

Influência do polimorfismo de nucleotídeo único do gene *apoa1* (rs670) no tamanho e na ação antioxidante da HDL

Influence of the single-nucleotide polymorphism of the *apoa1* gene (rs670) on the size and antioxidant action of HDL

Mac Dionys Rodrigues da Costa¹ , Richard Rarison Cavalcante Meneses⁴ , Ederson Laurindo Holanda de Sousa⁴ , Cauan Farias Ananias² , Mateus Oliveira Fernandes² , Antônio Gabriella de Souza Freitas² , Bruna Ribeiro Duque¹ , Izabell Maria Martins Teixeira¹ , Natasha Maria Lima Pinheiro¹ , Mateus Edson da Silva¹ , Glautemberg de Almeida Viana⁴ , Alice Maria Costa Martins⁴ , Nágila Raquel Teixeira Damasceno³ , Tiago Lima Sampaio⁴ , Maria Goretti Rodrigues Queiroz⁴ 

1 Discente de pós-graduação do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Ceará, Brasil. 2 Discente de graduação em Farmácia no Departamento de Análise Clínica e Toxicológica da Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Ceará, Brasil. 3 Departamento de Nutrição, Escola de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil. 4 Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas – Universidade Federal do Ceará – Fortaleza, Ceará, Brasil.

Resumo

Objetivo: avaliar o envolvimento do polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) rs670 no tamanho das partículas e na ação antioxidante do HDL. **Métodos:** foram coletados dados socioeconômicos, sociodemográficos e clínicos. Além disso, foram determinados dados antropométricos, perfis glicêmicos e lipídicos, níveis de apolipoproteína A-I e B, níveis de ácidos graxos não esterificados, índice ômega-3, genotipagem do SNP rs670 e subfrações de partículas de HDL e função antioxidante. **Resultados:** 78 indivíduos, com prevalência de mulheres (46, 59%), idade média de 40 (± 14) anos, presença de fatores de risco cardiovascular ($n = 72$; 92,3%), entre outros. De acordo com o SNP rs670, não foi observada diferença entre os parâmetros sociodemográficos, glicolipídicos, antropométricos e capacidade antioxidante da HDL. No entanto, o genótipo CC mostrou correlações entre o colesterol HDL e a glicemia ($\rho = -0,304$), triglicerídeos ($\rho = -0,324$), índice de massa corporal ($\rho = -0,439$) e circunferência da cintura ($\rho = -0,516$). Os genótipos CT e TT mostraram correlações entre a relação HDL 1-2/9-10 e a glicemia ($\rho = -0,576$) e a relação Apo B/Apo A-I ($\rho = -0,629$). Além disso, a presença do alelo T pode ser prevista pela relação HDL 1-2/9-10. **Conclusões:** conclui-se que o alelo T polimórfico estava associado a relações HDL mais elevadas em relação às mais baixas, possivelmente afetando sua funcionalidade.

Palavras-chave: polimorfismo de nucleotídeo único; lipoproteínas HDL; antioxidantes; apolipoproteína A-I.

Abstract

Objective: to evaluate the involvement of single nucleotide polymorphism (SNP) rs670 in particle size and antioxidant action of HDL. **Methods:** socioeconomic, sociodemographic, and clinical data were collected. In addition, anthropometric data, glycemic and lipid profiles, apolipoprotein A-I and B levels, non-esterified fatty acid levels, omega-3 index, SNP rs670 genotyping, HDL particle subfractions, and antioxidant function were determined. **Results:** 78 individuals, with a prevalence of women (46.59%), mean age of 40 (± 14) years, presence of cardiovascular risk factors ($n = 72$; 92.3%), among others. According to SNP rs670, no difference was observed between sociodemographic, glycolipid, anthropometric parameters, and HDL antioxidant capacity. However, the CC genotype showed correlations between HDL cholesterol and blood glucose ($\rho = -0.304$), triglycerides ($\rho = -0.324$), body mass index ($\rho = -0.439$), and waist circumference ($\rho = -0.516$). The CT and TT genotypes showed correlations between the HDL 1-2/9-10 ratio and blood glucose ($\rho = -0.576$) and the Apo B/Apo A-I ratio ($\rho = -0.629$). In addition, the presence of the T allele can be predicted by the HDL 1-2/9-10 ratio. **Conclusions:** it is concluded that the polymorphic T allele was associated with higher HDL ratios compared to lower ones, possibly affecting its functionality.

Keywords: single nucleotide polymorphism; HDL lipoproteins; antioxidants; apolipoprotein A-I.

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte em todo o mundo entre as doenças crônicas não transmissíveis. A síndrome metabólica, um conjunto de fatores de risco cardiovasculares, está fortemente associada a um aumento significativo da mortalidade por doenças cardiovasculares¹. O desenvolvimento dessas condições é influenciado por vários fatores de risco, classificados como modificáveis (incluindo hipertensão, obesidade, dislipidemia e diabetes) e não modificáveis (como genética, idade e gênero). A síndrome metabólica, por exemplo, é caracterizada pela coexistência de

obesidade central, hipertensão sistêmica, resistência à insulina e/ou dislipidemia aterogênica, que se manifesta pela diminuição dos níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL) e aumento dos níveis de lipoproteínas contendo apolipoproteína B (Apo B).¹ A obesidade, em particular, aumenta o risco de doença cardíaca coronária, em parte devido à sua forte associação com dislipidemia aterogênica, e o comprometimento funcional do HDL pode contribuir para o aumento da mortalidade cardiovascular².

