RELAÇÃO ENTRE O POLIMORFISMO DA APOLIPOPROTEÍNA E E OS ASPECTOS DA OBESIDADE, PERFIL LIPÍDICO E ATIVIDADE FÍSICA

Luiz Henrique Leite Silva¹, Flávio Monteiro Ayres², Thaís Cidália Vieira³, Tânia Cristina Dias da Silva Hamu⁴

¹Discente no curso de Fisioterapia pela Universidade Estadual de Goiás (UEG), Goiânia-GO. (luislhls@hotmail.com).

²Doutor em Controle de Funções Biológicas e docente do curso de Mestrado Ciências Aplicadas a Produtos para Saúde pela Universidade Estadual de Goiás (UEG), Goiânia-GO.

³Biomédica, Pós Doutora em Genética, Doutora em Biologia Celular e Molecular e Mestre em Biologia pela Universidade Federal de Goiás (UFG). Especialista em Docência Universitária, Professora da Universidade Estadual de Goiás (UEG).

⁴Fisioterapeuta, Doutora em Ciências da Saúde pela Universidade de Brasília (UnB), docente do curso de Fisioterapia e coordenadora do Laboratório de Pesquisa em Musculoesquelética (LAPEME) da Universidade Estadual de Goiás (UEG), Campus ESEFFEGO, Goiânia-GO.

Recebido em: 04/10/2019 – Aprovado em: 30/11/2019 – Publicado em: 15/12/2019
DOI: 10.18677/EnciBio_2019B49

RESUMO

A Apolipoproteína-E (ApoE) é caracterizada como uma proteína que apresenta em sua estrutura 299 aminoácidos e possui ligação às lipoproteínas de alta densidade (HDLs), às lipoproteínas de muita baixa densidade (VLDLs) e também aos quilomícrons e a seus resíduos. Sua principal função é a constituição do transporte reverso de colesterol, e basicamente leva-o dos tecidos da periferia para o fígado, onde serão degradados. Essa proteína age na remoção dos resíduos dos quilomícrons e VLDs circulantes. Qualquer alteração ou mutação nessa apolipoproteína ou nesse mecanismo em si pode influenciar em diversos aspectos como a prevalência de dislipidemias, surgimento de complicações circulatórias e gerar diversas doenças cardiovasculares e neurológicas. A dislipidemia e a obesidade possuem os mesmos fatores de risco. O estilo de vida inativo da população com uma alimentação pobre em nutrientes e o alto consumo de açúcares e gordura favorece o surgimento dos distúrbios lipídicos e aumento da obesidade. A obesidade tem associação com as variações genéticas, incluindo aquelas encontradas no gene ApoE que também afeta o perfil lipídico, esse seria um dos motivos primordiais para sua inter-relação. A atividade física realizada adequadamente associada a dieta balanceada podem interferir nos índices lipídicos e isso está diretamente relacionado com as variações nos níveis da ApoE.

PALAVRAS-CHAVE: Apolipoproteínas E, Genótipo, Obesidade.

RELATIONSHIP BETWEEN APOLIPOPROTEIN E POLYMORPHISM AND ASPECTS OF OBESITY, LIPID PROFILE AND PHYSICAL ACTIVITY

ABSTRACT

Apolipoprotein E (ApoE) is characterized as a protein that has 299 amino acids in its structure and is bound to high density lipoproteins (HDLs), very low density

lipoproteins (VLDLs) and also to chylomicrons and their residues. Its main function is the constitution of reverse cholesterol transport, and it basically takes it from peripheral tissues to the liver, where they will be degraded. This protein acts to remove residues from circulating chylomicrons and VLDs. Any alteration or mutation in this apolipoprotein or in this mechanism itself can influence several aspects such as the prevalence of dyslipidemia, the appearance of circulatory complications and the generation of various cardiovascular and neurological diseases. Dyslipidemia and obesity have the same risk factors. The inactive lifestyle of the population, with a nutrient-poor diet and high consumption of sugars and fat favors the emergence of lipid disorders and increased obesity. Obesity is associated with genetic variations, including those found in the ApoE gene that also affects the lipid profile, this would be one of the primary reasons for its interrelation. Properly performed physical activity associated with a balanced diet can interfere with lipid indices and this is directly related to variations in ApoE levels.

KEYWORDS: Apolipoprotein E, Genotype, Obesity.

INTRODUÇÃO

A obesidade é considerada um problema de saúde pública, em escala mundial (MANCINI et al., 2015). Esta condição é definida como uma doença crônica caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal, causando problemas à saúde do acometido (WANNMACHER, 2016). O padrão de diagnóstico e classificação indicado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e também mais utilizado é o índice de massa corporal (IMC), sendo o peso dividido pela altura ao quadrado (peso/ altura²). Quando o valor do IMC é superior a 30 kg/m², o indivíduo já pode ser considerado obeso (ABESO, 2016; WANNMACHER, 2016).

Vale ressaltar que o IMC de forma isolada não é suficiente para indicar a gravidade do problema do excesso de peso. O IMC não retrata com clareza a avaliação da composição corporal, como a proporção de massa de gordura, massa muscular e óssea. Existem diversas outras ferramentas mais fidedignas para determinação da composição corporal em relação a classificação da obesidade, como a bioimpedância e densitometria por dupla emissão de raios-X (DEXA) (RECINE; RADAELLI, 2015; ABESO, 2016).

