

Centro Universitário de Patos (UNIFIP)
Curso de Medicina
v. 9, n. 1, 2024, p. 1-12.
ISSN: 2448-1394



Journal of Medicine
and Health Promotion

POLIMORFISMO DO GENE *LDLR* RS2228671 E A RELAÇÃO COM DESENVOLVIMENTO DE HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR E OBESIDADE EM POLICIAIS MILITARES

LDLR RS2228671 GENE POLYMORPHISM AND RELATIONSHIP WITH THE DEVELOPMENT OF FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA AND OBESITY IN MILITARY POLICE OFFICERS

Fábio Castro Ferreira
Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GOIÁS)
fabio.castrof@hotmail.com

Murilo Barros-Silveira
Universidade Federal de Goiás
murilo_bsilveira@hotmail.com

Iasmim Ribeiro da Costa
Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GOIÁS)
iasmimribeirodacosta@gmail.com

Frank Sousa Castro
Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GOIÁS)
frank@pucgoias.edu.br

Sérgio Henrique Nascente Costa
Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GOIÁS)
sergionascente17@gmail.com

Lidia Andreu Guillo
Universidade Federal de Goiás
lidia.guillo@gmail.com

RESUMO

Objetivo: O objetivo deste estudo foi associar o polimorfismo do gene *LDLR* rs2228671 (C/T) com quadros de dislipidemia em policiais militares do Estado de Goiás.

Métodos: O estudo de caso-controle avaliou amostras de 200 policiais militares, pela dosagem do perfil lipídico e por qPCR (reação em cadeia da polimerase em tempo real) para identificar possíveis associações entre dislipidemias, HF e polimorfismo do gene *LDLR*.

Resultados: Os policiais militares, 93% eram do sexo masculino. No perfil lipídico, 58% pertenciam ao grupo com presença de grau/classe de dislipidemia. A análise genética do grupo caso, o gene *LDLR* evidenciou 68,1% do genótipo CC, 19,8% CT e 12,1% TT. No grupo controle, o genótipo CC em 82,1%, CT em 14,3% e TT em 3,6%. Executou-se análises entre os parâmetros lipídicos e do IMC entre o grupo caso e controle. O genótipo heterozigoto dominante CT, 4,4% dos policiais exibiram CT \geq 310 mg/dL com diagnóstico positivo de HF e 95,6% CT <310 mg/dL, representando provável diagnóstico de HF. O genótipo TT, 100,0% dos policiais apresentaram CT <310 mg/dL, com diagnóstico negativo para HF.

Conclusões: O alelo C do gene *LDLR* rs2228671 em homozigose dominante CC e heterozigose dominante CT apresenta elevado risco para o desenvolvimento de HF e

obesidade frente ao alelo T. O alelo T mostra-se protetor na redução dos níveis de colesterol LDL.

Palavras-Chave: Gene LDLR, hipercolesterolemia familiar, polimorfismo genético.

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to associate the polymorphism of the gene LDLR rs2228671 (C/T) with dyslipidemia in military police officers in the State of Goiás.

Methods: The case-control study evaluated samples of 200 military police officers, using lipid profile measurements and qPCR (real-time polymerase chain reaction) to identify possible associations between dyslipidemia, FH and LDLR gene polymorphism.

Results: Of the military police, 93% were male. In the lipid profile, 58% belonged to the group with the presence of degree/class of dyslipidemia. The genetic analysis of the case group, the LDLR gene showed 68.1% of the CC genotype, 19.8% CT and 12.1% TT. In the control group, the CC genotype in 82.1%, CT in 14.3% and TT in 3.6%. Analyzes were performed between lipid parameters and BMI between the case and control groups. In the CT dominant heterozygous genotype, 4.4% of the officers had CT \geq 310 mg/dL with a positive diagnosis of FH and 95.6% CT <310 mg/dL, representing a probable diagnosis of FH. The TT genotype, 100.0% of the police had CT <310 mg/dL, with a negative diagnosis for HF.

Conclusions: The C allele of the gene LDLR rs2228671 in homozygous dominant CC and heterozygous dominant CT presents a high risk for the development of FH and obesity compared to the T allele. The T allele is shown to be protective in reducing LDL cholesterol levels.

Keywords: LDLR gene, Familial Hypercholesterolemia, genetic polymorphism.

