

Influência do gene da apolipoproteína-E sobre a relação perfil lipídico, atividade física e gordura corporal

Influence of apolipoprotein-E gene on lipid profile, physical activity and body fat relationship

Thales Boaventura Rachid Nascimento¹
Maria Fátima Glaner²
Otávio de Toledo Nóbrega³

Resumo – A atividade física e a gordura corporal modulam a lipemia, e esse efeito parece ser influenciado pelo polimorfismo do gene da apolipoproteína-E (APOE). Desse modo, a presente revisão tem como objetivo sintetizar os principais resultados de pesquisas que abarcaram a interação do gene APOE acerca do efeito da atividade física e gordura corporal sobre as concentrações de triglicerídeos, colesterol total e lipoproteína de baixa (LDL) e alta densidade (HDL). Os artigos foram buscados nas bases de dados *Scientific Electronic Library Online* – SciELO, *Web of Science* e *PubMed*. As palavras-chave utilizadas em combinação foram: genótipos APOE, polimorfismo da apolipoproteína-E, exercício físico, atividade física, exercício aeróbio, gordura corporal e obesidade. Foram incluídos artigos originais realizados com seres humanos, e excluídos aqueles que envolveram amostras com doenças, exceto obesidade e/ou distúrbios lipêmicos. Os resultados sugerem que os portadores do alelo $\epsilon 2$ são os que mais se beneficiam dos efeitos da atividade física sobre a lipemia. Ademais, a gordura corporal parece agir de forma mais pronunciada sobre a elevação dos triglicerídeos e das LDLs nos portadores do alelo $\epsilon 2$ e $\epsilon 4$, respectivamente. Entretanto, inferências seguras ainda não podem ser feitas acerca da alteração do polimorfismo da APOE, no efeito da atividade física e da gordura corporal sobre a lipemia, haja vista o reduzido número de trabalhos e suas divergências. Assim, se fazem necessárias novas pesquisas que analisem outras populações e um maior número de voluntários por alelo, bem como outras modalidades e intensidades de exercício físico.

Palavras-chave: Apolipoproteínas E; Exercício; Dislipidemias; Genótipos; Obesidade.

Abstract – *Physical activity and body fat modify lipemia, and this effect seems to be influenced by apolipoprotein-E (APOE) gene polymorphism. Thus, the purpose of this article was to review main results of studies that have analyzed the relation of APOE gene with physical activity and body fat on triglycerides, total cholesterol and low (LDL) and high density lipoprotein (HDL) concentrations. The Scientific Electronic Library Online – SciELO, Web of Science and PubMed database were used to locate the articles. The keywords used in combination were: apoe genotype, apolipoprotein-E polymorphism, physical exercise, physical activity, aerobic exercise, body fat and obesity. Originals scientific investigations performed with humans were included, and excluded those ones which involved samples with diseases, except obesity and/or lipemic disorders. It was observed a trend, that $\epsilon 2$ allele carriers are the ones with the greater improvements on lipemia from physical exercise. In addition, the body fat impact on the elevation of triglycerides and LDL are stronger in carriers of the $\epsilon 2$ and $\epsilon 4$ allele, respectively. Considering the small number of originals scientific investigations and their divergent results, reliable inferences can not be made about the APOE gene polymorphism influences on physical activity and body fat effect on lipemia. Thus, further studies with others populations and more volunteers for allele, as well as others exercise modalities and intensities, are necessary.*

Key words: Apolipoproteins E; Exercise; Dyslipidemias; Genotype; Obesity;

1 Universidade Católica de Brasília.
Programa de Pós-Graduação em
Educação Física. Brasília, DF, Brasil.

2 Universidade Estadual de Londrina.
Departamento de Educação
Física. Londrina, PR, Brasil.

3 Universidade de Brasília.
Departamento de Saúde Coletiva,
Faculdade de Ceilândia. Brasília,
DF, Brasil.

Recebido em 08/02/11
Revisado em 15/05/11
Aprovado em 26/07/11



Licença
Creative Commons

INTRODUÇÃO

As doenças do aparelho circulatório são a principal causa de morte (29,4%) no Brasil¹. Dentre os fatores de risco para o seu desenvolvimento têm-se os distúrbios de lipemia sérica (dislipidemias), os quais são caracterizados por elevados valores de triglicerídeos, colesterol total (CT)² e lipoproteínas de baixa densidade (LDL)³, bem como baixos valores de lipoproteína de alta densidade (HDL)².

Maiores valores de consumo de oxigênio estão associados a menores concentrações de CT, LDL, triglicerídeos e razão CT/HDL⁴, sendo que a prática de exercícios físicos promove uma redução dos triglicerídeos^{5,6} e aumento da HDL séricos^{7,8}. Até mesmo atividades físicas de baixa intensidade, porém em maior volume, estão associadas a uma lipemia de menor potencial aterogênico⁹. Apesar disso, a prática de atividade física regular constitui um comportamento minoritário, tanto em crianças (35,1%) e adolescentes (18,7%)¹⁰, quanto em adultos (45,4%)¹¹.

As concentrações de CT, triglicerídeos e LDL correlacionam-se positivamente com a gordura corporal, enquanto as de HDL, negativamente¹², sendo que indivíduos com sobrepeso e obesidade apresentam maiores concentrações de triglicerídeos, LDL e CT¹³. Ademais, o acúmulo excessivo de gordura corporal está associado à presença de dislipidemias¹⁴. Somado a isso, o excesso de adiposidade corporal acomete uma parcela significativa da população, haja vista que, em torno de 47,8% das crianças, 25,4% dos adolescentes e 63,8% dos adultos¹⁵ encontram-se em estado de sobrepeso/obesidade.