Correspondente: Tiago Lima Sampaio; Rua Pastor Samuel Munguba, 1210 – Rodolfo Teófilo, Fortaleza, Ceará, Brasil, CEP: 60430-372. E-mail: tiagosampaio@ufc.br

Conflito de interesse: Os autores declaram não haver conflito de interesse

Recebido em: 25 Fev 2026; Revisado em: 13 Mai 2026; Aceito em: 15 Mai 2026

2 SNP rs670 associado com tamanho e capacidade antioxidante da HDL

Fatores não modificáveis exercem uma influência notável no metabolismo das lipoproteínas, afetando diretamente a funcionalidade do HDL. O envelhecimento, por exemplo, tem sido associado às alterações significativas na composição do lipidoma do HDL, incluindo um aumento no conteúdo de triglicerídeos, lisofosfatidilcolina e colesterol livre, e uma redução no colesterol esterificado, fosfolipídios e esfingomielina, o que pode agravar o risco cardiovascular. Além disso, as alterações na composição lipídica do HDL entre os dois sexos são mais pronunciadas em certas faixas etárias³.

A importância do HDL reside não apenas em seu conteúdo de colesterol, mas também acima de tudo, em seu status funcional, que está intrinsecamente ligado às suas características estruturais e composicionais³. A função mais clássica do HDL é a mediação do transporte reverso do colesterol (RCT), um processo essencial que envolve a remoção, o transporte e a excreção do colesterol das células para o fígado⁴. No entanto, a obesidade e a síndrome metabólica estão associadas a alterações no metabolismo lipídico e na composição do HDL, resultando em mudanças estruturais e uma mudança para subclasses de HDL maiores e, muitas vezes, menos funcionais. No entanto, alguns estudos apresentam subclasses de HDL menores como menos funcionais¹.

Essas alterações podem ser influenciadas por fatores genéticos, como variantes no gene da apolipoproteína A-I (APOA1). Entre essas variantes, está o polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) rs670, localizado na região promotora do gene APOA1, que tem sido associado a alterações no perfil lipídico em indivíduos obesos. Especificamente, os portadores do alelo T do polimorfismo rs670 apresentaram melhorias no colesterol HDL e LDL, bem como na resistência à insulina, após intervenções dietéticas⁵. A atividade da lecitina-colesterol aciltransferase (LCAT), uma enzima crucial na remodelação do HDL, é frequentemente reduzida na síndrome metabólica, contribuindo para o comprometimento do metabolismo do HDL. Níveis mais baixos de apolipoproteína A-I (Apo A-I) (o principal ativador da LCAT) e níveis elevados de Apo C-III (um inibidor da LCAT) na síndrome metabólica exacerbam essa redução na atividade da LCAT¹.

Assim, dada a complexidade do metabolismo do HDL e a influência de fatores genéticos e metabólicos, o objetivo deste estudo foi avaliar o envolvimento do SNP rs670 no tamanho das partículas e na ação antioxidante do HDL.

MATERIAIS E MÉTODOS

Desenho do estudo

Este é um estudo observacional, analítico e transversal, que analisou 78 indivíduos voluntários atendidos no Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas (LACT), vinculado à Universidade Federal do Ceará (UFC). A coleta de dados ocorreu entre janeiro e julho de 2016.

Participantes do estudo

Os participantes foram divididos em dois grupos de acordo com a presença ou ausência do alelo T do SNP rs670. Apenas indivíduos com idades entre 20 e 75 anos, de ambos os sexos, foram considerados elegíveis. Aqueles que usavam estatinas ou fibratos foram excluídos, assim como indivíduos desnutridos, mulheres grávidas ou bebês, alcoólatras e usuários de drogas ilícitas.

O perfil socioeconômico foi obtido por meio de um formulário estruturado, incluindo gênero e raça (variáveis qualitativas nominais), renda familiar e número de residentes no domicílio (variáveis qualitativas ordinais) e idade (variável quantitativa discreta).

Parâmetros laboratoriais

Foram coletados dados antropométricos, incluindo massa corporal (kg), altura (m) e circunferência da cintura (cm), que foram usados para calcular o índice de massa corporal, classificado de acordo com os critérios da Organização Mundial da Saúde (1995)⁶, e estimar a porcentagem de massa gorda corporal, obtida com o equipamento de bioimpedância Biodynamics 450™ (Biotechmed™).

Amostras de sangue total (EDTA), em jejum de 12 horas, foram coletadas para analisar o tamanho das lipoproteínas HDL e a fração celular (índice ômega-3 e extração de DNA genômico). Além disso, tubos sem anticoagulante foram usados para obter soro, que foi usado para analisar a função antioxidante do HDL, o perfil glicolipídico, os ácidos graxos não esterificados (NEFA) e as apolipoproteínas A-I e B. O colesterol total (CT), o colesterol associado ao HDL (HDL-c) e os triglicerídeos foram determinados pelo método enzimático-colorimétrico (Bioclin®); Apo A-I e B por ensaio imunoturbidimétrico (Randox™); e molécula de adesão vascular 1 (VCAM-1) por ensaio imunoenzimático (ELISA) (R&D Systems™). Além disso, o colesterol associado ao LDL (LDL-c) foi calculado, usando a fórmula de Friedewald e o c-não-HDL por subtração⁷.

O perfil de ácidos graxos na membrana eritrocitária (índice ômega-3) foi determinado de acordo com o método descrito por Harris e Von Schacky (2004)⁸. Após a filtração (0,22 µm), os extratos foram analisados por cromatografia gasosa (Shimadzu CG-2010) equipada com um detector de ionização de chama (FID), e os resultados foram expressos como uma porcentagem do total de ácidos graxos.