1. Introdução

As doenças crônicas não transmissíveis (DNCT's) são uma classe de patologias de caráter prolongado, largo tempo de latência e presença de vários fatores de risco como as doenças cardiovasculares (DCV's), neoplasias malignas, diabetes e doença respiratória de caráter crônico. Dentre essas, as DCV's são responsáveis por 17,9 milhões de mortes anualmente, sendo classificada como uma das morbidades mais graves que levam ao óbito em todo o globo terrestre^{1,2}.

Caracterizado como uma das ocupações com níveis extremamente elevados de estresse, o cargo de policial, em especial de policial militar apresenta diversas condições que contribuem para alterações a nível psicológico e metabólico, sendo uma das classes mais afetadas por DCV's³. A polícia é responsável por manter a ordem pública e salvaguardar a segurança dos cidadãos, a fim de manter a estabilidade social. Devido à singularidade da função do policial militar, que exige um trabalho imprevisível, desgastante mental e fisicamente, atenção especial deve ser dada aos fatores de risco para o adoecimento ocupacional específicos desse grupo de profissionais, devendo ser adotadas medidas para reduzir o número de fatores de risco⁴⁻⁷.

Vários aspectos colaboram para as desordens orgânicas do efetivo policial como situações de risco de vida, demandas excessivas de trabalho, má alimentação, supervisão contínua, rigor hierárquico e disciplina militar. Essas e outras qualidades intrínsecas à força

policial expõem esses indivíduos a diversos problemas de saúde, como elevação dos lípidos na corrente sanguínea⁸.

As dislipidemias são causadas por alterações metabólicas que interrompem certos processos no metabolismo lipídico, sendo prevalente na força policial. O aumento de lipídios no sangue, principalmente colesterol e triglicerídeos (TG), sendo que as alterações no perfil lipídico do sangue, resultará em elevações do colesterol total (CT), TG, colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) e diminuição do colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-c)^{9,10}.

As hiperlipidemias (níveis elevados de lipoproteínas) e as hipolipidemias (baixos níveis de lipoproteínas) são dois subtipos de dislipidemias, que podem estar ligadas a causas de base genética, bem como a fatores secundários relacionados ao estilo de vida e uso de medicamentos¹⁰. Uma dislipidemia frequente é a hipercolesterolemia, que se desenvolve quando as lipoproteínas ricas em colesterol, como o LDL, se acumulam no compartimento plasmático. Este acúmulo pode ser causado por doenças monogênicas, por uma deficiência nos genes Apo B100. Numerosas mutações do LDLR foram encontradas em indivíduos com hipercolesterolemia, sendo que alguns deles deformaram a estrutura e função do receptor, enquanto outros reduziram sua expressão na membrana¹¹.

O gene LDLR está localizado no braço curto p, do cromossomo 19, região 13, banda 2, sendo composto por cerca de 45.000 pares de bases de DNA e é constituído por 18 éxons e 17 íntrons¹⁰. O SNP rs2228671 está associado com diminuição das taxas de LDL-c.

A hipercolesterolemia familiar tem caráter autossômico dominante, uma vez que apresenta uma causa genética significativa para o desenvolvimento de doença coronariana precoce, incluindo infarto do miocárdio, como resultado da exposição ao longo da vida a altos níveis de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c). Destaca-se por ter uma forma grave de dislipidemia de base genética, que, se não tratada, pode causar doença arterial coronariana (DAC) em até 85% dos homens e 50% das mulheres¹². Na maioria das vezes, a HF é provocada por mutações nos genes que produzem as proteínas catabólicas e de captação do LDLR. Acredita-se que os genes LDLR, apolipoproteína-B (APOB) e PCSK9 sejam genes ligados ao início da HF, o que resulta em diminuição da homeostase das partículas de LDL e, como resultado, aumento nas concentrações plasmáticas de LDL-c. Consequentemente, mutações patogênicas no gene LDLR são comumente encontradas em indivíduos com diagnóstico molecular de HF^{10,13}.

O objetivo do presente estudo foi associar o polimorfismo do gene LDLR rs2228671 (C/T) com quadros de dislipidemia e obesidade em policiais militares do Estado de Goiás.

2. Métodos

Foi realizado um estudo de delineamento caso-controle, através da seleção aleatória de 200 policiais militares atendidos no Centro de Saúde Integral do Policial Militar (CSIPM). Como critério de inclusão para o estudo, foi adotado idade superior a 18 anos e que de forma voluntária aceitasse participar do estudo e do check-up anual sugerido pelo CSIPM. Cerca de 10% dos policiais se recusaram a participar da pesquisa por se sentirem desconfortáveis em responder às perguntas. Os participantes que consentiram em participar do estudo como voluntários, preencheram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). A pesquisa foi autorizada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Goiás através do parecer substanciado nº 608.207.