O número de pessoas, de todas as faixas etárias, que sofrem com a obesidade vem aumentando consideravelmente ano após ano (DIAS et al., 2017). Esta patologia tem prevalência maior em pessoas com baixa renda, adultos e acomete duas vezes mais mulheres que os homens na faixa dos 40 anos (MARIANO et al., 2013; MEDEIROS et al., 2018).

De acordo com as estatísticas mundiais relacionadas a saúde, a obesidade dobrou em números de casos, desde 1980. Mais de 1,9 bilhões de indivíduos, com idade igual ou superior a 18 anos estavam no sobrepeso, e 13% eram obesos, isso em 2014. Grande parte da população mundial vive em países onde outras doenças matam menos que o sobrepeso e a obesidade (WHO, 2014).

Milhões de pessoas possuem indicativos de acúmulo excessivo de gordura corporal, sendo que no Brasil existem cerca de 18 milhões que estão em algum grau de obesidade, e 70 milhões de indivíduos que estão no sobrepeso, basicamente o dobro em três décadas (RECINE; RADAELLI, 2015; DIAS et al., 2017).

No Brasil, é estimado que aproximadamente 52% de toda a população incluindo crianças e adultos apresentem algum grau de aumento de peso, considerando dentre esses 25% de casos com maior severidade (IBGE, 2015;

RECINE; RADAELLI, 2015). A obesidade tornou-se um objetivo de políticas públicas desde os últimos anos, e o Sistema Único de Saúde (SUS) é o principal responsável pelas diversas ações na tentativa de intervir nesse problema (SWINBURN et al., 2015; DIAS et al., 2017).

A etiologia da obesidade é complexa por envolver aspectos multifatoriais, resultantes da interação do ambiente, estilos de vida, fatores emocionais e também o genético (ABESO, 2016). A modernização do ambiente e o avanço da tecnologia vem crescendo em conjunto com o sedentarismo. A falta de atividade física e o aumento da ingestão de calorias com o estilo de vida adotado são determinantes para os elevados índices de obesidade registrados (RECINE; RADAELLI, 2015; ABESO, 2016; WANNMACHER, 2016).

Dentre os fatores citados relacionados a obesidade, destaca-se o genético. É importante estudá-lo pois refere-se as características do genótipo de cada indivíduo, ou seja, da classe de genes hereditários, e também do fenótipo, interação dos genes com o ambiente (MARQUES-LOPES et al., 2004). As manifestações da obesidade foram descritas em 24 doenças mendelianas e em nove tipos de doenças monogênicas que estão relacionadas com a obesidade precoce, contudo a obesidade comum tem herança poligênica (ABESO, 2016).

Alguns estudos confirmam que há associação positiva entre o IMC de pessoas adotadas com o IMC de seus pais biológicos e não com os pais adotivos, em qualquer classificação de massa corporal, indicando que a genética é fator determinante para descrever a susceptibilidade do indivíduo em ter algum grau de obesidade. Se o indivíduo possuir algum histórico familiar de obesidade grau III, os riscos de desenvolver a obesidade se tornam maiores (MARQUES-LOPES et al., 2004; ABESO, 2016).

As diferenças entre indivíduos e suas predisposições ao ganho de peso indicam que variações comuns da sequência do DNA genômico, conhecidos como polimorfismos genéticos que podem ser responsáveis pela diferença de suscetibilidade para obesidade. Dentre os polimorfismos, genes, proteínas e outros elementos que geneticamente podem ter ligação com a obesidade, destaca-se a *apolipoproteína E* (MANCINI et al., 2015). O objetivo desse estudo foi indicar a relação entre o polimorfismo da apolipoproteína E (ApoE) e aspectos da obesidade, perfil lipídico e a atividade física.

LEVANTAMENTO DE DADOS BIBLIOGRÁFICOS

Este artigo apresenta uma revisão bibliográfica sobre o polimorfismo da apolipoproteína-E e a relação com a obesidade e o perfil lipídico, enfatizando as características gerais, estrutura, função e classificação da apolipoproteína-E, aplicabilidade em diversas populações, interação com o perfil lipídico e a obesidade. Os bancos de dados *PubMed* e *Scielo* foram utilizados para pesquisa de artigos científicos de livre acesso, em língua inglesa e portuguesa. O período de publicação foi relacionado aos últimos cinco anos, com intuito de selecionar os mais atuais e relevantes artigo sobre o tema. DECS foi utilizado para encontrar os descritores "*Apolipoprotein E*" ou "*obesity*" ou "*genotype*" em ambos os idiomas. As publicações foram selecionadas pelo contexto como tratava o tema, sendo excluídos artigos que descreviam apenas outros tipos de apolipoproteínas que não a ApoE. Foram incluídos artigos que tratavam da relação ApoE com a obesidade, o perfil lipídico, a genética e a atividade física.

CARACTERÍSTICAS GERAIS, ESTRUTURA, FUNÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DA APOE

A Apolipoproteína-E (ApoE) é caracterizada como uma proteína que apresenta estrutura de 299 aminoácidos e possui ligação às lipoproteínas de alta densidade (HDLs), às lipoproteínas de muita baixa densidade (VLDLs) e também aos quilomícrons e a seus resíduos. Encontra-se livre no plasma, onde as maiores concentrações são encontradas em adultos de ambos os sexos (NASCIMENTO et al., 2012).