As subfrações de HDL foram analisadas, utilizando o Sistema Lipoprint (Quantrimetrix™), que emprega eletroforese em gel de poliacrilamida linear não desnaturante para separar e quantificar as frações e subfrações de lipoproteínas, enquanto a função antioxidante do HDL foi avaliada, utilizando o ensaio Lag Time, conforme descrito por Ziouzenkova et al. (1998)⁹, usando HDL isolado por ultracentrifugação em gradiente de densidade.

Avaliação do polimorfismo rs670

O polimorfismo rs670 do gene APOA1 foi genotipado por reação em cadeia da polimerase quantitativa (qPCR), utilizando sondas de hidrólise TaqMan (Applied Biosystems) no termociclador CFX 96 (BioRad™). Para isso, o DNA genômico foi extraído de leucócitos, empregando o PureLink™ Genomic DNA Mini Kit (Invitrogen), com pureza avaliada por Nanodrop (relação 260/280 nm entre 1,8 e 2,0). A reação utilizou sondas específicas marcadas com fluoróforos VIC (verde) para identificar o alelo selvagem C e FAM (azul) para o alelo polimórfico T. O protocolo de ciclagem de temperatura para amplificação procedeu da seguinte forma: 50 °C por 2 minutos, 95 °C por 10 minutos e 40 ciclos de 95 °C por 15 segundos e 60 °C por 1 minuto. A fluorescência emitida permitiu-lhe a identificação dos genótipos CC, CT e TT.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada utilizando o software SPSS 23.0, com os dados categóricos descritos como frequências absolutas (N) e relativas (%) e comparados, empregando o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher. Além disso, a normalidade dos dados contínuos foi avaliada, utilizando o teste de Shapiro-Wilk, apresentados como média ± desvio padrão ou mediana com intervalo interquartil, dependendo da distribuição. Os testes t de Student ou U de Mann-Whitney foram utilizados para comparar grupos com ou sem o alelo polimórfico T do SNP rs670. A associação entre variáveis contínuas foi avaliada, utilizando correlações de Pearson ou Spearman. Modelos de regressão logística multivariada, com seleção stepwise backward, foram utilizados para identificar associações independentes com a presença do alelo T, calculando odds ratios com intervalo de confiança de 95. A análise genética do polimorfismo foi realizada, empregando o software HW_TEST_v1.110. O equilíbrio de Hardy-Weinberg (HW) foi verificado, utilizando o teste qui-quadrado de Pearson para verificar se as distribuições genótípicas seguiam a distribuição esperada

para uma população que não está passando por processos evolutivos, tais como eventos migratórios e seleção natural. O critério para significância estatística foi $p < 0,05$.

Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFC sob o Certificado de Apresentação para Apreciação Ética número 44550015.0.0000.5054.

RESULTADOS

A amostra era composta predominantemente por mulheres (n = 46; 59%), com idade média de 40 ± 14 anos. Houve prevalência de etnia parda (n = 41; 52,6%) e indivíduos solteiros (n = 40; 51,3%) com ensino médio completo (n = 61; 78,2%) e renda mensal entre 1 e 5 salários mínimos (n = 58; 74,4). A maioria dos participantes apresentava fatores de risco cardiovascular (n = 72; 92,3%), incluindo diagnóstico prévio de doença cardiovascular estabelecida (n = 38; 48,7%) e uso regular de medicação (n = 30; 38,5%).

Para investigar a associação entre a presença do alelo polimórfico T e as características clínicas e sociodemográficas, os participantes foram estratificados em dois grupos: ausência e presença do alelo polimórfico T. No entanto, não foram identificadas associações entre a presença do alelo T e as variáveis sociodemográficas, a ocorrência de doenças cardiovasculares ou o uso de medicamentos.

A análise da distribuição dos genótipos do SNP rs670 revelou as seguintes frequências: CC (n = 63; 80,77%), CT (n = 13; 16,67%) e TT (n = 2; 2,56%) em equilíbrio de Hardy-Weinberg. As frequências alélicas observadas foram alelo polimórfico T em 10,9% e alelo selvagem C em 89,1%.

Com relação às características das partículas de HDL, a presença do alelo T não teve influência, conforme mostrado na tabela 1.

Tabela 1. Características das partículas de colesterol HDL de acordo com a presença do alelo T.

	Polimorfismo da ApoA		p
	Ausência do alelo T (n=63)	Presença do alelo T (n=15)	
Relação HDL 1-2/9-10	0.61 (0.29 - 1.61)	0.54 (0.35 - 1.04)	0.753
Grande (%)	23 (15 - 33)	17.5 (14 - 26)	0.691
Intermediário (%)	40.8837 ± 6.8564	43.75 ± 7.5091	0.215
Pequeno (%)	35.2558 ± 14.8486	32.8333 ± 10.7012	0.601
Lag Time HDL (min)	77.59 ± 10.97	83.61 ± 22.97	0.141
HDL-1 (%)	5.9 (2.8 - 10.7)	6.4 (4.6 - 11.6)	0.469
HDL-2 (%)	9.6 (4.6 - 13.3)	6.5 (5.4 - 10.6)	0.802
HDL-3 (%)	7.5 ± 3.6	6.6 ± 3.2	0.451
HDL-4 (%)	9 ± 3	8 ± 1.8	0.292
HDL-5 (%)	8.6 ± 2.2	9.3 ± 2	0.285
HDL-6 (%)	15.9 ± 3.7	18.4 ± 5.1	0.060

	Polimorfismo da ApoA		p
	Ausência do alelo T (n=63)	Presença do alelo T (n=15)	
HDL-7 (%)	7.5 ± 2.1	7.9 ± 1.8	0.521
HDL-8 (%)	9.7 ± 2.9	9.9 ± 2.4	0.815
HDL-9 (%)	8 ± 2.3	7.7 ± 2.2	0.705
HDL-10 (%)	14.1 (8.9 - 23.1)	13.8 (9.1 - 21.6)	0.552

Os dados contínuos são expressos como média ± desvio-padrão ou como mediana e intervalo interquartil entre parênteses. O teste t de Student ou o teste de Mann-Whitney foi utilizado para comparações entre os grupos, de acordo com a distribuição dos dados.