Tem sido relatado que os polimorfismos alélicos do gene da apolipoproteína-E (APOE) modulam os efeitos do exercício físico^{7,8,16} e da atividade física¹⁷⁻¹⁹ bem como da gordura corporal²⁰⁻²⁵ sobre a lipemia. Entretanto, até o presente momento, nenhum estudo de revisão que abordasse, prioritariamente, os achados referentes a essa interação foi encontrado. Desse modo, torna-se relevante reunir e analisar os principais achados acerca da influência do gene APOE sobre a relação atividade física/gordura corporal e lipemia, o que possibilitaria verificar a consistência das evidências científicas já existentes, bem como nortear pesquisas futuras.

Diante do exposto, a presente revisão tem como objetivo sintetizar os principais resultados de pesquisas que abarcaram a interação do gene APOE acerca do efeito da atividade física e gordura corporal sobre as concentrações de triglicerídeos, CT, LDL e HDL.

MÉTODOS

A busca dos artigos foi realizada nas bases de dados *Scientific Electronic Library Online* – SciELO, *Web of Science* e *PubMed*, sendo utilizadas as seguintes palavras-chave em combinação: genótipos APOE (*apoe genotype*), polimorfismo da apolipoproteína-e (*apolipoprotein-e polymorphism*), exercício físico (*physical exercise*), atividade física (*physical activity*), exercício aeróbio

(*aerobic exercise*), gordura corporal (*body fat*) e obesidade (*obesity*). Também foram utilizados os nomes dos autores citados em trabalhos que abarcaram a temática em questão. Priorizaram-se estudos publicados nos últimos 16 anos, sendo incluídos artigos originais, realizados com seres humanos, sendo esses escritos em língua portuguesa e/ou inglesa. Os artigos que fugiam à temática em questão, bem como aqueles que tinham como objetivo específico investigar o gene APOE em grupos com doenças, exceto para a obesidade e/ou distúrbios lipêmicos, foram excluídos. Artigos em que os resultados não foram apresentados de forma clara também foram excluídos. A última busca foi realizada em dezembro de 2010. Referências usadas para fazer alusão aos fatores de risco para o desenvolvimento das doenças cardíacas (lipemia, exercício físico / atividade física e gordura corporal), e sua incidência, bem como as generalidades do gene APOE, não foram localizadas por meio das palavras-chave mencionadas entre parênteses.

A aplicabilidade da genética em estudos ligados às áreas da saúde é incontestável, porém, muitas vezes, existe uma dificuldade em compreender totalmente os conceitos dessa área específica. Sendo assim, um sintetizado conhecimento básico em genética pode ser obtido em uma revisão sucinta²⁶.

GENERALIDADES DO GENE APOE

A apolipoproteína-E (apo E) é uma proteína de 299 aminoácidos que se encontra ligada às HDLs, às lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDLs), aos quilomícrons e seus remanescentes²⁷, bem como livre no plasma, onde as maiores concentrações são encontradas nos homens do que em mulheres²⁸. Sua síntese ocorre primariamente pelo fígado (60-80%), mas outros órgãos, como o cérebro, o baço, os rins e as glândulas supra-renais também a produzem²⁹.

A função primária da apo E constitui o transporte reverso do colesterol, que consiste em levá-lo dos tecidos periféricos para sua degradação no fígado. Para tanto, essa proteína age na remoção dos remanescentes dos quilomícrons e VLDLs circulantes³⁰.

O gene APOE localiza-se no braço longo do cromossomo 19, na posição 13.2 e apresenta polimorfismo alélico, sendo por ordem decrescente de frequência os três principais, denominados épsilon três ($\epsilon 3$), épsilon quatro ($\epsilon 4$) e épsilon dois ($\epsilon 2$)³¹. A partir desses três alelos seis genótipos podem ser formados, sendo três homocigóticos ($\epsilon 2/2$, $\epsilon 3/3$, $\epsilon 4/4$) e três heterocigóticos ($\epsilon 2/3$, $\epsilon 2/4$ e $\epsilon 3/4$)³², dos quais, o mais frequente é o $\epsilon 3/3$, seguido do $\epsilon 3/4$ e $\epsilon 2/3$ ^{17,18,33}.

A frequência alélica do gene APOE exibe diferenças entre populações. Quando comparado aos indivíduos de ancestralidade europeia (doravante denominados de euro-descendentes), as populações africanas (doravante denominados de afro-descendentes) apresentam uma maior frequência do alelo $\epsilon 2$ ^{24,33,34} e $\epsilon 4$ ^{7,24,33,34}. Em determinadas populações, alguns alelos não se fazem presentes, tal como o alelo $\epsilon 4$ em indianos da tribo *Koch*³⁴. A frequência alélica não difere entre os sexos^{28,35}.

Os alelos $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$ codificam a síntese das isoformas da apo E, denominadas E2, E3 e E4, respectivamente³⁴, as quais diferenciam entre si pela

substituição de determinados aminoácidos. A isoforma apo E2 difere da apo E3 pela substituição do aminoácido arginina pela cisteína no códon 158. Já a isoforma da apo E4 difere da apo E3 em razão da troca, da cisteína pela arginina, no códon 112³⁶.

Essa substituição de aminoácidos altera a afinidade da apo E pelos receptores hepáticos, sendo a isoforma apo E2 a de menor afinidade quando comparada às isoformas apo E3 e apo E4³⁷. Por consequência, há diferenças na lipemia entre os alelos do gene APOE, com os portadores do alelo $\epsilon 4$ e $\epsilon 2$ apresentando, respectivamente, maiores^{7,17,20,38} e menores^{5,7,17,33,38} concentrações de LDL. Sendo as dislipidemias mais frequentes entre os portadores do alelo $\epsilon 4$ em relação àqueles com o $\epsilon 2$ ³⁹.