O grupo de casos foi composto por indivíduos que apresentaram nos resultados do perfil lipídico os seguintes perfis: hipercolesterolemia isolada ($\text{LDL-C} \geq 160 \text{ mg/dL}$); hipertrigliceridemia isolada (triglicérides $\geq 150 \text{ mg/dl}$); hiperlipidemia mista ($\text{LDL-C} \geq 160 \text{ mg/dL}$ e triglicérides $\geq 150 \text{ mg/dl}$, se $\text{TG} \geq 400 \text{ mg/dL}$, considera-se colesterol total $>200 \text{ mg/dL}$, ao invés de LDL-C); e $\text{HDL} < 40 \text{ mg/dL}$ em homens e menor que 50 mg/dl em mulheres¹⁰. O grupo de controles foi classificado em indivíduos do mesmo público-alvo do estudo, que atendiam aos seguintes critérios em todos os resultados do perfil lipídico: LDL colesterol $< 130 \text{ mg/dL}$, triglicérides $< 150 \text{ mg/dL}$ e $\text{HDL} > 60 \text{ mg/dL}$. Inicialmente foram coletadas amostras de soro em tubos a vácuo de 4 mL com gel separador, que após centrifugação foram utilizados para realizar o perfil lipídico, utilizando metodologias enzimáticas e diretas em equipamento automatizado A15 (Biosystems®), no Laboratório Clínico do Hospital da Polícia Militar do Estado de Goiás. Todos os requisitos de garantia de qualidade foram atendidos.

As amostras de sangue total foram coletadas em tubos a vácuo de 4mL com anticoagulante EDTA, de qual realizou-se a extração do DNA. As amostras biológicas foram alíquotadas em 2mL e devidamente preservadas em freezer a -20°C até o momento do uso. O DNA das amostras foi extraído com o kit comercial IlustraBloodGenomicPreMini Spin® (GE Healthcare, UK), conforme as instruções do fabricante GE Healthcare. O DNA isolado foi devidamente identificado e armazenado a -20°C para a genotipagem do SNP LDLR 27208873_10 rs2228671. A distribuição alélica LDLR sequência [VIC/FAM] consiste nos primers forward e reverse CCTCTCTCTCAGTGCCGCACAGATG[C/T]GAAAGAAACGAGTTCCAGTGCCAAG.

A genotipagem foi realizada utilizando o kit TaqMan Real Time PCR® (SNP Genotyping Kit, AppliedBiosystems, EUA). O kit contém as sequências senso (Forward) e antisenso (Reverse) dos oligonucleotídeos iniciadores (primers) que amplificam a sequência polimórfica de interesse e uma Sonda TaqMan®. A genotipagem foi realizada mediante a análise do padrão de fluorescência de cada amostra no termociclador

StepOnePlus™ systems (Applied Biosystems, EUA).

Nas reações de qPCR foram realizadas, seguindo a recomendação do fabricante. Para um volume final de 10 µL foram usados 1 µL de DNA genômico na concentração de 20 ng, 4,5 µL de TaqMan® Universal Master Mix(R) (concentração 2X), 1 µL de Custom TaqMan® Assay SNP Genotyping (concentração de 20X) contendo ambos os primers e sondas e 3,5 µL de H₂Omq. O protocolo de amplificação: anelamento de 60°C por 30 segundos, seguido de 95°C por 10 min ativação enzimática e em seguida 40 ciclos contendo desnaturação de 95°C por 15s e anelamento de 60°C por 1 minuto (Applied Biosystems, EUA).

Para determinação do diagnóstico de HF, foram usados os critérios parciais e pontuação estabelecidos pela Dutch Lipid Clinic Network - DUTCH MEDPED^{12,13}, conforme tabela 1 de score.

