratamento da dislipidemia com ácido fenofibríco e estatinas. Não foi observada, porém, nenhuma associação significativa de níveis de HDL relacionados aos SNPs anteriormente citados. Somente o RS 3741298 apresentou associação aos níveis basais elevados de triglicérides. Apesar disso, outros polimorfismos da APOA5 como o rs964184 já se mostraram associados ao aumento de triglicérides e outros parâmetros dislipidêmicos. Xu C. et al.²⁰ já evidenciaram a influência de alguns polimorfismos da APOA5 no desenvolvimento de síndrome metabólica com OD de 1,33 na população geral, sem evidências para o RS10750097 e RS3741298.^{2,9,20,21}

Os genótipos dos SNP também são capazes de influenciar nos parâmetros dislipidêmicos. Mirhafez SR. et al.²³ comprovaram que a presença dos genótipos C/G e G/G nos polimorfismos da APOA5-ZNF259 ou a simples presença do alelo G em algum genótipo aumenta em 2,5% o risco de o paciente apresentar síndrome metabólica futuramente. Parra EJ. et al.²² demonstraram que a presença do alelo G no polimorfismo RS964184 está associada a altas concentrações de triglicérides, destacando-se que na população americana do estudo foi observada a frequência de 50% do alelo G no SNP descrito, no entanto não foi observada a mesma associação em outros polimorfismos.^{22,23}

No presente estudo a predominância do alelo G não foi observada em nenhum dos polimorfismos analisados, com frequência G/G de 14.6% no grupo de casos e 7.1% no grupo de controles para o SNP RS10750097, uma vez que o RS3741298 não apresentou o alelo G em nenhum de seus genótipos, o que corrobora a ausência de associação entre a propensão a dislipidemia e os polimorfismos RS10750097 e RS3741298.^{22, 23}

Apesar de não serem evidenciadas diferenças entre os grupos em algumas análises neste estudo, é importante explorar temas pouco estudados em populações específicas e distintas em termos genéticos e ambientais, preenchendo lacunas na literatura e ampliando o entendimento das variações genéticas em diferentes contextos populacionais. Consolida também conhecimentos prévios e deixa uma base para novas hipóteses para futuros estudos de outras doenças complexas.

CONCLUSÃO

Assim sendo, os polimorfismos RS10750097 e RS3741298 não influenciaram, então, no desenvolvimento de dislipidemia dentro das variáveis envolvidas neste estudo e nessa população, apesar de fazerem parte do espectro de SNPs da APOA5 região ZNF 259. Assim sendo, observa-se a influência da epigenética de cada população nos resultados, uma vez que no grupo de policiais militares do Estado de Goiás essa associação não foi encontrada, mas pode ser observada em outro grupo com características diferentes futuramente.

Além disso, o elevado IMC encontrado na grande maioria da população do estudo alerta para uma abordagem enfática de conscientização sobre a mudança de hábitos e controle do estresse para contenção dos danos que levam a distúrbios na saúde desses policiais.

Por fim, devem ser estimuladas outras pesquisas com o objetivo de estudar outras populações que possam apresentar perfil genético dos polimorfismos RS10750097 e RS3741298 da APOA5 associados aos quadros de dislipidemia, o que pode suscitar novas metodologias terapêuticas e condutas médicas no futuro.