GENE APOE, LIPEMIA E ATIVIDADE FÍSICA

Indivíduos submetidos a um programa de exercícios físicos apresentam redução nas concentrações dos triglicerídeos^{5,6} e aumento da HDL⁸. Até mesmo a prática de atividade física, seja de baixa⁹ ou alta intensidade¹⁷ está associada a um perfil lipêmico menos aterogênico. Entretanto, há evidências de que esse efeito do exercício físico⁶⁻⁸ e da atividade física^{17,19} pode ser dependente do polimorfismo alélico do gene APOE.

Após um programa de exercício físico aeróbio, foi encontrado nos homens portadores do alelo $\epsilon 2$ ($\epsilon 2/2+\epsilon 2/3$), em relação àqueles com $\epsilon 3$ ($\epsilon 3/3$) e $\epsilon 4$ ($\epsilon 3/4$), um maior aumento (duas a três vezes) das concentrações de HDL e sua subclasse dois (HDL₂)⁸. Essa melhor resposta do alelo $\epsilon 2$ também foi observada em mulheres brancas, em que as portadoras do genótipo $\epsilon 2/3$ e $\epsilon 3/3$, em comparação àquelas com o $\epsilon 4/4$, apresentaram um maior aumento das concentrações de HDL após treinamento aeróbio⁷. Um aumento superior na concentração da HDL₂, bem como no tamanho (aumento de 2,5 vezes) da HDL, foi observado nos homens afro-descendentes portadores do genótipo $\epsilon 2/3$, em relação aos euro-descendentes com o mesmo genótipo¹⁶.

Apesar desses achados, o consumo máximo de oxigênio (VO₂ máx) não se correlacionou de forma significativa com as concentrações de HDL nos portadores do alelo $\epsilon 2$ ($\epsilon 2/3+\epsilon 2/2$)¹⁹. Ademais, foi evidenciado que a atividade física intensa aumenta as concentrações de HDL, de forma mais pronunciada, nos homens e mulheres portadores do alelo $\epsilon 4$ ($\epsilon 3/4+\epsilon 4/4$)¹⁷, sendo as maiores concentrações observadas nos homens fisicamente ativos e portadores do alelo $\epsilon 4$ ($\epsilon 3/4+\epsilon 4/4$)¹⁸.

Além dessa divergência acerca do alelo com maior benefício sobre as concentrações de HDL, há pesquisadores que não encontraram diferenças, pois após treinamento aeróbio, as concentrações de HDL, HDL₂ e HDL₃ aumentaram de forma semelhante entre homens e mulheres portadores dos genótipos $\epsilon 3/3$, $\epsilon 2/3$ e $\epsilon 3/4$ ⁶. Essa ausência de diferença também foi observada para o tamanho da HDL, uma vez que as concentrações das partículas grande e pequena de HDL exibiram comportamentos distintos entre os portadores dos genótipos $\epsilon 3/3$, $\epsilon 2/3$ e $\epsilon 3/4$, mas não diferiram entre eles após o treinamento⁵. Além disso, há pesquisadores que não observaram interação entre atividade física e alelos da APOE sobre as concentrações de HDL³⁵.

Referente às concentrações de LDL, após treinamento aeróbio, uma maior redução foi observada nos euro-descendentes (ambos os sexos) portadores do alelo $\epsilon 2$ ($\epsilon 2/2+\epsilon 2/3$ e $\epsilon 2/4$) em comparação àqueles com os genótipos $\epsilon 3/3$, $\epsilon 3/4$ e $\epsilon 4/4$, sendo que nos homens afro-descendentes, a maior redução foi encontrada nos portadores no genótipo $\epsilon 2/4$ e $\epsilon 4/4$, em comparação aqueles com o $\epsilon 2/3$ ⁷. Por outro lado, apenas nas mulheres portadoras do alelo $\epsilon 3$ ($\epsilon 3/3$), as concentrações de LDL apresentaram correlação negativa com o VO_2 máx¹⁹. Uma resposta diferenciada também foi observada nas sub-populações da LDL, pois após 6 meses de treinamento aeróbio, os portadores do genótipo $\epsilon 3/3$ apresentaram, respectivamente, redução e aumento nas concentrações das partículas pequenas e médias da LDL, quando comparado aqueles com os genótipos $\epsilon 2/3$ e $\epsilon 3/4$ ⁵. Além dessas divergências, há pesquisadores que evidenciaram uma resposta semelhante, após o exercício, entre os portadores dos diferentes alelos^{6,8}. Outros não observaram interação entre atividade física e os alelos da APOE sobre as concentrações de LDL^{17,35}.

Em relação às concentrações de CT, após treinamento aeróbio, redução acentuada foi encontrada nos homens euro-descendentes, portadores do genótipo $\epsilon 2/4$, em relação aos portadores dos demais genótipos⁷. Entretanto, o VO_2 máx correlacionou-se negativamente com as concentrações de CT, somente nas mulheres portadoras do alelo $\epsilon 3$ ($\epsilon 3/3$)¹⁹. Outros estudos não evidenciaram diferenças, entre os alelos, nas concentrações de CT após o exercício físico^{6,8}.