Tabela 1. Critérios diagnósticos de HF heterozigótica e homozigótica modificado

HF heterozigótica	
Parâmetro	Pontos
Níveis de LDL-c (mg/dL)	
≥330	8
250 - 329	5
190 - 249	3
155 - 189	1
Análise do DNA	
Presença de mutação funcional no gene <i>LDLR</i>	8
Diagnóstico de HF	
Certeza se	>8
Provável se	6 a 8
Possível se	3 a 5
HF homozigótica	
1. Confirmação genética de dois alelos mutantes no gene <i>LDLR</i>	

Utilizou-se estatística descritiva, determinando as frequências absoluta e relativa (percentual) das variáveis em estudo (presença ou ausência da alteração nucleotídica polimórfica). Testes do Qui-quadrado de Pearson, teste G e teste de Mann-Whitney, adotando intervalo de confiança de 95% para o desfecho e um nível de significância de 5% ($p < 0,05$). O software utilizado para execução dos testes estatísticos e gráfico boxplot foi o BioEstat® 5.3.

3. Resultados

De 200 policiais militares adotados para o estudo, 93% (186/200) eram do sexo masculino e 7% (14/200) do sexo feminino. Na classificação relacionada ao perfil lipídico, 58% (116/200) pertenciam ao grupo com presença de algum grau/classe de dislipidemia, categorizados como grupo caso e 42% (84/200) como grupo controle, apresentando normolipidemia. A média de idade do grupo caso foi 43,4 anos com desvio padrão (DP) de $\pm 5,5$ anos, enquanto o grupo controle apresentou idade média de 39,8 anos e DP de \pm

8,4 anos. A idade não apresentou influência estatística significativa na determinação da dislipidemia.

Na análise genética dos indivíduos do grupo caso, o polimorfismo do gene *LDLR* evidenciou 68,1% (79/116) com genótipo CC, 19,8% (23/116) CT e 12,1% (14/116) TT. No grupo controle, foi detectado o genótipo CC em 82,1% (69/84) dos policiais, CT em 14,3% (12/84) e TT em 3,6% (3/84).

Executou-se análises entre os parâmetros lipídicos e do IMC nos grupos caso e controle, que evidenciou através de teste U de Mann-Whitney diferença estatística significativa ($p < 0,0001$). Mostrando que o IMC, o CT, o TG, o LDL-c, o HDL-c e o N-HDL influenciam para o desenvolvimento de dislipidemia. Realizou-se teste qui-quadrado para a comparação dos genótipos CC, CT e TT entre o grupo caso e controle, resultando em um $p = 0,0430$, ou seja, pacientes com genótipos selvagem homocigoto CC e heterocigoto CT apresentam chances maiores de desenvolver dislipidemia (Tabela 2).

Tabela 2. Características gerais, parâmetros lipídicos e distribuição alélica do gene *LDLR* em policiais militares do estado de Goiás.

Variáveis	Caso (n= 116) (Dislipidêmicos)	Controle (n= 84) (Normolipidêmicos)	*p-valor
Idade (anos)	43,4 ± 5,5	39,8 ± 8,4	0,0056
Sexo			
M	109 (94,0)	77 (91,7)	1,0000
F	7 (6,0)	7 (8,3)	1,0000
IMC (kg/m ²)	28,7 ± 3,3	26,0 ± 2,6	<0,0001
CT (mg/dL)	217,5 (173,7 - 247)	172,5 (150,7 - 190)	<0,0001
TG (mg/dL)	216 (165,7 - 306,2)	78,5 (59 - 116)	<0,0001
LDL-c (mg/dL)	121,2 (88,2 - 155,8)	101,2 (82,7 - 121)	0,0003
HDL-c (mg/dL)	41,5 (36 - 46,2)	50 (44 - 55,2)	<0,0001
N-HDL (mg/dL)	177,5 (135,7 - 199,2)	119,5 (97,5 - 139)	<0,0001
Genótipos			
CC	79 (68,1)	69 (82,1)	
CT	23 (19,8)	12 (14,3)	0,0430‡
TT	14 (12,1)	3 (3,6)	

*Teste de Mann-Whitney. ‡Teste Qui-quadrado. **Para os parâmetros idade e IMC foram calculados média e desvio padrão. Para as demais variáveis foi calculado mediana e interquartil (25% e 75%). ***Para o cálculo de média e desvio padrão do IMC, foram excluídos 11 pacientes do grupo caso e 2 pacientes do grupo controle, por não apresentarem dados de peso e altura para o cálculo do IMC. ****Foram excluídos 4 pacientes do grupo caso para o parâmetro LDL-c, pois apresentaram valores indeterminados.