REFERÊNCIAS

- ¹ The T-allele of the SMARCA4 gene has an apparent protective effect against high levels of total and LDL cholesterol. *Genet Mol Res* [Internet]. 2020;19(1). Disponível em: http://www.funpecrp.com.br/gmr/articles/year2020/vol19-1/pdf/gmr18479_-_t-allele-smarca4-gene-has-apparent-protective-effect-against-high-levels-total-and-ldl.pdf
- ² Silva R dos RF, Nascimento TL de, Silva AMTC, Costa SHN, Castro FS, Silva MAC, et al. APOA5 gene polymorphism assessment and association with hypertriglyceridemia in the military force of the State of Goiás. *Res Soc Dev* [Internet]. 14 jun. 2021;10(7):e8410716229. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/16229>
- ³ Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al. [V Brazilian Guidelines on Dyslipidemias and Prevention of Atherosclerosis]. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2013;101(4 Suppl 1):1-20. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24217493>
- ⁴ Liu Y, Zhou D, Zhang Z, Song Y, Zhang D, Zhao T, et al. Effects of genetic variants on lipid parameters and dyslipidemia in a Chinese population. *J Lipid Res* [Internet]. fev. 2011;52(2):354-360. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21149302>
- ⁵ Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Mancini GBJ, Hegele RA, Leiter LA. Dyslipidemia. *Can J diabetes* [Internet]. abr. 2018;42 Suppl 1:S178-185. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29650093>
- ⁶ Lazzaretti R.K. Marcadores genéticos associados a dislipidemia e redistribuição de gordura corporal em indivíduos infectados pelo HIV em Terapia Antirretroviral. 2012. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10183/76190>
- ⁷ Karásek D. Biologic therapy for dyslipidemia. *Vnitr Lek* [Internet]. 2021;67(4):206-211. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34275305>
- ⁸ Chen YQ, Pottanat TG, Zhen EY, Siegel RW, Ehsani M, Qian Y-W, et al. ApoA5 lowers triglyceride levels via suppression of ANGPTL3/8-mediated LPL inhibition. *J Lipid Res* [Internet]. 2021;62:100068. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33762177>
- ⁹ Brautbar A, Covarrubias D, Belmont J, Lara-Garduno F, Virani SS, Jones PH, et al. Variants in the APOA5 gene region and the response to combination therapy with statins and fenofibric acid in a randomized clinical trial of individuals with mixed dyslipidemia. *Atherosclerosis* [Internet]. dez. 2011;219(2):737-742. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21889769>
- ¹⁰ Fu Q, Tang X, Chen J, Su L, Zhang M, Wang L, et al. Effects of Polymorphisms in APOA4-APOA5-ZNF259-BUD13 Gene Cluster on Plasma Levels of Triglycerides and Risk of Coronary Heart Disease in a Chinese Han Population. *PLoS One* [Internet]. 2015;10(9):e0138652. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26397108>
- ¹¹ Xu X, Li Y, Huang Y, Ye H, Han L, Ji H, et al. Impact of gender and age on the association of the BUD13-ZNF259 rs964184 polymorphism with coronary heart disease. *Anatol J Cardiol* [Internet]. jan. 2018;19(1):42-49. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29339699>
- ¹² Perez-Martinez P, Corella D, Shen J, Arnett DK, Yiannakouris N, Tai ES, et al. Association between glucokinase regulatory protein (GCKR) and apolipoprotein A5 (APOA5) gene polymorphisms and triacylglycerol concentrations in fasting, postprandial, and fenofibrate-treated states. *Am J Clin Nutr* [Internet]. Jan. 2009;89(1):391-399. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19056598>
- ¹³ Chen X, Leng L, Yu H, Yang X, Dong G, Yue S, et al. Psychological distress and dyslipidemia in chinese police officers: a 4-year follow-up study in Tianjin, China. *J Occup Environ Med* [Internet]. abr. 2015;57(4):400-405. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25629802>
- ¹⁴ Packard CJ, Boren J, Taskinen M-R. Causes and Consequences of Hypertriglyceridemia. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2020;11:252. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32477261>