Após treinamento aeróbio, maior redução foi observada nas concentrações de triglicerídeos em homens euro-descendentes, portadores do genótipo $\epsilon 2/3$ e $\epsilon 3/3$ ⁷. Convergente a esse achado, o VO_2 máx correlacionou-se negativamente com as concentrações de triglicerídeos em homens e mulheres portadores do alelo $\epsilon 2$ ($\epsilon 2/2+\epsilon 2/3$) e $\epsilon 3$ ($\epsilon 3/3$)¹⁹. Entretanto, após ajustamento para as reduções ponderais, o maior efeito benéfico do exercício físico sobre as concentrações de triglicerídeos nos portadores do alelo $\epsilon 2$ ($\epsilon 2/2+\epsilon 2/3$) e $\epsilon 3$ ($\epsilon 3/3$), em comparação àqueles com o alelo $\epsilon 4$ ($\epsilon 3/4$), desapareceu⁸. Concordante a isso, as reduções de triglicerídeos, após programa de exercício físico, foram semelhantes entre os genótipos $\epsilon 2/3$, $\epsilon 3/3$ e $\epsilon 3/4$ ⁶. Além desses resultados, há evidências de que a atividade física intensa reduz as concentrações de triglicerídeos, de forma mais pronunciada, nos homens portadores do alelo $\epsilon 4$ ($\epsilon 3/4+\epsilon 4/4$)¹⁷, sendo as mulheres euro-descendentes portadoras do genótipo $\epsilon 4/4$, as que exibem uma maior redução após um programa de exercícios aeróbios⁷. Uma síntese dos principais resultados referentes às diferenças entre os genótipos/alelos da APOE na relação exercício físico / atividade física e lipemia, são apresentados na última coluna dos Quadros 1 (estudos de intervenção) e 2 (estudos observacionais).

GENE APOE, LIPEMIA E GORDURA CORPORAL

A obesidade está associada ao surgimento de doenças crônicas não transmissíveis, uma vez que, uma maior prevalência de diabetes tipo II e hipertensão arterial são encontradas em indivíduos com índice de massa corporal (IMC) maior que 25kg/m^2 ⁴⁰. Além disso, o acúmulo excessivo de gordura

Quadro 1. Diferenças entre os genótipos/alelos da APOE na relação exercício físico e lipemia (estudos de intervenção).

País	Característica da amostra	Tamanho da amostra	Delineamento	Principais resultados
Estados Unidos ⁵	Sedentários	106 voluntários	Treinamento aeróbio progressivo 6 meses 60-85%FCM	- Maior ↑ LDL média no $\epsilon 3/3$ vs $\epsilon 2/3$ e $\epsilon 3/4$. - Maior ↓ LDL pequena no $\epsilon 3/3$ vs $\epsilon 2/3$ e $\epsilon 3/4$.
Estados Unidos ⁶	Sedentários	157 voluntários	Treinamento aeróbio progressivo 6 meses 60 a 85% VO ₂ máx	- Maior ↑ LDL/HDL $\epsilon 3/\epsilon 4$ vs $\epsilon 3/\epsilon 3$.
Estados Unidos ⁷	Sedentários	245 AD 479 ED	Treinamento aeróbio progressivo 5 meses 55 a 75% VO ₂ máx	♂ ED - Maior ↓ CT no $\epsilon 2/4$ vs demais genótipos. - Maior ↓ LDL no $\epsilon 2/2+\epsilon 2/3$ e $\epsilon 2/4$ vs demais genótipos. - Maior ↓ TG no $\epsilon 2/3$ e $\epsilon 3/3$ vs demais genótipos. ♀ ED - Maior ↓ LDL no $\epsilon 2/2+\epsilon 2/3$ e $\epsilon 2/4$ vs demais genótipos. - Maior ↑ HDL no $\epsilon 2/3$ e $\epsilon 3/3$ vs $\epsilon 4/4$. - Maior ↓ TG e VLDL no $\epsilon 4/4$ vs demais genótipos. ♂ AD - Maior ↓ LDL no $\epsilon 2/4$ e $\epsilon 4/4$ vs $\epsilon 2/3$.
Estados Unidos ⁸	♂ Sedentários	51 voluntários	Treinamento aeróbio 9 meses 70 a 80% VO ₂ máx. Estabilização da dieta	- Maior ↑ HDL no $\epsilon 2$ vs $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$. - Maior ↑ HDL ₂ no $\epsilon 2$ vs $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$.
Estados Unidos ¹⁶	Sedentários	22 AD 89 ED	Treinamento aeróbio progressivo 6 meses 50 a 70% VO ₂ máx Estabilização da dieta	- Maior ↑ no tamanho da HDL no $\epsilon 2/3$ AD vs $\epsilon 2/3$ ED. - Maior ↑ HDL ₂ no $\epsilon 2/3$ AD vs $\epsilon 2/3$ ED.

♂ = masculino; ♀ = feminino; ED = euro-descendentes; AD = afro-descendentes; vs = versus; FCM = frequência cardíaca máxima; ↑ = aumento; ↓ = redução; TG = triglicerídeos; CT = colesterol total; LDL = lipoproteínas de baixa densidade; HDL = lipoproteína de alta densidade; VLDL = lipoproteína de muito baixa densidade.

Quadro 2. Diferenças entre os genótipos/alelos da APOE na relação atividade física e lipemia (estudos observacionais).