A maior parte da síntese da ApoE ocorre no fígado, sendo uma produção de 60% a 80%, seguidos pelo cérebro, onde são produzidos pelos astrócitos, embora outros elementos do Sistema Nervoso Central (SNC) também sintetizem proteínas. Alguns outros órgãos podem produzi-la, como é o caso do baço, rins e as glândulas supra-renais (NASCIMENTO et al., 2012). A ApoE no SNC liga-se a lipídios que foram gerados pela degeneração neuronal e trabalha na redistribuição para células que necessitam de lipídios para se proliferar, reparar as membranas ou remielinizar axônios novos (NASSIF et al., 2005; ZHAO et al., 2017; BRANDON et al., 2018).

A localização do gene ApoE ocorre no cromossomo 19, no braço longo, na posição 13,2, demonstra polimorfismo alélico em três frequências principais denominadas épsilon três (3), épsilon quatro (4) e épsilon dois (2). Dentre esses alelos podem-se formar seis genótipos, sendo três heterozigóticos (2/3, 2/4 e 3/4) e os outros três homozigóticos (2/2, 3/3 e 4/4) (HUEBBE; RIMBACH, 2017; ZHAO et al., 2017).

A principal função da ApoE é a constituição do transporte reverso de colesterol, que basicamente leva-o dos tecidos da periferia para o fígado, onde serão degradados. Portanto, essa proteína age na remoção dos resíduos dos quilomícrons e VLDs circulantes (NASSIF et al., 2005; HUEBBE; RIMBACH, 2017).

Além disso a ApoE desempenha papel importante e fundamental na depuração das lipoproteínas plasmáticas, orientando-as para a ligação a receptores específicos presentes na superfície celular, que incluem os receptores de LDL (lipoproteína de baixa densidade) e também os proteoglicanos de sulfato de heparano (CAMBRUZZI; PÊGAS, 2018). Pois a ApoE possui dois domínios estruturais: o N que contém a região ligante ao receptor e o C contendo a região ligante ao lipídio (HUEBBE; RIMBACH, 2017).

ASPECTOS POPULACIONAIS DA APOE

As diferentes populações possuem frequências alélicas do gene APOE diversas. Ao estabelecer comparação entre indivíduos de ancestralidade europeia (euro-descendentes), e de origem africanas (afrodescendentes) nota-se maior frequência do alelo 2 e 4 em afrodescendentes. O alelo 3 é o mais comum na população caucasiana, com 77% de frequência, seguido do alelo 4, com 15% e do 2 com apenas 8% (NASCIMENTO et al., 2012). Em algumas populações alelos específicos estão presentes, como exemplo do 4 em indianos da tribo *Koch* (NASCIMENTO et al., 2012). Quanto ao sexo, não há frequências alélicas diferentes entre homens e mulheres.

A ApoE2, ApoE3 e ApoE4, cada uma oriunda de seu respectivo alelo 2, 3 e 4 são identificadas como isoformas codificadas de apolipoproteína E e se diferenciam conforme a ocorrência de substituição dos aminoácidos (HUEBBE; RIMBACH, 2017). A isoforma ApoE2 possui o aminoácido arginina, que na isoforma ApoE3 é substituída pela cisteína no códon 158. A ApoE4 se difere da ApoE3 pela

troca da cisteína por arginina, só que no códon 112 (PRADO; CARDOSO, 2013; HUEBBE; RIMBACH, 2017). Essas substituições alteram a afinidade da apolipoproteína-E com os receptores do fígado, sendo a isoforma ApoE2 a que tem menor afinidade. Isso também influencia na lipemia entre os alelos, e na diversidade da distribuição alélica nos portadores de diferentes populações (NASCIMENTO et al., 2012; PRADO; CARDOSO, 2013).

Pesquisas que descrevem as características étnicas e histórico de ancestralidade familiar na caracterização de influências genéticas dos indivíduos de cada população são determinantes, pois os fenótipos (características externas no genótipo) sofrem influência da região e condições de vida dos indivíduos (JUSTINA et al., 2012).

APOE, PERFIL LIPÍDICO e OBESIDADE

Existe uma importante interação da ApoE com o perfil lipídico, pois estes estão relacionados diretamente com as lipoproteínas plasmáticas. As lipoproteínas apresentam interiormente lipídeos hidrofóbicos (triacilgliceróis e ésteres de colesterol) e exteriormente uma monocamada de lipídeos anfipáticos (fosfolipídios e colesterol) associados às apolipoproteínas de superfície, incluindo a ApoE (SOUZA; GARCIA, 1994; FALUDI et al., 2017). As lipoproteínas plasmáticas são classificadas de acordo com a densidade. A figura 1 expressa essa classificação: quilomícrons, VLDL, IDL, LDL e HDL.

FIGURA 1 – Estrutura dos diversos tipos de lipoproteínas presentes no plasma sanguíneo.

Fonte: Lacerda; Resende (2014)

A ApoE apresenta a função de controle dos quilomícrons, que é uma lipoproteína estruturada por triacilgliceróis que transportam os nutrientes alimentares, ou seja, as gorduras provenientes da alimentação (REBECK, 2017; CAMBRUZZI; PÊGAS, 2018).

No mecanismo de funcionamento ocorre a lipase do quilomícrons, degradando a maior parte do conteúdo de triglicérides e liberado na corrente sanguínea. Esses catabólicos são como se fossem resíduos, e são denominados “remanescentes dos quilomícrons”, e são captados pelo hepatócito, geralmente através do receptor LDL (MARANHÃO, 2002; HUEBBE; RIMBACH, 2017). A figura 2 demonstra o mecanismo de transporte de lipídios plasmáticos, onde os quilomícrons participam.

FIGURA 2 – Ciclos de transporte de lipídios no plasma.