Ao avaliar a associação entre variáveis quantitativas e níveis de colesterol HDL, observou-se que, tanto no grupo sem o alelo T quanto no grupo com o alelo T, a relação HDL 1-2/HDL 9-10 (relação entre HDL grande e maduro e HDL pequeno e imaturo) apresentou correlação positiva com a concentração de HDL-c, especialmente no grupo com o alelo T ($\rho = 0,827$; p

$= 0,001$). Além disso, em ambos os grupos, o HDL-c apresentou correlação negativa com a relação Apo B/Apo A-I. Apenas no grupo sem o alelo T os índices glicêmicos, triglicérides, índice de massa corporal e apresentaram correlação negativa com as concentrações de HDL-c, conforme mostrado na tabela 2.

Tabela 2. A análise de correlação de Spearman avalia a correlação entre a concentração de HDL e os parâmetros metabólicos, glicolipídicos e antropométricos de acordo com a presença ou ausência do alelo T.

	Polimorfismo da ApoA			
	Ausência do Alelo T (n=63)		Presença do Alelo T (n=15)	
	ρ	P	ρ	p
Relação HDL 1-2/9-10	0.433*	0.004	0.827*	0.001
Lag Time HDL (min)	0.117	0.367	-0.103	0.715
Índice de ômega 3 (%)	0.228	0.128	-0.234	0.442
NEFA (mmol/L)	-0.032	0.803	0.468	0.079
Não HDL-c (mg/dL)	-0.075	0.559	-0.103	0.716
Índice Apo B/Apo A-I	-0.564*	0.000	-0.581*	0.023
Glicemia (mg/dL)	-0.304*	0.016	-0.198	0.480
Triglicérides (mg/dL)	-0.324*	0.010	-0.358	0.190
Massa gorda (%)	-0.016	0.898	-0.078	0.783
Massa magra (%)	0.021	0.873	0.078	0.783
Índice de massa corporal (Kg/m ²)	-0.439*	0.000	-0.362	0.184
Circunferência da cintura (cm)	-0.516*	0.000	-0.116	0.681

*Correlação estatisticamente significativa; $p < 0,05$. #Rho de Spearman. NEFA = ácidos graxos não esterificados

Na análise da correlação entre o tamanho e a ação antioxidante do HDL com fatores antropométricos e glicolipídios, na presença do alelo T, observou-se que o tempo de latência do HDL não apresentou correlação com esses fatores. Por outro lado, ao considerar a relação HDL 1-2/9-10, ou seja, a proporção entre partículas grandes e pequenas de HDL, foram identificadas

correlações negativas com a relação Apo B/Apo A-I e glicemia. Em outras palavras, na presença do alelo T, uma proporção maior de HDL 1 e 2 (partículas grandes) em comparação com HDL 9 e 10 (partículas pequenas) pode estar associada a uma glicemia mais baixa e a uma relação Apo B/Apo A-I mais baixa, conforme mostrado na tabela 3.

Tabela 3. Análise de correlação de Spearman avaliando o tamanho e a ação antioxidante do HDL com parâmetros glicolipídicos e antropométricos de acordo com a presença do alelo T.

	Presença do Alelo T (n=15)			
	Lag Time, HDL		Relação HDL 1-2/9-10	
	Rho	p	rho	p
Parâmetros antropométricos				
Índice de massa corporal (Kg/m ²)	-0.106	0.706	-0.378	0.226
Circunferência da cintura (cm)	-0.079	0.780	-0.406	0.190
Massa gorda (%)	-0.214	0.444	-0.205	0.523
Massa magra (%)				
Perfil glicolipídico	0.214	0.444	0.205	0.523
Glicemia (mg/dL)	-0.195	0.486	-0.576*	0.05
Colesterol total (mg/dL)	-0.253	0.363	0.263	0.409
HDL-c (mg/dL)	-0.265	0.339	0.509	0.091
LDL-c (mg/dL)	-0.211	0.489	-0.200	0.580
VLDL-c (mg/dL)	-0.117	0.703	-0.418	0.229
Triglicerídeos (mg/dL)	-0.192	0.493	-0.192	0.493
ApoA (mg/dL)	0.199	0.476	0.49	0.106
ApoB (mg/dL)	-0.127	0.651	-0.154	0.633
NEFA (mmol/L)	-0.205	0.463	-0.112	0.729
Não HDL-c (mg/dL)	-0.279	0.314	-0.294	0.354
Índice ApoB/ApoA	-0.059	0.835	-0.629*	0.028
Índice de ômega-3 (%)	-0.329	0.272	-0.430	0.214

* Correlação estatisticamente significativa; p<0,05. #Rho de Spearman. NEFA = ácidos graxos não esterificados;

Por fim, foi realizada uma análise de regressão multivariada, com foco no impacto do polimorfismo rs670 no tamanho e na ação antioxidante do HDL, ajustando-se os fatores de confusão. Observou-se que, após o ajuste multivariado (modelo final apresentado na tabela 6), a ação antioxidante do HDL, aqui representada pelo parâmetro de tempo de latência, não apresentou associação independente com a presença do alelo T. No entanto, no modelo multivariado, foram incluídas variáveis

do perfil glicolipídico (concentrações de glicose, HDL-c, LDL-c, triglicerídeos, Apo B e o índice Apo B/Apo A-I) e antropometria (circunferência da cintura e porcentagem de massa gorda) foram incluídas, e observou-se que a relação HDL 1-2/HDL 9-10 tornou-se independentemente associada à presença do alelo T. Portanto, valores mais elevados da relação HDL 1-2/HDL 9-10 podem prever a chance de presença do alelo polimórfico em 3,079 vezes (1,044 - 9,08), conforme mostrado na tabela 4.