País	Característica da amostra	Tamanho da amostra	Objetivo	Principais resultados
Suíça ¹⁷	Sedentários e fisicamente ativos	1708 voluntários	Lipemia dos alelos da APOE nos mais sedentários e mais ativos	Atividade física intensa no ♂: - Maior ↑ do HDL no $\epsilon 4$ vs $\epsilon 2$ e $\epsilon 3$. - Maior ↓ do TG no $\epsilon 4$ vs $\epsilon 3$. Atividade física intensa na ♀: - Maior ↑ do HDL $\epsilon 4$ vs $\epsilon 2$.
Espanha ¹⁸	Sedentários e fisicamente ativos	819 voluntários	Efeito da APOE e atividade física sobre a lipemia	- ♂ sedentário: maior HDL no $\epsilon 2$ vs $\epsilon 4$. - ♂ ativo: maior HDL no $\epsilon 4$ vs $\epsilon 2$.
Canadá ¹⁹	Sedentários	129 voluntários	APOE na relação VO ₂ máx e lipemia	♂ $\epsilon 2$ - ↑VO ₂ máx : ↓TG ♂ $\epsilon 3$ - ↑VO ₂ máx : ↑HDL, HDL ₂ , CT/HDL e ↓TG. ♀ $\epsilon 2$ - ↑VO ₂ máx : ↑CT/HDL e ↓TG e VLDL ♀ $\epsilon 3$ - ↑VO ₂ máx : ↓CT, LDL, VLDL e TG. - ↑VO ₂ máx : ↑HDL, HDL ₂ e CT/HDL. ♀ $\epsilon 4$ - ↑VO ₂ máx : ↑HDL.
Estados Unidos ³⁵	Sedentários e fisicamente ativos	1695 AD 1931 ED	Influência da aptidão física na associação da APOE com a lipemia	Não significativa

♂ = masculino; ♀ = feminino; ED = euro-descendentes; AD = afro-descendentes; VO₂ máx = consumo máximo de oxigênio; vs = versus; ↑ = aumento; ↓ = redução; TG = triglicerídeos; CT = colesterol total; LDL = lipoproteínas de baixa densidade; HDL = lipoproteína de alta densidade; VLDL = lipoproteína de muito baixa densidade.

corporal está associado à presença de dislipidemias¹⁴ e por consequência, ao desenvolvimento de doenças cardíacas^{2,3}.

As concentrações de CT, triglicérides e LDL correlacionam-se positivamente com a gordura corporal, enquanto as de HDL, negativamente¹², sendo que indivíduos com sobrepeso/obesidade apresentam maiores concentrações de triglicérides, LDL e CT¹³. Entretanto, esse efeito da gordura corporal sobre a lipemia parece ser influenciado pelo polimorfismo alélico do gene APOE²⁰⁻²⁴.

Em adultos de ambos os sexos, afro e euro-descendentes, a relação negativa existente entre o IMC e concentrações de HDL se mostrou mais acentuada entre portadores do alelo $\epsilon 2$ ($\epsilon 2/2+\epsilon 2/3$), em comparação àqueles de com alelo $\epsilon 4$ ($\epsilon 3/4+\epsilon 4/4$)²¹. Por outro lado, em crianças e adolescentes, os indicadores antropométricos de gordura corporal correlacionaram-se negativamente com as concentrações de HDL, somente nos portadores do alelo $\epsilon 3$ ($\epsilon 3/3$) e $\epsilon 4$ ($\epsilon 3/4+\epsilon 4/4$)²⁴. Apesar disso, em adultos obesos e não obesos a incidência de HDL baixo foi semelhante entre os alelos²¹.

Em adultos de ambos os sexos, afro e euro-descendentes, o aumento do IMC acarretou maior elevação da LDL nos portadores do alelo $\epsilon 4$ ($\epsilon 3/4+\epsilon 4/4$) do que naqueles com o $\epsilon 2$ ($\epsilon 2/2+\epsilon 2/3$)²¹. Em homens, o aumento da LDL foi maior nos portadores do alelo $\epsilon 4$ ($\epsilon 3/4+\epsilon 4/4$) e $\epsilon 2$ ($\epsilon 2/2+\epsilon 2/3$) com IMC >25 kg/m² do que naqueles com IMC ≤ 25 kg/m²²⁰. Além disso, em crianças obesas, a prevalência de valores elevados de LDL foi maior nas portadoras do alelo $\epsilon 4$ ($\epsilon 3/4+\epsilon 4/4$), do que as com os alelos $\epsilon 2$ ($\epsilon 2/4+\epsilon 2/3$) e $\epsilon 3$ ($\epsilon 3/3$) conjuntamente²³. Um comportamento semelhante foi observado em adultos obesos e não obesos, uma vez que a incidência e a prevalência de LDL elevada foram maiores nos portadores do alelo $\epsilon 4$ ($\epsilon 3/4+\epsilon 4/4$), seguida do $\epsilon 3$ ($\epsilon 3/3$) e $\epsilon 2$ ($\epsilon 2/2+\epsilon 2/3$)²¹. Apesar desses achados, em crianças e adolescentes, os indicadores antropométricos de gordura corporal (índice ponderal, percentual de gordura e dobra cutânea subescapular) correlacionaram-se positivamente com as concentrações de LDL em todos os alelos²⁴, sendo a prevalência de LDL elevada, semelhante entre as crianças obesas portadoras dos genótipos $\epsilon 3/4$, $\epsilon 3/3$ e $\epsilon 2/3$ ²⁵.