Fonte: Atual. Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (2017) <http://www.scielo.br/pdf/abc/v109n2s1/0066-782X-abc-109-02-s1-0001.pdf>

A ApoE estando presente na superfície desses resíduos, torna-se a ponte de ligação a lipoproteína e os receptores. Uma partícula de lipoproteína VLDL é ilustrada na figura 3, para mostrar como os diferentes elementos compõem a estrutura geral. O núcleo da partícula é composto de triglicérides e ésteres de colesterol, e é cercado por uma camada superficial de colesterol livre, fosfolipídios e apolipoproteínas (MACLEOD, 2017).

FIGURA 3 – Estrutura da partícula de VLDL com apolipoproteínas de superfície.

Fonte: Macleod (2017).

Qualquer alteração ou mutação nessa apolipoproteína ou nesse mecanismo pode desencadear alterações como a prevalência das dislipidemias e acarretar complicações circulatórias e diversas doenças cardiovasculares (MARANHÃO, 2002). Há inteira relação entre o perfil lipídico e obesidade, considerando as possíveis alterações nos níveis séricos de HDL e LDL. Pessoas obesas estão mais propensas a ter dislipidemias, com redução do HDL e aumento da proporção de LDL, que podem levar a aterosclerose e a futuros problemas cardíacos. Isso comprova porque pessoas em graus de obesidade mais severos tem propensão aos problemas cardiocirculatórios (STANDLER et al., 2011; FREITAS et al., 2015; BARROSO et al., 2017).

A dislipidemia e a obesidade possuem os mesmos fatores de risco. O estilo de vida precário da população, com uma alimentação pobre em nutrientes e o alto consumo de açúcares e gordura favorecem o surgimento dos distúrbios lipídicos e o aumento do quantitativo de pessoas obesas (STANDLER et al., 2011; FALUDI et al., 2017).

A literatura aponta que o aumento de triglicerídeos (TG) possui associação direta com a obesidade. Quanto maior o grau de obesidade maior o número de TG e LDLs presentes. Indivíduos que apresentam obesidade classificada em grau II ou III apresentam menores níveis de HDL (bom colesterol) do que indivíduos com obesidade grau I (STANDLER et al., 2011).

Variáveis como IMC, idade e sexo podem afetar os níveis séricos de lipídios e lipoproteínas (WANG et al., 2019). Da mesma forma, a concentração de ApoE afeta

significativamente os níveis séricos de lipídios dependentemente do polimorfismo alélico, ou seja, dependente de genes da ApoE (HAN et al., 2016). A diminuição do metabolismo e algumas patologias associadas ao processo de envelhecimento podem desencadear dislipidemias secundárias (SOUZA et al., 2017).

Em um estudo realizado na China, mais precisamente com a população de *Shandong Han*, o polimorfismo da ApoE apresentou diferentes influências nos parâmetros lipídicos séricos com o aumento da idade e do IMC. Alterações nos níveis de ApoE sérico em jejum e outros parâmetros lipídicos foram detectados em todos os sujeitos. A frequência do alelo E3 da ApoE foi maior (83,1%), enquanto que os de E2 e E4 foram de 9,4% e 7,5%, respectivamente. Os portadores do alelo da ApoE2 apresentaram níveis significativamente aumentados de ApoE, e níveis mais baixos de colesterol total (CT) sérico, colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C (HAN et al., 2016).

Quanto ao sexo, a menopausa e a reposição hormonal atuam como influenciadores de distúrbios dos níveis lipídicos nas mulheres (SOUZA et al., 2016). O aumento de CT, TG, LDL-C é mais frequente em mulheres com obesidade tipo II e quanto maior o IMC maiores também os valores de CT, triglicerídeos (TG), VLDL e LDL-C e por conseguinte, menores os valores de HDL (SANTOS et al., 2014).

APOE E SUA INTERAÇÃO COM A OBESIDADE EM DIVERSAS POPULAÇÕES

A obesidade apresenta associação com variações genéticas, incluindo aquelas encontradas no gene ApoE que também afeta o perfil lipídico (FREITAS et al., 2015). Alharbi et al. (2017) buscaram a caracterização molecular do polimorfismo genético ApoE encontrados em pessoas obesas na população Saudita, e identificaram que a obesidade nessa população teve associação significativa com o alelo 4.

Na França, um estudo que comparou dois grupos de indivíduos obesos e não obesos identificou que na ocorrência dos alelos 3 e 4 da ApoE houve aumento de colesterol total e LDL nos obesos em maior frequência que nos eutróficos (MARQUES-VIDAL et al., 2003).

Outro estudo conduzido com a população europeia relacionou o IMC e a relação cintura quadril (RCQ) com a caracterização dos alelos do ApoE envolvidos. Encontraram que quanto maior o IMC, maiores níveis de TG e colesterol total nos alelos 2, 3 e 4. Em relação a RCQ, houveram maiores aumentos de TG no 2 e 3 (BOER et al., 1997).

Parlier et al. (1997) analisando adolescentes franceses obesos, indicaram que há maior prevalência de TG na presença dos alelos 2 do que nos alelos 3 e 4, e de LDL com maior prevalência em 4 do que em 2 e 3. Já outro estudo com jovens americanos, encontrou que quanto maiores o índice de gordura corporal relativa, o índice ponderal e a dobra cutânea subescapular, ocorre maior aumento de TG e LDL na presença do alelo 2; aumento de VLDL, TG e LDL no alelo 3, e aumento de LDL e diminuição de HDL no 4 (SRINIVASAN et al., 1994).