Tabela 4. Regressão logística avaliando a associação de fatores antropométricos, glicolipídios e a presença do alelo T com o tamanho e a ação antioxidante do HDL.

	Presença do Alelo T			
	Modelo inicial		Modelo final	
	Odds ratio (IC 95%)	p	Odds ratio (IC 95%)	p
Gênero (masculino)	21.133 (0.704 - 633.95)	0.079	20.132 (0.413 - 981.364)	0.13
Lag Time HDL	1.325 (0.282 - 6.225)	0.721	-	-
Relação HDL 1-2/9-10	3.185 (0.942 - 10.769)	0.062	3.079 (1.044 - 9.08)	0.042
HDL-6 (%)	1 (0.701 - 1.427)	0.999	-	-
Índice de massa corporal (Kg/m ²)	0.951 (0.71 - 1.274)	0.735	-	-

	Presença do Alelo T			
	Modelo inicial		Modelo final	
	Odds ratio (IC 95%)	p	Odds ratio (IC 95%)	p
Circunferência da cintura (cm)	0.956 (0.868 - 1.054)	0.367	0.944 (0.84 - 1.062)	0.34
Massa gorda (%)	1.38 (1.019 - 1.87)	0.038	1.374 (0.992 - 1.901)	0.056
Glicemia (mg/dL)	0.984 (0.947 - 1.022)	0.403	0.982 (0.945 - 1.02)	0.35
HDL-c (mg/dL)	1.032 (0.94 - 1.134)	0.509	1.037 (0.95 - 1.132)	0.414
LDL-c (mg/dL)	1.042 (0.965 - 1.126)	0.29	1.038 (0.968 - 1.114)	0.293
Triglicéridos (mg/dL)	1.019 (0.995 - 1.043)	0.127	1.019 (0.996 - 1.042)	0.103
Apo A-I (mg/dL)	1.003 (0.971 - 1.036)	0.852	-	-
Apo B (mg/dL)	0.922 (0.826 - 1.028)	0.141	0.924 (0.828 - 1.032)	0.161
Apo B/Apo A-I	66.357 (0.108 - 40689.15)	0.200	55.498 (0.273 - 11274.895)	0.139

O método stepwise com etapas regressivas foi utilizado para obter o modelo final. IC = intervalo de confiança;

DISCUSSÃO

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, as doenças cardiovasculares são a principal causa de morte em todo o mundo¹¹. Embora o número de mortalidade associado a essas doenças tenha diminuído nos países desenvolvidos, sua incidência continua alta em nações de baixa e média renda, principalmente devido à falta de medidas eficazes de prevenção, diagnóstico precoce e tratamento adequado. Além do impacto na saúde da população, as doenças cardiovasculares geram altos custos socioeconômicos¹¹. Nesse contexto, é essencial investir em estratégias que promovam o diagnóstico precoce e o controle dos fatores de risco, a fim de reduzir sua prevalência e minimizar seus efeitos a longo prazo.

Nesse sentido, sabe-se que fatores de risco modificáveis, como índice de massa corporal elevado, pressão arterial elevada, colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL), tabagismo e diabetes, estão associados a uma proporção significativa de casos prevalentes e incidentes de doenças cardiovasculares. No entanto, a magnitude dessa associação pode variar de acordo com as características das populações estudadas e os métodos utilizados na pesquisa¹². Assim, neste estudo, ao relacionar fatores de risco modificáveis e não modificáveis, analisamos o impacto do SNP rs670 no tamanho e na ação antioxidante do HDL, considerando também outros fatores associados a esse polimorfismo, como parâmetros glicolipídicos e antropométricos.

Além disso, durante a análise univariada, não foi identificada nenhuma associação entre a presença do alelo T do polimorfismo rs670 e o tamanho das partículas de HDL. No entanto, após o ajuste multivariado considerando as variáveis do perfil glicolipídico e antropométrico, observou-se uma associação independente entre o alelo T e subfrações mais altas de HDL (razão HDL 1-2/HDL 9-10), sugerindo que o alelo T pode influenciar positivamente o tamanho das partículas de HDL em contextos de alteração metabólica, embora isoladamente não

tenha efeito significativo.

Embora não existam muitos estudos relacionando polimorfismos relacionados ao HDL com alterações em suas subfrações, pesquisas recentes destacaram o polimorfismo rs670 e sua relação com a concentração de colesterol HDL (HDL-c), Apo A-I e outros fatores do metabolismo das lipoproteínas que influenciam as funções do HDL. A presença do alelo T tem sido associada às características protetoras, como uma maior prevalência de partículas grandes de HDL, mesmo diante de alterações glicolipídicas ou antropométricas¹³. Outros estudos confirmam que a presença do alelo T está associada às altas concentrações de HDL-c e Apo A-I. Além disso, indicam que o alelo T pode proteger, moderando a relação entre a ingestão de glicose e um menor risco de síndrome metabólica¹⁴.