A tabela 3 exibe a associação entre os valores de CT (mg/dL) e LDL-c (mg/dL) associado aos genótipos heterocigoto (CT) e homocigoto dominante e recessivo (CC e TT) no diagnóstico de HF. Baseado no critério genético+bioquímico (genótipo + CT (mg/dL), 2,5% dos policiais apresentaram genótipo homocigoto dominante com CT ≥ 310 mg/dL e 97,5% apresentaram genótipo homocigoto dominante com CT < 310 mg/dL, representando certeza de diagnóstico de HF.

Para o genótipo heterozigoto dominante CT, 4,4% dos policiais exibiram CT ≥ 310 mg/dL com diagnóstico positivo de HF e 95,6% CT < 310 mg/dL, representando provável diagnóstico de HF. Para o genótipo TT, 100,0% dos policiais apresentaram CT < 310 mg/dL, com diagnóstico negativo para HF.

No que tange a avaliação genética associada ao LDL-c, dos 116 pacientes, apenas 31 apresentaram valores classificatórios de acordo com a Atualização da Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar. Para o genótipo CC, 19,4% apresentaram LDL-c na faixa entre 190 – 249 mg/dL e 58,1% na faixa de 155 – 189 mg/dL, fechando diagnóstico certeza de HF critério homozigoto da diretriz de HF. Para o genótipo CT, 6,4% apresentaram LDL-c na faixa entre 190 – 249 mg/dL e 9,7% na faixa de 155 – 189 mg/dL, fechando diagnóstico certeza de HF pelo escore > 8 . Para o genótipo TT, 6,4% apresentaram LDL-c na faixa de 155 – 189 mg/dL, correspondendo ao diagnóstico negativo de HF.

Tabela 3. Estratificação do polimorfismo *LDLR* rs2228671 associado aos níveis de CT e LDL-c, segundo diagnóstico de hipercolesterolemia familiar baseado nos critérios parciais da Atualização da Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar (Izar et al., 2021) e Atualização da V Diretriz Brasileira de Dislipidemia (Mion et al., 2004)

Caso (dislipidemia)	CT (mg/dL) n=116		LDL-c (mg/dL) n=31			
	≥ 310	< 310	≥ 330	250 - 329	190 - 249	155 - 189
CC (n=79)						
n (f%)	2 (2,5)	77 (97,5)	0	0	6 (19,4)	18 (58,1)
HF						
Diagnóstico	Certeza	Certeza	-	-	Certeza	Certeza
CT (n=23)						
n (f%)	1 (4,4)	22 (95,6)	0	0	2 (6,4)	3 (9,7)
HF						
Escore	-	-	0	0	11	9
Diagnóstico	Certeza	Provável	-	-	Certeza	Certeza
TT (n=14)						
n (f%)	0 (0,0)	14 (100,0)	0	0	0	2 (6,4)
HF						
Diagnóstico	Provável	Negativo	-	-	-	Negativo

Fonte: próprio autor.

A presença de níveis elevados de CT associado a presença do alelo CC+CT evidencia 3,0%. No cruzamento dos dados de LDL-c com o componente genético, a prevalência de foi de 7,8% para CC+CT. A análise estatística exibiu um $p > 0,05$ mostrando que não há diferença entre policiais com valores normais e alterados de CT e LDL-c para os genótipos CC+CT e TT no grupo caso.

Tabela 4. Frequências alélicas do polimorfismo do gene *LDLR* rs2228671 associado aos níveis de CT e LDL-c

Variável	Caso (dislipidemia)				*p-valor
	CC+CT (n=102)		TT (n=14)		
	n	f(%)	n	f(%)	
**CT (mg/dL)					
≥310	3	3,0	0	0	0.4654
<310	99	97,0	14	100	
**LDL-c (mg/dL)					
≥190	8	7,8	0	0	0,1682
<190	90	88,2	14	100	
Indeterminado	4	4,0	0	0	

*Teste G (comparando os valores de CT e LDL-c para os genótipos CC+CT e TT)

Na análise genética associada ao índice de massa corporal (IMC), observou-se maiores concentrações de policiais para a classificação de sobrepeso ou pré-obesidade e obesidade grau I. Destaca-se o genótipo CC com frequências de 33,6% e 19,8% e CT com 10,3% e 2,6% para o grupo com presença de dislipidemia. O grupo controle exibiu uma frequência de CC de 27,4% para a classificação nutricional eutrófica, porém uma maior prevalência de indivíduos na condição de pré-obesidade, um índice de 47,6%.