Em Portugal, foi encontrado que no grupo de obesos há maior frequência de TG elevados nos genótipos 3/4 do que nos genótipos 2/3 e 3/3. Na população norte americana foi descrito que nos afrodescendentes, euro-descendentes e mistos, se o IMC for alto, terá um aumento de TG e uma diminuição de HDL mais no alelo 2 do que 4. Nos euro-descendentes e mistos há um aumento de LDL nos 4 do que no 2 em detrimento do aumento do IMC (SRINIVASAN et al., 2001).

Com todos esses estudos descritos pode-se então concluir que a incidência da obesidade associada a ApoE depende de qual alelo ou genótipo ela está relacionada, correlacionando-se ainda, com local de origem e o estilo de vida de cada indivíduo (NASCIMENTO et al., 2012).

ATIVIDADE FÍSICA, LIPEMIA E APOE

Diversas pesquisas relacionam a atividade física com a lipemia, e com os níveis de ApoE e se essa relação exerce influência de alguma forma no índice de gordura corporal. A atividade física realizada adequadamente, juntamente com a dieta balanceada podem sim implicar nos índices lipídicos e isso está diretamente relacionado com as variações nos níveis da ApoE (JESUS et al., 2015; SANTOS et al., 2016).

Os exercícios físicos são realizados para diversas finalidades, incluindo a manutenção da saúde, e são essenciais para prevenir ou tratar as dislipidemias, regulando o metabolismo de lipídeos, auxiliando na diminuição do armazenamento da gordura abdominal. Exerce ainda controle das lipoproteínas, dificultando a formação de placas de ateromas na luz dos vasos, amenizando ou impedindo o risco de doenças cardiovasculares (FAGHERAZZI et al., 2008; SANTOS et al., 2016).

A prática regular da atividade física é indicada por todos os profissionais de saúde, sendo inclusive recomendada pela OMS (SILVA et al., 2016). A mesma influencia positivamente o mecanismo lipídico, aumentando os índices de HDL e diminuindo triglicérides (TG) e LDLs, evitando complicações cardiovasculares (SILVA et al., 2016; SANTOS et al., 2016).

A adoção de um estilo de vida nutricional adequado, assim como a atividade física modulam os índices de gordura circulatórios (SILVA et al., 2016). Jesus et al. (2015) destacam que as mudanças que ocorrem no hábito alimentar minimizam os índices de problemas circulatórios e a própria obesidade, e afirmam que a educação nutricional deve ser ensinada desde a infância melhorando os aspectos de saúde pública.

Mudanças no estilo de vida e hábitos mais saudáveis são consideradas as melhores formas de prevenção da obesidade, e diagnóstico mais precoce de dislipidemias e doenças cardiovasculares pode garantir a minimização de complicações futuras (CUNHA et al., 2018).

Gultom et al. (2015) em seus estudos, demonstraram que os alelos da ApoE podem influenciar positivamente no perfil lipídico isso após intervenções na dieta e nos exercícios. Os autores encontraram na amostra, o genótipo apo 3/ 3, sendo esse comum em todos os participantes. Os níveis médios de colesterol total, TG, e LDL, melhoraram nesses indivíduos com o alelo E3. Em relação ao alelo E4, houve melhora no colesterol total e LDL, mas não em relação ao TG. Não existiram influências significativas em nenhum dos níveis de colesterol em relação ao alelo E2.

Contudo, no estudo de Romero-Moraleda et al. (2018), foi registrado que após a intervenção de dieta e exercícios, ocorreram grandes mudanças em homens portadores do ApoE2. O grupo do alelo E2 apresentou maiores decréscimos nos valores de LDL, TG e colesterol total. Os pesquisadores concluíram que a adição do treinamento supervisionado à intervenção nutricional parece ser uma boa alternativa para o reforço do efeito do tratamento.

Nos estudos de Hanh et al. (2016) verificaram a associação do polimorfismo da ApoE com os distúrbios lipídicos plasmáticos, independentemente da obesidade,

em crianças vietnamitas. Comparando os portadores 3/ 3, os portadores 4 apresentaram uma concentração maior de colesterol total e LDL, tanto no grupo caso quanto no controle, em compensação os portadores de 2 que por sua vez apresentaram menores. Os autores concluíram que o genótipo ApoE estão significativamente associados ao nível plasmático de colesterol total e LDL em crianças vietnamitas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dentre as várias classes da apolipoproteína E, todas de alguma forma estão relacionadas com a composição do plasma lipídico e a caracterização do colesterol total, LDL, HDL, VLDL e TG. O perfil lipídico está diretamente ligado aos aspectos da obesidade, assim comparando IMC, RCQ entre outras variáveis que a caracterizam, pode-se dizer se há interrelação entre os alelos ou genótipos do polimorfismo ApoE em indivíduos obesos.

Devido as variações fenotípicas, população ou etnia, ocorrem apresentações diversas quando se trata dos alelos e genótipos da ApoE. Por exemplo, um brasileiro pode estar propenso a obesidade e a doenças cardiovasculares quando se tem alterações no alelo 2, mas um japonês não no mesmo alelo. Isso sugere que estudos da ApoE devem ser realizados com cada população e entre diversas etnias, para poder se comprovar a efetivação mundial.