- ¹⁵ Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* [Internet]. 1º jan. 2020;41(1):111-188. Disponível em: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/1/111/5556353>
- ¹⁶ Shi Y, Guo L, Chen Y, Xie Q, Yan Z, Liu Y, et al. Risk factors for ischemic stroke: differences between cerebral small vessel and large artery atherosclerosis aetiologies. *Folia Neuropathol* [Internet]. 2021;59(4):378-385. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35114778>
- ¹⁷ Ramón-Arbués E, Martínez-Abadía B, Gracia-Tabuenca T, Yuste-Gran C, Pellicer-García B, Juárez-Vela R, et al. [Prevalence of overweight/obesity and its association with diabetes, hypertension, dyslipidemia and metabolic syndrome: a cross-sectional study of a sample of workers in Aragón, Spain]. *Nutr Hosp* [Internet]. 7 mar. 2019;36(1):51-59. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30834762>
- ¹⁸ Forte TM, Ryan RO. Apolipoprotein A5: Extracellular and Intracellular Roles in Triglyceride Metabolism. *Curr Drug Targets* [Internet]. 2015;16(12):1274-1280. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26028042>
- ¹⁹ Do R, Stitzel NO, Won H-H, Jørgensen AB, Duga S, Angelica Merlini P, et al. Exome sequencing identifies rare LDLR and APOA5 alleles conferring risk for myocardial infarction. *Nature* [Internet]. 5 fev. 2015;518(7537):102-106. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25487149>
- ²⁰ Xu C, Bai R, Zhang D, Li Z, Zhu H, Lai M, et al. Effects of APOA5 -1131T>C (rs662799) on Fasting Plasma Lipids and Risk of Metabolic Syndrome: Evidence from a Case-Control Study in China and a Meta-Analysis. Crawford DC, editor. *PLoS One* [Internet]. 29 fev. 2013;8(2):e56216. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0056216>
- ²¹ Novotny D, Vavrkova H, Karasek D, Malina P. Genetic variants of apolipoprotein A5 T-1131C and apolipoprotein E common polymorphisms and their relationship to features of metabolic syndrome in adult dyslipidemic patients. *Clin Biochem* [Internet]. ago. 2014;47(12):1015-1021. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24709297>
- ²² Parra EJ, Mazurek A, Gignoux CR, Sockell A, Agostino M, Morris AP, et al. Admixture mapping in two Mexican samples identifies significant associations of locus ancestry with triglyceride levels in the BUD13/ZNF259/APOA5 region and fine mapping points to rs964184 as the main driver of the association signal. *PLoS One* [Internet]. 2017;12(2):e0172880. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28245265>
- ²³ Mirhafez SR, Avan A, Pasdar A, Khatamianfar S, Hosseinzadeh L, Ganjali S, et al. Zinc Finger 259 Gene Polymorphism rs964184 is Associated with Serum Triglyceride Levels and Metabolic Syndrome. *Int J Mol Cell Med* [Internet]. 2016;5(1):8-18. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27386434>

Submetido em: 25/1/2024

Aceito em: 17/2/2025

Publicado em: 30/7/2025

Contribuições dos autores	
Fernanda Gabriel Aires Saad:	Concepção e desenho do estudo, Revisão de literatura, Elaboração do manuscrito.
Luiza Moreno Cunha Campos:	Concepção e desenho do estudo, Elaboração do manuscrito.
Clayson Moura Gomes:	Revisão de literatura, Aquisição de dados, Análise e interpretação de dados, Revisão intelectual do manuscrito.
Frank Sousa Castro:	Aquisição de dados, Análise e interpretação de dados, Revisão intelectual do manuscrito.
Sérgio Henrique Nascente Costa:	Concepção e desenho do estudo, Revisão de literatura, Elaboração do manuscrito, Revisão intelectual do manuscrito.
Todos os autores aprovaram a versão final do texto.	
Conflito de interesse: Não há conflito de interesse.	
Financiamento: Não possui financiamento.	
Autor correspondente:	Clayson Moura Gomes Pontifícia Universidade Católica de Goiás – PUC Goiás Praça Universitária, 1440 – Setor Leste Universitário, Goiânia/GO, Brasil. CEP 74605-010 claysonmoura@yahoo.com.br
Editor: Dr. Matias Nunes Frizzo	
Editorachefe: Dra. Adriane Cristina Bernat Kolankiewicz	

Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença Creative Commons.