A análise estatística através do teste G evidenciou que policiais que apresentam genótipo CC do grupo caso tem maior probabilidade de desenvolver obesidade, quando comparado com o grupo controle. De igual forma, policiais com genótipo CC+CT tem maior probabilidade de desenvolver obesidade em relação ao grupo controle.

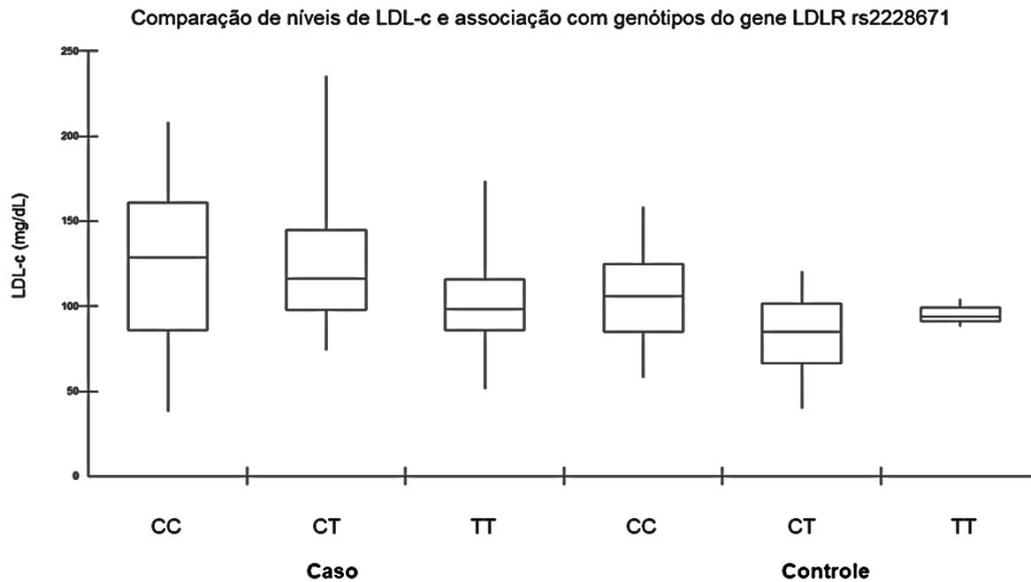
Tabela 5. Associação de alelos do gene *LDLR* com diagnóstico nutricional de obesidade feito pelo IMC (14)

IMC	rs2228671						Diagnóstico Nutricional
	Caso (n=116)			Controle (n=84)			
	CC	CT	TT	CC	CT	TT	
<18,5	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	Magro ou Baixo Peso
18,5 - 24,9	5 (4,3)	5 (4,3)	1 (0,9)	23 (27,4)	4 (4,8)	2 (2,4)	Normal ou Eutrófico
25,0 - 29,9	39 (33,6)	12 (10,3)	9 (7,8)	40 (47,6)	6 (7,1)	1 (1,2)	Sobrepeso ou Pré-Obeso
30,0 - 34,9	23 (19,8)	3 (2,6)	3 (2,6)	4 (4,8)	2 (2,4)	0 (0,0)	Obesidade I
35,0 - 39,9	4 (3,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	Obesidade II
≥40,0	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	Obesidade Grave
Não determinado	7 (6,0)	3 (2,6)	1 (0,9)	2 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	-----

*O teste estatístico aplicado foi para as faixas sobrepeso, obesidade I, II, grave e não determinado. Teste G= $p < 0,0043$ (comparando pacientes com genótipo CC entre grupo caso e controle); $p = 1,0000$ (comparando pacientes com genótipo CT entre grupo caso e controle e TT entre grupo caso e controle); $p = 0,0077$ (comparando pacientes CC+CT entre grupo caso e controle); $p = 1,000$ (comparando pacientes com genótipo TT entre grupo caso e controle).

Na análise comparativa entre os genótipos CC, CT e TT do grupo caso e controle, exibiu se através do teste qui-quadrado diferença estatística significativa entre todos os grupos, apontando que o genótipo dominante homocigoto CC apresenta níveis séricos maiores de LDL-c, quando comparado com o grupo controle.

Figura 1. Boxplot comparativo dos valores séricos de LDL-c associados aos genótipos do gene *LDLR*



Foram excluídos 4 pacientes do grupo caso dessa análise, pois apresentaram valores indeterminados de LDL-c. *Teste Qui-quadrado comparando genótipo CC do grupo caso e controle ($p < 0,0001$), genótipo CT ($p < 0,0001$) e genótipo TT ($p < 0,0001$).