A atividade física e as dietas nutricionais bem empregadas podem diminuir os riscos de doenças cardiovasculares e também da própria distribuição da massa lipídica, dependendo do alelo ou genótipo da ApoE dominante em relação a cada indivíduo. Mas para que isso de algum modo seja efetivo, deve-se ter em mente que a mudança de hábitos deve ser constante e não meramente passageira, para que variações fenotípicas possam garantir um controle das consequências dos genótipos alterados ou propensos a tais.

Como a ApoE está ligada apenas ao perfil lipídico relacionada a distribuição lipídica no plasma circulante, as alterações nela podem gerar consequências também nas áreas cerebrais. Muitos estudos demonstram a relação entre a ApoE e as células cerebrais e como isso pode influenciar de forma positiva ou negativa em doenças como Alzheimer e Parkinson.

Portanto, são muito importantes os estudos relacionados as interações da ApoE com diversas variáveis, que possam esclarecer de forma mais eficaz o mecanismo de funcionamento, seus benefícios e malefícios e como as mudanças do estilo de vida influenciam no seu modo de ação.

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Goiás – Chamada Pública 04/2017 (PPSUS 2017), e da Central de Bolsas da Universidade Estadual de Goiás (UEG) - Programa de Bolsa Permanência.

REFERÊNCIAS

ALHARBI, K. K.; SYED, R.; ALHARBI, F. K.; KHAN, I. A. Association of Apolipoprotein E Polymorphism with Impact on Overweight University Pupils. **Genetic Testing and Molecular Biomarkers**, 21(1), 53–57, 2017. Disponível em: <doi:10.1089/gtmb.2016.0190>.

ABESO (Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica Diretrizes brasileiras de obesidade) 2016 / **ABESO - Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica**. – 4.ed. - São Paulo, SP. Disponível em <<http://www.abeso.org.br/uploads/downloads/92/57fcc403e5da.pdf>>.

BARROSO, T. A.; MARINS, L. B.; ALVES, R. GONÇALVES, A. C. S.; BARROSO, S. G. *et al.* Associação Entre a Obesidade Central e a Incidência de Doenças e Fatores de Risco Cardiovascular. **International Journal of Cardiovascular Sciences**. 2017;30(5):416-424. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.5935/2359-4802.20170073>>.

BOER, J. M.; EHNHOLM, C.; MENZEL, H. J.; HAVEKES, L. M.; ROSSENEU, M.; O'REILLY, D. S. *et al.* Interactions between lifestyle-related factors and the ApoE polymorphism on plasma lipids and apolipoproteins. The EARS Study. European Atherosclerosis Research Study. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology** 1997; 17(9):1675-81. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9327762>>.

BRANDON, J. A.; FARMER, B. C.; WILLIAMS, H. C.; JOHNSON, L. A. APOE and Alzheimer's Disease: Neuroimaging of Metabolic and Cerebrovascular Dysfunction. **Frontiers in Aging Neuroscience**, 2018, 10. Disponível em: <[doi:10.3389/fnagi.2018.00180](https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00180)>.

CAMBRUZZI, E.; PEGAS, K. L. Pathogenesis, histopathologic findings and treatment modalities of lipoprotein glomerulopathy: A review. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**. São Paulo, 2018. Epub Nov 08, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2018-0148>>.

CUNHA, E. B. B.; FAGUNDES, R. P.; SCALABRIN, E. E.; HERAI, R. H. Avaliação do perfil lipídico de adolescentes. **International Journal of Cardiovascular Sciences**. 2018;31(4):367-373. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.5935/2359-4802.20180034>>.

DIAS, P. C.; HENRIQUES, P.; ANJOS, L. A.; BURLANDY, L. Obesidade e políticas públicas: concepções e estratégias adotadas pelo governo brasileiro. **Cadernos de Saúde Pública** 33 (7) 27 Jul 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/0102-311X00006016>>

FAGHERAZZI, S. DIAS, R. L.; BORTOLON, F. Impacto do exercício físico isolado e combinado com dieta sobre os níveis séricos de HDL, LDL, colesterol total e triglicerídeos. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 14, n. 4, p. 381-386, 2008. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S1517-86922008000400012>>.

FALUDI, A. A.; IZAR, M. C. O.; SARAIVA, J. F. K.; CHACRA, A. P. M.; BIANCO, H. T. *et al.* Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 109, n. 2, supl. 1, p. 1-76, Aug. 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.5935/abc.20170121>>.

FREITAS, R. G. A.; CAMPANA, E. M. G.; POZZAN, R.; BRANDÃO, A. A.; BRANDÃO, A. P. *et al.* Polimorfismos dos Genes APOE e RLDL e Tracking de Dislipidemia em Jovens. Estudo do Rio de Janeiro. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia** [online]. 2015, v.104, n.6, pp.468-474. Epub May 05, 2015. ISSN 0066-782X. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.5935/abc.20150036>>.

GULTOM, L. C.; SJARIF, D. R.; SUDOYO, H. A.; MANSYUR, M.; HADINEGORO, S. R. S. *et al.* The role of apolipoprotein E polymorphism in improving dyslipidemia in obese adolescents following physical exercise and National Cholesterol Education Program Step II intervention. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, 2015, 28(5-6). Disponível em: <<https://doi.org/10.1515/jpem-2014-0070>>.

HAN, S.; XU, Y.; GAO, M.; WANG, Y.; WANG, J. *et al.* Serum apolipoprotein E concentration and polymorphism influence serum lipid levels in Chinese Shandong Han population. **Medicine**, 2016, 95(50), e5639. Disponível em: <<https://doi.org/10.1097/md.0000000000005639>>.