Por outro lado, a presença do alelo C está associada a uma maior propensão para desenvolver dislipidemia, conferindo um maior risco relacionado com a redução das concentrações de HDL-c. A meta-análise sugere que esse alelo está ligado a um risco aumentado de obesidade e hipercolesterolemia, o que pode contribuir para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares.¹⁵ Indivíduos com a variante do alelo T demonstraram ter uma associação mais forte ($\rho=0,827$; $p=0,001$) entre concentrações mais elevadas de HDL-c e um aumento na porcentagem de HDL grande em comparação com HDL pequeno (relação HDL 1-2/HDL 9-10).

Isso sugere que dois indivíduos com a mesma concentração de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-c), porém, com genótipos diferentes, apresentam diferenças no tamanho das partículas, com os portadores do alelo T tendendo a ter uma prevalência maior de HDL grande. Esta descoberta sugere que o alelo T pode favorecer a produção e maturação das partículas de HDL, melhorando funções como a interação da Apo A-I com os transportadores ABCA1 (ATP-binding cassette A1) e ABCG1

7 SNP rs670 associado com tamanho e capacidade antioxidante da HDL

(ATP-binding cassette G1), o receptor scavenger tipo 1 da classe B (SR-B1) e a ativação da lecitina-colesterol aciltransferase (LCAT). Esses processos determinam a estrutura e a composição do HDL, resultando na predominância de partículas grandes em relação às pequenas^{16,17}.

Além disso, indivíduos sem o alelo T apresentam uma correlação negativa entre a concentração de HDL-c e a glicemia, a concentração de triglicérides, o índice de massa corporal e a circunferência da cintura. Nesse contexto, essa correlação se torna mais fraca na presença do alelo T, e o sobrepeso, o diabetes e a dislipidemia não estão associados a uma diminuição na concentração de HDL-c. Assim, alguns estudos demonstraram uma relação entre a diminuição da concentração de HDL-c em indivíduos com glicemia elevada, aumento dos triglicérides e alterações nas medidas antropométricas, como circunferência da cintura e índice de massa corporal, classificando esses indivíduos como diabéticos, hipertrigliceridêmicos, com algum grau de obesidade e com síndrome metabólica¹⁶.

Em indivíduos com obesidade e/ou diabetes, observa-se resistência à insulina, o que prejudica funções essenciais desse hormônio, como a participação na síntese e no transporte do colesterol e das lipoproteínas, resultando frequentemente em uma redução na concentração de HDL-c. Além disso, o aumento da glicemia promove a glicação de proteínas, incluindo proteínas associadas às partículas de lipoproteínas, causando comprometimento funcional, por exemplo, na lipoproteína de alta densidade¹⁶.

Ao afetar o metabolismo do HDL, a hipertrigliceridemia está associada a uma maior incidência de pequenas partículas de HDL devido ao aumento da transferência da via do colesterol esterificado, a proteína de transferência de éster de colesterol, das lipoproteínas que contêm Apo B em troca dos triglicérides presentes no HDL. A Apo A-I, por exemplo, se dissocia mais facilmente em pequenas partículas de HDL¹⁷. Esse fenômeno foi demonstrado em nossos estudos anteriores, nos quais a hipertrigliceridemia promove a disfunção do HDL, contribuindo para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares¹⁶. No entanto, conforme demonstrado neste estudo, a hiperglicemia, a hipertrigliceridemia e a obesidade não se correlacionam mais com a diminuição da concentração de HDL-c em indivíduos portadores do alelo rs670 T, que apresenta síntese reduzida.

A característica protetora mencionada acima não se mantém quando se analisa a relação HDL 1-2/9-10 em relação à glicemia e ao índice Apo B/Apo A-I em indivíduos com o alelo T. Neste grupo, o aumento da glicemia e da relação Apo B/Apo A-I está associado a uma redução na relação HDL 1-2/9-10, indicando uma formação prejudicada de HDL maior. Esse aumento das partículas pequenas de HDL pode ser resultado da glicação das proteínas transportadas pelo HDL, o que pode comprometer suas funções antioxidantes e anti-inflamatórias e o transporte do colesterol, além de dificultar o amadurecimento das partículas, reduzindo a prevalência de partículas grandes e maduras de HDL¹⁷.

Além disso, um aumento na relação Apo B/Apo A-I reflete um desequilíbrio no metabolismo lipídico, com um aumento nas lipoproteínas de baixa densidade (LDL e VLDL) em relação à Apo A-I e HDL¹⁸. Esse desequilíbrio compromete a funcionalidade do HDL, favorecendo a formação de partículas pobres em ésteres de colesterol que, geralmente, são pequenas e imaturas. Embora essas partículas tenham menor capacidade antioxidante e, portanto, reduzam a proteção do LDL contra a oxidação, um processo fundamental na formação de placas ateroscleróticas, estudos recentes destacaram que elas desempenham um papel importante no transporte reverso do colesterol. Isso ocorre porque o HDL pequeno interage de forma mais eficiente com o transportador ABCA1, promovendo o efluxo de colesterol dos macrófagos, um passo inicial e essencial para o processo antiaterogênico. Assim, a funcionalidade do HDL depende não apenas de sua quantidade, mas também da composição e do tamanho de suas subpopulações, o que reforça a importância da qualidade das partículas como marcador de risco cardiovascular¹⁹.