4. Discussão

As dislipidemias são prevalentes na força policial, uma vez que o trabalho desse oficial envolve elevados níveis de estresse laboral, podendo desenvolver comorbidades importantes, como diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, hipertrigliceridemia, hiperinsulinemia, aterosclerose, irritação e insônia, sendo condições fortemente ligadas ao desenvolvimento da obesidade e DCV's, apresentando frequência maior nesse grupo populacional, frente a outras profissões¹⁴⁻¹⁶.

De acordo com a última diretriz de dislipidemia publicada no ano de 2013, a classificação das alterações lipídico-metabólicas apresenta cunho hereditário envolvendo fatores genéticos e a segunda via sendo alterações lipídicas de caráter secundário, podendo estar associado a condições ambientais, como o estilo de vida¹⁷.

Dentre as dislipidemias, destaca-se a HF, que pode ser diagnosticada através de critérios moleculares (genotípicos) somados aos critérios bioquímicos (fenotípicos). A HF apresenta caráter autossômico dominante com aumento significativo das taxas de LDL-c somado a presença de alterações clínicas, como xantomas tendíneos, arco corneal e doença aterosclerótica cardiovascular. Do ponto de vista genético, a HF é diagnosticada através da realização de testes genéticos que identificam mutações em genes específicos, como é o caso da proteína *LDLR* rs2228671. Mais de 2.251 mutações estão descritas para esse gene, exibindo um fenótipo clínico em mais de 84% dos casos avaliados através de

polimorfismos genéticos de nucleotídeo único¹⁸⁻²¹.

As taxas de LDL-c acima de 190 mg/dL evidenciam um risco três vezes maior de desenvolvimento de doença arterial coronariana em indivíduos com mutação genética, quando comparado aos indivíduos sem a mutação, uma vez que esses pacientes desenvolveram alterações de LDL-c desde a infância e progredindo ao longo da vida^{16,18,19}.

Nosso estudo mostrou que o genótipo CC do gene LDLR apresenta maior risco de desenvolvimento de alterações lipídicas associadas a HF e obesidade. Esses dados são contrários ao estudo de Jha et al. (2020) realizado na Índia, que evidenciou que o gene rs2228671 apresentou o genótipo TT como maior prevalente na elevação do risco de desenvolvimento da doença arterial coronariana.

Por outro lado, Pourzargham et al. (2020), em um estudo realizado com 248 pacientes no Irã, avaliou frequência genotípica do gene rs2228671, mostrando prevalência dos genes CC e CT na determinação do risco para alterações cardíacas e infarto agudo do miocárdio, corroborando com os achados deste estudo.

Na análise comparativa dos índices de LDL-c, Linsel-Nitsckel et al. (2008), em um estudo randomizado evidenciou que o alelo T é protetor, diminuindo as taxas de LDL-c, corroborando com este estudo, que evidenciou taxas menores de LDL-c para pacientes caso e controle.

5. Considerações Finais

Concluimos que o alelo C do gene LDLR rs2228671 em homozigose dominante CC e heterozigose dominante CT apresenta elevado risco para o desenvolvimento de HF e obesidade frente ao alelo T, em policiais militares. Já o alelo T mostra-se protetor na redução dos níveis de colesterol LDL, mostrando benefício aos portadores do genótipo TT. O estudo apresentou algumas limitações, como falta de avaliação clínica aprofundada para diagnóstico preciso de HF, sendo necessário a execução de mais estudos nesse grupo para elucidação genética das investigações.

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas e Agravos não Transmissíveis no Brasil 2021-2030. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021.
2. Saúde. Diretrizes e Recomendações para o Cuidado Integral de Doenças Crônicas Não-Transmissíveis. 2008. Disponível em:

https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_recomendacoes_cuidado_doencas_cronicas.pdf.