HANH, N. T. H.; NHUNG, B. T.; DAO, D. T. A.; TUYET, L. T.; HOP, L. T. *et al.* Association of apolipoprotein E polymorphism with plasma lipid disorders, independent of obesity-related traits in Vietnamese children. **Lipids in Health and Disease**, 2016, 15(1). Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s12944-016-0349-6>>.

HUEBBE, P.; RIMBACH, G. Evolution of human apolipoprotein E (APOE) isoforms: Gene structure, protein function and interaction with dietary factors. **Ageing Research Reviews**, 2017, 37, 146–161. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.arr.2017.06.002>>.

IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística). Pesquisa Nacional de Saúde: Brasil e grandes regiões. Rio de Janeiro: **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística**; 2015. Disponível em: <<https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv94522.pdf>>.

JESUS, A. D. C. G.; COUTINHO, D. C.; GONÇALVES, K. A. G.; NETA, L. G. S. Perfil lipídico de crianças com sobrepeso e obesidade. XIV SEPA - Seminário Estudantil de Produção Acadêmica, **UNIFACS**, 2015. Disponível em: <<http://www.revistas.unifacs.br/index.php/sepa>>.

JUSTINA, L. A. D.; MEGLHIORATTI, F. A.; CALDEIRA, A. M. A. A (re) construção de conceitos biológicos na formação inicial de professores e proposição de um modelo explicativo para a relação genótipo e fenótipo. **Ensaio Pesquisa em Educação em Ciências**, Belo Horizonte, v. 14, n. 3, p. 65-84, Dec. 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/1983-21172012140305>>.

LACERDA, L. H. G.; RESENDE, R. R. O que é hipertensão? Controlando o Colesterol! **Nanocell News**: Edição Avulsa, V.1, N. 2, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.15729/nanocellnews.2014.09.10.001>>.

MACLEOD, D. Differential networks (and other statistical issues) or the analysis of metabolomic data. 2017. **London School Of Hygiene & Tropical Medicine**. Disponível e: <<https://doi.org/10.17037/PUBS.03817570>>.

MANCINI, M. C.; GELONEZE, B.; SALLES, J. E. N.; LIMA, J. G.; CARRA, M. K. Tratado de Obesidade. 2. Ed. – Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, 2015. ISBN 978-85-277-2769-3. Disponível em: <<http://www.amape.com.br/wp-content/uploads/2018/05/Tratado-de-Obesidade-2%C2%AA-edic%C2%A7a%C2%83o.pdf>>

MARANHÃO, R. C. Metabolismo dos quilomícrons e risco de desenvolvimento de doença arterial coronária. **Atheros**, 2002; 13 (3): 73-76. Disponível em: <<http://departamentos.cardiol.br/sbc-da/2015/publicacoes/atheros32002/03-Metabolismo%20dos%20quilm%C3%ADcrons.pdf>>.

MARIANO, M.L.L., MONTEIRO, C.S., PAULA, M.A.B. Cirurgia bariátrica: repercussões na vida laboral do obeso. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 34, n. 2, p. 38-45, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S1983-14472013000300005>>.

MARQUES-LOPES, I.; MARTI, A.; MORENO-ALIAGA, M. J.; MARTÍNEZ, A. Aspectos genéticos da obesidade. Campinas: **Revista de Nutrição**, v. 17, n. 3, p. 327-338, Sept. 2004. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S1415-52732004000300006>>.

MARQUES-VIDAL, P.; BONGARD, V.; RUIDAVETS, J. B.; FAUVEL, J.; HANAIRE-BROUTIN, H.; PERRET, B. *et al.* Obesity and alcohol modulate the effect of apolipoprotein E polymorphism on lipids and insulin. **Obesity research**, 2003; 11(10):1200-6. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1038/oby.2003.165>>.

MEDEIROS, C. R. O.; POSSAS, M. C.; VALADÃO-JÚNIOR, V. M. Obesidade e organizações: uma agenda de pesquisa. Porto Alegre: **Revista Eletrônica de Administração (REAd)**, vol. 24, Nº 1, janeiro- abril, p. 61-84, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/1413-2311.173.63838>>.

NASCIMENTO, T. B. R.; GLANER, M. F.; NÓBREGA, O. T. Influence of apolipoprotein-E gene on lipid profile, physical activity and body fat relationship. **Brazilian Journal of Kinanthropometry and Human Performance**, [S.l.], v. 14, n. 2, p. 221-231, feb. 2012. ISSN 1980-0037. Disponível em: <[doi:https://doi.org/10.5007/1980-0037.2012v14n2p221](https://doi.org/10.5007/1980-0037.2012v14n2p221)>.

NASSIF, M. C.; HOPPE, J.; SALBEGO, C. G. Colesterol, ApoE 4 e estatinas: implicações na doença de Alzheimer. **Infarma**, v.17, nº 5/6, 2005. Disponível em: <<http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/18/colesterol.pdf>>.

PRADO, D.; CARDOSO, I. L. Apolipoproteína E e Doença de Alzheimer. **Revista Neurociências**, 2013; 21(1):118-125. Disponível em: <<https://doi.org/10.4181/RNC.2013.21.775.8p>>.

PARLIER, G.; THOMAS, G.; BEREZIAT, G.; FONTAINE, J. L.; GIRARDET, J. P. Relation of apolipoprotein E polymorphism to lipid metabolism in obese children. **Pediatric Research**, 1997; 41(5):682-5. Disponível em: <<https://doi.org/10.1203/00006450-199705000-00013>>.