Os portadores do alelo $\epsilon 2$ parecem exibir, frente ao aumento da gordura corporal, uma vulnerabilidade para a elevação das concentrações de triglicérides. Em crianças e adolescentes portadores dos alelos $\epsilon 2$ ($\epsilon 2/2+\epsilon 2/3$) e $\epsilon 3$ ($\epsilon 3/3$), uma correlação positiva foi observada entre os indicadores antropométricos de gordura corporal (índice ponderal, percentual de gordura e dobra cutânea subescapular) e as concentrações de triglicérides²⁴. Em homens e mulheres jovens, euro-descendentes, o IMC correlacionou-se positivamente com as concentrações de triglicérides nos portadores do alelo $\epsilon 2$ ($\epsilon 2/2+\epsilon 2/3$), $\epsilon 3$ ($\epsilon 3/3$) e $\epsilon 4$ ($\epsilon 3/4+\epsilon 4/4$) e a relação cintura quadril somente naqueles com o alelo $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, sem diferenças entre os alelos²². Em adultos de ambos os sexos, afro e euro-descendentes, o aumento do IMC acarretou em uma maior elevação das concentrações de triglicérides nos portadores do alelo $\epsilon 2$ ($\epsilon 2/2+\epsilon 2/3$) em relação àqueles com o $\epsilon 4$ ($\epsilon 3/4+\epsilon 4/4$)²¹. Além disso, em adultos obesos, a incidência e a prevalência de hipertriglicéridemia isolada foram maiores nos portadores do alelo $\epsilon 2$ ($\epsilon 2/2+\epsilon 2/3$),

seguida do $\epsilon 3$ ($\epsilon 3/3$) e $\epsilon 4$ ($\epsilon 3/4+\epsilon 4/4$)²¹. Um comportamento semelhante foi evidenciado em crianças obesas, em que as portadoras do alelo $\epsilon 2$ ($\epsilon 2/4+\epsilon 2/3$) apresentaram uma maior prevalência de hipertrigliceridemia do que aquelas com o alelo $\epsilon 3$ ($\epsilon 3/3$) e $\epsilon 4$ ($\epsilon 3/4+\epsilon 4/4$) conjuntamente²³. Porém, em outro estudo²⁵ também realizado em crianças obesas, a prevalência de hipertrigliceridemia foi maior nos portadores do genótipo $\epsilon 3/4$ em comparação àquelas com $\epsilon 3/3$ e $\epsilon 2/3$.

Em relação ao CT, nos homens portadores do alelo $\epsilon 4$ ($\epsilon 3/4+\epsilon 4/4$) e $\epsilon 2$ ($\epsilon 2/2+\epsilon 2/3$), o aumento foi maior nos indivíduos com IMC >25 kg/m² do que naqueles com IMC ≤ 25 kg/m²²⁰. Em sujeitos de ambos os sexos, o IMC apresentou maior correlação nos portadores do alelo $\epsilon 2$ ($\epsilon 2/2+\epsilon 2/3$) do que naqueles com o genótipo $\epsilon 3/3$ ²². Porém, em crianças obesas, a prevalência de valores elevados de CT não diferiu entre os portadores dos genótipos $\epsilon 3/4$, $\epsilon 3/3$ e $\epsilon 2/3$ ²⁵. Uma síntese dos principais resultados referentes às diferenças entre os genótipos/alelos da APOE, na relação gordura corporal e lipemia, são apresentados na última coluna do Quadro 3.

Quadro 3. Diferenças entre os genótipos/alelos da APOE na relação gordura corporal e lipemia (Estudos observacionais).

País	Característica da amostra	Tamanho da amostra	Objetivo	Principais resultados
França ²⁰	♂ Obesos e Não obesos	266 voluntários	Relação da APOE, etilismo, tabagismo e IMC sobre a lipemia	- Maior \uparrow CT e LDL no $\epsilon 2$ e $\epsilon 4$ obesos vs $\epsilon 2$ e $\epsilon 4$ eutróficos.
Estados Unidos ²¹	Obesos e Não obesos	179 AD 539 ED	Modulação da APOE sobre o efeito da obesidade nas dislipidemias	<u>AD, ED e ED+AD:</u> - \uparrow IMC : maior \downarrow HDL no $\epsilon 2$ vs $\epsilon 4$. - \uparrow IMC : maior \uparrow TG no $\epsilon 2$ vs $\epsilon 4$. <u>ED e ED+AD:</u> - \uparrow IMC : maior \uparrow LDL no $\epsilon 4$ vs $\epsilon 2$. <u>Obesos:</u> - Maior prevalência e incidência de TG elevado no $\epsilon 2$ vs $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$. - Maior prevalência e incidência de LDL elevado no $\epsilon 4$ vs $\epsilon 2$ e $\epsilon 3$. <u>Não obesos:</u> - Maior prevalência e incidência LDL elevado no $\epsilon 4$ vs $\epsilon 2$ e $\epsilon 3$.
Europa ²²	Não obesos	1829 voluntários	Interação dos fatores modificáveis com a APOE sobre CT, TG, apolipoproteína B e E	- \uparrow IMC : \uparrow TG no $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$. - \uparrow IMC : \uparrow CT no $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$ (maior no $\epsilon 2$ vs $\epsilon 3$) - \uparrow RCQ : \uparrow TG no $\epsilon 2$ e $\epsilon 3$.
França ²³	2,2-14,4 anos Obesos	137 voluntários	Influência da APOE no risco de dislipidemia	- Maior prevalência de TG elevado no $\epsilon 2$ vs $\epsilon 3+\epsilon 4$. - Maior prevalência de LDL elevado no $\epsilon 4$ vs $\epsilon 2+\epsilon 3$.
Estados Unidos ²⁴	8-17 anos Não obesos	443 ED 422 AD	Influência da APOE na associação entre obesidade e lipemia	- \uparrow G%, DcS e IP : \uparrow TG e LDL no $\epsilon 2$ - \uparrow G%, DcS e IP : \uparrow VLDL, TG e LDL no $\epsilon 3$. - \uparrow G% e DcS : \downarrow HDL no $\epsilon 4$. - \uparrow G%, DcS e IP : \uparrow LDL no $\epsilon 4$.
Portugal ²⁵	9,4 \pm 2,8 anos Não obesos e Obesos	112 voluntários	Influência da APOE na relação obesidade e fatores de risco	<u>Obesos:</u> - Maior frequência de TG elevado no $\epsilon 3/4$ vs $\epsilon 2/3$ e $\epsilon 3/3$.