Embora o aumento da glicemia e do índice Apo B/Apo A-I contribuam para a prevalência de HDL baixo em indivíduos com o alelo T e também possam prejudicar a ação antioxidante do HDL, isso não mostrou correlação significativa quando analisado o tempo de latência do HDL (o tempo que o HDL impede a oxidação do LDL quando produz dienos conjugados por um agente oxidante) e sua associação com a concentração de glicose no sangue e o índice Apo B/Apo A-I, e com outros parâmetros antropométricos e lipídicos analisados neste estudo, em indivíduos com o alelo T.

Um estudo semelhante investigou a associação entre a composição do HDL (especialmente a relação Apo B/Apo A-I e glicose no sangue) e a capacidade antioxidante medida pelo tempo de latência em mulheres, não mostrando diferença significativa no tempo de latência em função desses parâmetros²⁰. Além disso, um estudo populacional coreano mostra que a dislipidemia e as alterações na relação Apo B/Apo A-I estão associadas à glicemia, mas não correspondem necessariamente à função antioxidante medida pelo tempo de latência do HDL²¹. Esses estudos demonstraram a capacidade antioxidante do HDL não apenas na defesa contra várias doenças crônicas, mas também sua associação com a prevenção de condições como o câncer de mama, e que uma queda nos níveis séricos de HDL-c está correlacionada com o aparecimento dessas condições clínicas²¹. Além disso, foi possível observar a importância da posição do SNP rs670 na região promotora, permitindo, assim, a regulação da relação Apo B/Apo A-I.

A associação entre a presença do polimorfismo do gene APOA1 e fatores qualitativos das partículas de HDL (tamanho e função antioxidante), bem como o impacto no perfil lipídico e no risco cardiovascular, tem sido observada em alguns estudos recentes. Entre os achados na literatura, há uma associação entre o alelo T do SNP rs670 com alterações nos níveis de HDL-c e hs-CRP, bem como menor desconforto arterial, indicando que o impacto genético do APOA1 pode ser mediado por meio de

características funcionais da partícula HDL e mecanismos anti-inflamatórios.²² Outras descobertas reforçam que a Apo A-I é o principal constituinte do HDL, além de ser fundamental para os processos de efluxo do colesterol (ABCA1, ABCG1, SR-B1) e esterificação via LCAT. Mutações nesses genes (ABCA1, LPL, LCAT) também são responsáveis por alterações marcantes no perfil lipídico, afetando diretamente o risco de doenças cardiovasculares^{23,24}.

Além disso, embora a Apo A-I seja um fator determinante na função do HDL, ela não atua isoladamente, mas por meio de uma interação mútua com proteínas acessórias, como as paraoxonases 1 e 3 (PON-1 e -3), das quais a PON-1 é a principal parceira da Apo A-I na função antioxidante, e essa característica é um fator determinante para que a PON-1 esteja associada ao aparecimento e à progressão de doenças causadas pelo estresse oxidativo, como as doenças cardiovasculares²³.

Este estudo apresentou algumas limitações. Entre elas, destaca-se o tamanho da amostra, em que o grupo com o alelo T era menor do que o grupo sem o alelo T. Além disso, por se tratar de um estudo transversal, não é possível estabelecer causalidade. Além disso, outros polimorfismos relacionados ao metabolismo do HDL não foram analisados, o que é uma sugestão importante para estudos futuros. Apesar disso, este estudo foi inovador ao apresentar a influência do polimorfismo da Apo A-I nas características funcionais do HDL, com foco no tamanho das

partículas em meio a alterações lipídicas e antropométricas.

CONCLUSÃO

Em conclusão, não foi observada diferença entre os parâmetros sociodemográficos, glicolipídicos, antropométricos e de capacidade antioxidante do HDL de acordo com o SNP rs670. No entanto, a ausência do alelo polimórfico T mostrou correlações negativas entre o conteúdo de colesterol HDL e os parâmetros glicemia, triglicerídeos, índice de massa corporal e circunferência da cintura. A presença do alelo T foi associada a uma correlação negativa entre a relação HDL 1-2/9-10 e os parâmetros glicemia e relação Apo B/Apo A-I. Além disso, a chance de ter o alelo T pode ser prevista pela relação HDL 1-2/9-10. Independentemente do SNP rs670, os níveis de HDL-c correlacionaram-se positivamente com a relação HDL 1-2/9-10 e negativamente com a relação Apo B/Apo A-I. Por fim, há necessidade de mais estudos que analisem fatores não modificáveis associados à funcionalidade do HDL.

AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer à Universidade Federal do Ceará e ao Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas Prof. Dr. Eurico Litton Pinheiro de Freitas - LACT pelo apoio e pela infraestrutura.