3. Oliveira KLS, Santos LM. Luana Minharo dos. Percepção da saúde mental em policiais militares da força tática e de rua. *Sociologias*. 2010; 12(2): 224-250.
4. Luinsel XQ, Xie YN, Bai ZJ, Wang W. Mental stress and its related factors in armed police soldiers at high altitude. *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation*. 2006; 10(30): 60-62.
5. Garbarino S. Police and military. Sleepiness and human impact assessment. 2014; 4(2): 159-168.
6. Magnavita N; Garbarino S. Sleep, health and wellness at work: a scoping review. *International journal of environmental research and public health*. 2017; 14(11): 1347-1368.
7. Taylor Y. Merat N, Jamson S. The Effects of Fatigue on Cognitive Performance in Police Officers and Staff During a Forward Rotating Shift Pattern. *Saf Health Work*. 2019; 10(1): 67-74.
8. Paulino FR, Lourinho LA. O adoecimento psicológico do policial militar do Ceará. *Revista trabalho e sociedade, Fortaleza*. 2014; 2(2): 58-77.
9. Baynes JW, Dominicczak MH. *Bioquímica Médica*. [Elsevier]. (3th ed.), 2011.
10. Falud AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune NA, Sposito AC, Chagas ACP, Alencar FAC. Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose–2017. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2017; 109: 1-76.
11. Mion JR, Nobre FG, Amoedo C, Junior OA, Praxedes Jn, Machado CA, Pascoal I. IV Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial. *Arquivos Brasileiros de cardiologia*. 2004; 82(2): 1-57.
12. Izar MCO, Bertolami A, Filho RDS, Lottenberg AM, Assad MHV, Saraiva JFK, Chacra APM, Martinez TLR, Bahia LR, Faludi AA. Sposito AC, Coutinho ER, Neto JRF, Kato JT. ZAtualização da Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar–2021. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2021; 117(4): 782-844.
13. Williams RR, Hunt SC, Schumacker MC, Hegele RA, Leppert MF, Ludwig EH, Hopkins PN.. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *Am J Cardiol*. 2020; 72(2): 171-176.
14. Frighetto M. AVALIAÇÃO DE SAÚDE EM POLICIAIS MILITARES DE UM MUNICÍPIO DO MEIO OESTE CATARINESE. *Anuário Pesquisa e Extensão Unoesc Videira*. 2020; 5(2): e24695-e24695.
15. Nascimento VMS, Soares NMM, Oliveira DPM, Tele LL, Oliveira LAS, Silva JS. NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA E SAÚDE MENTAL EM POLICIAIS MILITARES DE SERGIPE, BRASIL. In: *Congresso Internacional em Saúde*. 2022.

16. Rughi AL, Basso C, Schuch NJ. Síndrome Metabólica e Fatores de Risco Cardiovascular em Policiais Militares: uma revisão da literatura. *Disciplinarum Scientia| Saúde*. 2021; 22(1): 123-133.
17. Jha CK, Mir R, Banu S, Elfaki I, Chahal SMS. Heterozygosity in LDLR rs2228671 and rs72658855 Gene is Associated with Increased Risk of Developing Coronary Artery Disease in India—A Case-Control Study. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders*. 2020; 20(3): 388-399.
18. Pourzargham P, Ataolahi M, Fouladseresht S, Khosropanah M, Doroudchi M. Association of anteroseptal hypokinesia after myocardial infarction with LDLR variation: A cross-sectional case-control study. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2021. 37(3): 87-95.
19. Linsel-Nitschke P, Gotz A, Erdmann J, Braenne I, Braund P, Hengstenberg C, Fischer M, Nour ED, Mokhari E, Mangino M, Lieb W, Lamina C, Kronenberg F. Lifelong reduction of LDL-cholesterol related to a common variant in the LDL-receptor gene decreases the risk of coronary artery disease—a Mendelian randomisation study. *Plos One*. 2008. 3(8): .e2986.
20. Xavier HT, Izar MC, Neto FJR, Assad MH, Sposito AC, Fonseca FA, Santos JE, Santos RD, Bertolami MC, Faludi AA, Martines LR, Diamant J, Guimaraes A. V Diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2013; 101(3): 1-20.
21. Linsel-Nitschke P, Gotz AE, Braenne I, Braund P, Hengstenberg C, Stark K, Fischer M, Schreiber S, Nour ED, Mokhari E, Schaefer A, Mangino M. Lifelong reduction of LDL-cholesterol related to a common variant in the LDL-receptor gene decreases the risk of coronary artery disease—a Mendelian randomisation study. *Plos One*. 2008. 3(8): .e2986.
22. Abeso. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Diretrizes brasileiras de obesidade, 2016. Disponível em: <https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2019/12/diretrizes-download-diretrizes-brasileiras-de-obesidade-2016.pdf>.