♂ = masculino; ♀ = feminino; **ED** = euro-descendentes; **AD** afro-descendentes; \uparrow = aumento; \downarrow redução; **vs** = versus; **G%** = gordura corporal relativa; **IP** = índice ponderal; **DcS** = dobra cutânea subescapular; **IMC** = índice de massa corporal; **RCQ** = relação cintura quadril; **TG** = triglicerídeos; **CT** = colesterol total; **LDL** = lipoproteínas de baixa densidade; **HDL** = lipoproteína de alta densidade; **VLDL** = lipoproteína de muito baixa densidade.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos analisados sugerem que os portadores do alelo $\epsilon 2$ são os que mais se beneficiam dos efeitos da atividade física sobre a lipemia. Além disso, a gordura corporal parece agir de forma mais pronunciada sobre a elevação dos triglicérides e das LDLs, nos portadores dos alelos $\epsilon 2$ e $\epsilon 4$, respectivamente. Porém, inferências seguras ainda não podem ser feitas acerca dessas interações, haja vista o reduzido número de trabalhos e suas divergências. Sendo assim, se fazem necessárias novas pesquisas que analisem outras populações e um maior número de voluntários por alelo, bem como outras modalidades e intensidades de exercício físico.

Agradecimento

Os autores agradecem a Capes pelo auxílio financeiro, bem como o fomento do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq, Processo 481859/2007-1.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Saúde Brasil 2008: 20 anos de Sistema de Saúde (SUS) no Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise de Situação em Saúde – Brasília: Ministério da Saúde; 2009.
2. Yarnell JW, Patterson CC, Sweetnam PM, Thomas HF, Bainton D, Elwood PC, et al. Do total and high density lipoprotein cholesterol and triglycerides act independently in the prediction of ischemic heart disease? Ten-year follow-up of Caerphilly and Speedwell Cohorts. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21(8):1340-5.
3. Sharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA, Heiss G, Sorlie PD, Catellier D, et al. Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Circulation* 2001;104(10):1108-13.
4. Dvorak RV, Tchernof A, Starling RD, Ades PA, DiPietro L, Poehlman ET. Respiratory fitness, free living physical activity, and cardiovascular disease risk in older individuals: a doubly labeled water study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(3):957-63.
5. Seip RL, Otvos J, Bilbie C, Tsongalis GJ, Miles M, Zoeller R, et al. The effect of apolipoprotein E genotype on serum lipoprotein particle response to exercise. *Atherosclerosis* 2006;188(1):126-33.
6. Thompson PD, Tsongalis GJ, Seip RL, Bilbie C, Miles M, Zoeller R, et al. Apolipoprotein E Genotype and changes in serum lipids and maximal oxygen uptake with exercise training. *Metabolism* 2004;53(2):193-202.
7. Leon AS, Togashi K, Rankinen T, Després JP, Rao DC, Skinner JS, et al. Association of apolipoprotein E polymorphism with blood lipids and maximal oxygen uptake in the sedentary state and after exercise training in the HERITAGE family study. *Metabolism* 2004;53(1):108-16.
8. Hagberg JM, Ferrell RE, Katzell LI, Dengel DR, Sorkin JD, Goldberg AP. Apolipoprotein E genotype and exercise training-induced increases in plasma high-density lipoprotein (HDL)-and HDL2-cholesterol levels in overweight men. *Metabolism* 1999;48(8):943-5.
9. Pescatello LS, Murphy D, Costanzo D. Low-intensity physical activity benefits blood lipids and lipoproteins in older adults living at home. *Age Ageing* 2000;29(5):433-9.
10. Silva DAS, Lima JO, Silva RJS, Prado RL. Nível de atividade física e comportamento sedentário em escolares. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum* 2009;11(3):299-306.