REFERÊNCIAS

- Mocciaro G, D'Amore S, Jenkins B, Kay R, Murgia A, Herrera-Marcos LV, et al. Lipidomic Approaches to Study HDL Metabolism in Patients with Central Obesity Diagnosed with Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2022 Jun; 23(12): 6786. doi:10.3390/ijms23126786.
- Stadler JT, Lackner S, Mörtl S, Trakaki A, Scharnagl H, Borenich A, et al. Obesity Affects HDL Metabolism, Composition and Subclass Distribution. *Biomedicines.* 2021 Feb; 9(3): 242. doi:10.3390/biomedicines9030242.
- Kostara CE, Bairaktari ET, Tsimihodimos V. Effect of Clinical and Laboratory Parameters on HDL Particle Composition. *Int J Mol Sci.* 2023 Jan; 24(3): 1995. doi:10.3390/ijms24031995.
- Zhang Q, Ke Y, Hong H. HDL and Lipid Metabolism. *Adv Exp Med Biol.* 2022; 1377: 49-61. doi:10.1007/978-981-19-1592-5_4.
- Román DA, Jáuregui OI, Primo D, Aller R. [Influence of rs670 variant of APOA1 gene on serum HDL response to an enriched-polyunsaturated vs. an enriched-monounsaturated fat hypocaloric diet]. *Nutr Hosp.* 2019 Dec; 36(6): 1288-1295. doi:10.20960/nh.02390.
- WHO. Malnutrition in women. World Health Organization. Acesso em 10 de dezembro de 2025.
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972 Jun; 18(6): 499-502.
- Harris WS, von Schacky C. The Omega-3 Index: a new risk factor for death from coronary heart disease? *Prev Med.* 2004 Jul; 39(1): 212-220. doi: 10.1016/j.ypmed.2004.02.030.
- Ziouzenkova O, Sevanian A, Abuja PM, Ramos P, Esterbauer H. Copper Can Promote Oxidation of LDL by Markedly Different Mechanisms. *Free Radic Biol Med.* 1998 Mar; 24(4): 607-623. doi:10.1016/S0891-5849(97)00324-9.
- Santos FA, Lemes RB, Otto PA. HW_TEST, a program for comprehensive HARDY-WEINBERG equilibrium testing. *Genet Mol Biol.* 2020; 43(2). doi:10.1590/1678-4685-gmb-2019-0380.
- WHO. Cardiovascular diseases. World Health Organization. Acesso em 13 de maio de 2026.
- Global Cardiovascular Risk Consortium, Magnussen C, Ojeda FM, Leong DP, Alegre-Diaz J, Amouyel P, et al. Global Effect of Modifiable Risk Factors on Cardiovascular Disease and Mortality. *N Engl J Med.* 2023 Oct; 389(14): 1273-1285. doi:10.1056/NEJMoa2206916.
- Yang T, Chen Z, Cao D, Song W, Jiang J, Ma X, et al. Genetic correlations and causal associations between BMI, HDL-C, and postoperative infections: a two-sample Mendelian randomization study. *Sci Rep.* 2025; 15(1): 11834. doi:10.1038/s41598-025-95812-2.
- Krishnamurthy HK, Balaguru UM, Pereira M, Jayaraman V, Song Q, Krishna K, Wang T, Bei K, Rajasekaran JJ. Influence of genetic polymorphisms on serum biomarkers of cardiac health. *Medicine (Baltimore).* 2023 Jun 9; 102(23): e33953. doi:10.1097/MD.00000000000033953.
- Li S, He C, Nie H, Pang Q, Wang R, Zeng Z, et al. G Allele of the rs1801282 Polymorphism in PPAR γ Gene Confers an Increased Risk of Obesity and Hypercholesterolemia, While T Allele of the rs3856806 Polymorphism Displays a Protective Role Against Dyslipidemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022; 13: 919087. doi:10.3389/fendo.2022.919087.
- Cho KH. The Current Status of Research on High-Density Lipoproteins (HDL): A Paradigm Shift from HDL Quantity to HDL Quality and HDL Functionality. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(7): 3967. doi:10.3390/ijms23073967

9 SNP rs670 associado com tamanho e capacidade antioxidante da HDL

17. Feingold KR. Lipid and Lipoprotein Metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2022 Sep; 51(3): 437-458. doi:10.1016/j.ecl.2022.02.008.
18. Meneses RR, Damasceno NR, Cartolano FD, Verde SM, Lira LG, Dantas MB, et al. Hypertriglyceridemia promotes dysfunctions in high-density lipoprotein increasing the cardiovascular risk. *Braz J Pharm Sci.* 2022; 58. doi:10.1590/s2175-97902022e20488.
19. Heinecke JW, Vaisar T, Bornfeldt KE. Does small HDL's function improve when lipid-lowering alters its composition? *J Lipid Res.* 2024 Jan; 65(3): 100505. doi:10.1016/j.jlr.2024.100505.
20. Campos AL, Sawada MI, Santana MF, Iborra RT, Assis SI, Reis M, et al. The increased antioxidant action of HDL is independent of HDL cholesterol plasma levels in triple-negative breast cancer. *Front Oncol.* 2023 Mar; 13: 1111094. doi:10.3389/fonc.2023.1111094.
21. Zhang Y, Wang Y. Associations between the HDL-C/ApoA-I ratio and fasting glucose levels differ by glucose deciles, HDL-C/ApoA-I ratio ranges and sex. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022; 190: 110021. doi:10.1016/j.diabres.2022.110021.
22. Supajaree P, Chanprasertyothin S, Chattranukulchai Shantavasinkul P, Sritara P, Sirivarasai J. Association between ApoA1 Gene, Plasma Lipid Profile, hsCRP Level, and Risk of Arterial Stiffness in Thai Elderly. *Adv Prev Med.* 2022 Jul; 2022: 4930033. doi:10.1155/2022/4930033.
23. Cervellati C, Marsillach J. Impact of Antioxidant and Anti-Inflammatory Functions of HDL in Diseases-2nd Edition. *Antioxidants (Basel).* 2025 Mar; 14(3): 359. doi:10.3390/antiox14030358.
24. Ogura M. HDL, cholesterol efflux, and ABCA1: free from good and evil dualism. *J Pharmacol Sci.* 2022 Oct; 150(2): 81-89. doi:10.1016/j.jphs.2022.07.004.

Como citar este artigo/ How to cite this article:

Costa MDR, Meneses RRC, Sousa ELH, Anania CF, Fernandes MO, Freitas AGS. Influência do polimorfismo de nucleotídeo único do gene apoa1 (rs670) no tamanho e na ação antioxidante da hdl. *J Health Biol Sci.* 2026; 14(1): e6395.