REBECK, G. W. The role of APOE on lipid homeostasis and inflammation in normal brains. **Journal of Lipid Research**, 2017 58(8), 1493–1499. Disponível em: <[doi:10.1194/jlr.r075408](https://doi.org/10.1194/jlr.r075408)>

RECINE, E.; RADAELLI, P. Obesidade e Desnutrição. 2015. Brasília: **NUT/FS/UnB – ATAN/DAB/SPS/MS**. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/obesidade_desnutricao.pdf>

ROMEIRO-MORALEDA, B.; CUPEIRO, R.; GONZÁLEZ-AMUÑO, D. AMIGO, T.; SZENDREI, B. *et al.* Impact of APOE2 allele on lipid profile change after a weight loss program. **Nutrición Hospitalaria**, 2018; 35:305-311. Disponível em: <[dx.doi.org/10.20960/nh.1278](https://doi.org/10.20960/nh.1278)>.

SANTOS, A. R.; ALMEIDA, N. V.; GOMES, C. M.; COSTA, S. H. N.; PENNA, K. G. B. D. Estudo comparativo entre os parâmetros do perfil lipídico e IMC em pacientes atendidos no laboratório clínico da PUC Goiás. **Estudos vida e saúde**, Goiânia, v. 41, n. 3, p. 515-523, jul./set. 2014. Disponível em: <<http://seer.pucgoias.edu.br/index.php/estudos/article/view/3596>>.

SANTOS, D.; CARVALHO, R. A.; KLOSIENSKI, T. B.; KOVELIS, D. Prescrição de exercício na dislipidemia – artigo de revisão. **Vitrine de Produção Acadêmica**, Curitiba, v.4, n.2, p.29-36, jul/dez. 2016. Disponível em: <<http://www.vitrineacademica.dombosco.sebsa.com.br/index.php/vitrine/article/download/198/199>>.

SILVA, R. C.; DINIZ, M. F.; ALVIM, S.; VIDIGAL, P. G.; FEDELI, L. M. *et al.* Atividade Física e Perfil Lipídico no Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil). São Paulo: **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. v.107, n. 1, p. 10-19, July 2016. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.5935/abc.20160091](https://doi.org/10.5935/abc.20160091)>.

SOUZA, D. R. S.; GARCIA, M. V. Lipoproteína (a): Variabilidade e Associação com Coronariopatias. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. V.62, N.3, 1994. Disponível em: <<http://www.arquivosonline.com.br/pesquisartigos/pdfs/1994/v62n3/62030010.pdf>>.

SOUZA, F. O.; LIMA-JÚNIOR, C. Q.; SIQUEIRA, I. C.; OLIVEIRA, N. C.; TAVARES, R. S. *et al.* Avaliação do perfil lipídico de pacientes acima de 60 anos de idade atendidos em um laboratório-escola. **Revista Brasileira de Análises Clínicas (RBAC)**, 2017; 49(1):70-5. Disponível em: <<https://doi.org/10.21877/2448-3877.201600452>>.

SRINIVASAN, S. R.; EHNHOLM, C.; ELKASABANY, A.; BERENSON, G. S. Apolipoprotein E polymorphism modulates the association between obesity and

dyslipidemias during young adulthood: The Bogalusa Heart Study. **Metabolism**, 2001; 50(6):696-702. Disponível em: < <https://doi.org/10.1053/meta.2001.23299>>.

SRINIVASAN, S. R.; EHNHOLM, C.; WATTIGNEY, W. A.; BERENSON, G. S. Relationship between obesity and serum lipoproteins in children with different apolipoprotein E phenotypes: the Bogalusa Heart Study. **Metabolism**, 1994; 43(4):470-5. Disponível em: < [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(94\)90079-5](https://doi.org/10.1016/0026-0495(94)90079-5)>.

STANDLER, T. A. C.; MORETTI, M.; MORETTI, M. P.; SAKAE, T. M.; ARAUJO, D. Associação dos níveis de dislipidemia entre obesidade tipo I, II e III. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, Vol. 40, no. 3, de 2011. Disponível em: <<http://www.acm.org.br/revista/pdf/artigos/874.pdf>>.

SWINBURN, B.; KRAAK, V.; RUTTER, H.; VANDEVIJVERE, S.; LOBSTEIN, T. *et al.* Strengthening of accountability systems to create healthy food environments and reduce global obesity. **The Lancet**, 2015. 385(9986), 2534–2545. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)61747-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61747-5)>.

WANG, M.; HOU, X.; HU, W.; CHEN, L.; CHEN, S. Serum lipid and lipoprotein levels of middle-aged and elderly Chinese men and women in Shandong Province. **Lipids in Health and Disease**, 2019, 18:58. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s12944-019-1000-0>>.

WANNMACHER, L. Obesidade como fator de risco para morbidade e mortalidade: evidências sobre o manejo com medidas não medicamentosas. Brasília: **OPAS/OMS – Representação Brasil**. Vol. 1, Nº 7 Maio de 2016. ISBN: 978-85-7967-108-1. Disponível em: <<https://www.paho.org/bra/>>

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Obesity and overweight**: 2014. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>>.

ZHAO, J.; DAVIS, M. D.; MARTENS, Y. A.; SHINOHARA, M.; GRAFF-RADFORD, N. R. *et al.* APOE 4/4 diminishes neurotrophic function of human iPSC-derived astrocytes. **Human Molecular Genetics**, 2017 26(14), 2690–2700. Disponível em: < <https://doi.org/10.1093/hmg/ddx155>>.