11. Martins TG, Assis MAA de, Nahas MVN, Gauche H, Moura EC. Inatividade física no lazer de adultos e fatores associados. *Rev Saúde Pública* 2009;43(5):814-24.
12. Hsu YH, Venners SA, Terwedow HA, Feng Y, Niu T, Li Z, et al. Relation of body composition, fat mass, and serum lipids to osteoporotic fractures and bone mineral density in Chinese men and women. *Am J Clin Nutr* 2006;83(1):146-54.
13. Glaner MF, Lima WA, Borysiuk Z. Body fat deposition and risk factors of cardiovascular diseases in men. *Hum Mov* 2010;11(1):45-50.
14. Ito H, Nakasuga K, Ohshima A, Sakai Y, Maruyama T, Kaji Y, et al. Excess accumulation of body fat is related to dyslipidemia in normal-weight subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28(2):242-7.
15. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de orçamento familiares 2008-2009 - Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2010.
16. Obisesan TO, Ferrell RE, Goldberg AP, Phares DA, Ellis TJ, Hagberg JM. APOE genotype affects black-white responses of high-density lipoprotein cholesterol subspecies to aerobic exercise training. *Metabolism* 2008;57(12):1669-76.
17. Bernstein MS, Costanza MC, James RW, Morris MA, Cambien F, Raoux S, et al. Physical activity may modulate effects of apo-E genotype on lipid profile. *Arterioscler Thromb Vasc Bio* 2002;22(1):133-40.
18. Corella D, Guillén M, Sáiz C, Portolés O, Sabater A, Cortina S, et al. Environmental factors modulate the effect of the APOE genetic polymorphism on plasma lipid concentrations: ecogenetic studies in a Mediterranean Spanish population. *Metabolism* 2001;50(8):936-44.
19. St-Amand J, Prud'homme D, Moorjani S, Nadeau A, Tremblay A, Bouchard C, et al. Apolipoprotein E polymorphism and the relationships of physical fitness to plasma lipoprotein-lipid levels in men and women. *Med Sci Sports Exerc* 1999;31(5):692-7.
20. Marques-Vidal P, Bongard V, Ruidavets JB, Fauvel J, Hanaire-BROUTIN H, Perret B, et al. Obesity and alcohol modulate the effect of apolipoprotein E polymorphism on lipids and insulin. *Obes Res* 2003;11(10):1200-6.
21. Srinivasan SR, Ehnholm C, Elkasabany A, Berenson GS. Apolipoprotein E polymorphism modulates the association between obesity and dyslipidemias during young adulthood: The Bogalusa Heart Study. *Metabolism* 2001;50(6):696-702.
22. Boer JM, Ehnholm C, Menzel HJ, Havekes LM, Rosseneu M, O'Reilly DS, et al. Interactions between lifestyle-related factors and the ApoE polymorphism on plasma lipids and apolipoproteins. The EARS Study. *European Atherosclerosis Research Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17(9):1675-81.
23. Parlier G, Thomas G, Bereziat G, Fontaine JL, Girardet JP. Relation of apolipoprotein E polymorphism to lipid metabolism in obese children. *Pediatr Res* 1997;41(5):682-5.
24. Srinivasan SR, Ehnholm C, Wattigney WA, Berenson GS. Relationship between obesity and serum lipoproteins in children with different apolipoprotein E phenotypes: the Bogalusa Heart Study. *Metabolism* 1994;43(4):470-5.
25. Guerra A, Rego C, Castro EM, Seixas S, Rocha J. Influence of apolipoprotein E polymorphism on cardiovascular risk factors in obese children. *Ann Nutr Metab* 2003;47(2):49-54.
26. Lima WA, Glaner MF, Taylor AP. Fenótipo da gordura, fatores associados e o polimorfismo rs9939609 do gene FTO. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum* 2010;12(2):164-72.
27. Shore B, Shore V. Heterogeneity of human plasma very low density lipoproteins. Separation of species differing in protein components. *Biochemistry* 1973;12(3):502-7.
28. Larson IA, Ordovas JM, DeLuca C, Barnard JR, Feussner G, Schaefer EJ. Association of apolipoprotein (Apo)E genotype with plasma apo E levels. *Atherosclerosis* 2000;148(2):327-35.
29. Newman TC, Dawson PA, Rudel LL, Williams DL. Quantitation of apolipoprotein E mRNA in the liver and peripheral tissues of nonhuman primates. *J Biol Chem* 1985;260(4):2452-7.

30. Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM. *Princípios de bioquímica*. 2 ed. São Paulo: Sarvier; 1995.
31. Das HK, McPherson J, Bruns GA, Karathanasis SK, Breslow JL. Isolation, characterization, and mapping to chromosome 19 of the human apolipoprotein E gene. *J Biol Chem* 1985;260(10):6240-7.
32. Zannis VI, Just PW, Breslow JL. Human apolipoprotein E isoprotein subclasses are genetically determined. *Am J Hum Genet* 1981;33(1):11-24.
33. Alvim RO, Freitas SR, Ferreira NE, Santos PC, Cunha RS, Mill JG, et al. APOE polymorphism is associated with lipid profile, but not with arterial stiffness in the general population. *Lipids Health Dis* 2010;9(128):1-7.
34. Singh PP, Singh M, Mastana SS. APOE distribution in world populations with new data from India and the UK. *Ann Hum Biol* 2006;33(3):279-308.
35. Schmitz KH, Schreiner PJ, Jacobs DR, Leon AS, Liu K, Howard B, et al. Independent and interactive effects of apolipoprotein E phenotype and cardiorespiratory fitness on plasma lipids. *Ann Epidemiol* 2001;11(2):94-103.
36. Rall SC Jr, Weisgraber KH, Mahley RW. Human apolipoprotein E. The complete amino acid sequence. *J Biol Chem* 1982;257(8):4171-8.
37. Weisgraber KH, Innerarity TL, Mahley RW. Abnormal lipoprotein receptor-binding activity of the human E apoprotein due to cysteine-arginine interchange at a single site. *J Biol Chem* 1982;257(5):2518-21.
38. Paula RS, Souza VC, Benedet AL, Souza ER, Toledo JO, Moraes CF, et al. Dietary fat and apolipoprotein genotypes modulate plasma lipoprotein levels in Brazilian elderly women. *Mol Cell Biochem* 2010;337(1-2):307-15.
39. Mendes-Lana A, Pena GG, Freitas SN, Lima AA, Nicolato RL, Nascimento-Neto RM, et al. Apolipoprotein E polymorphism in Brazilian dyslipidemic individuals: Ouro Preto study. *Braz J Med Biol Res* 2007;40(1):49-56.
40. Burke GL, Bertoni AG, Shea S, Tracy R, Watson KE, Blumenthal RS, et al. The impact of obesity on cardiovascular disease risk factors and subclinical vascular disease. *Arch Intern Med* 2008;168(9):928-35.

Endereço para correspondência

Maria Fátima Glaner
Departamento de Educação Física,
Universidade Estadual de Londrina.
Rod. Celso Garcia Cid, km 380,
Campus Universitário.
CEP 86051-990, Londrina, PR, Brasil.
E-mail: mfglaner@gmail.com