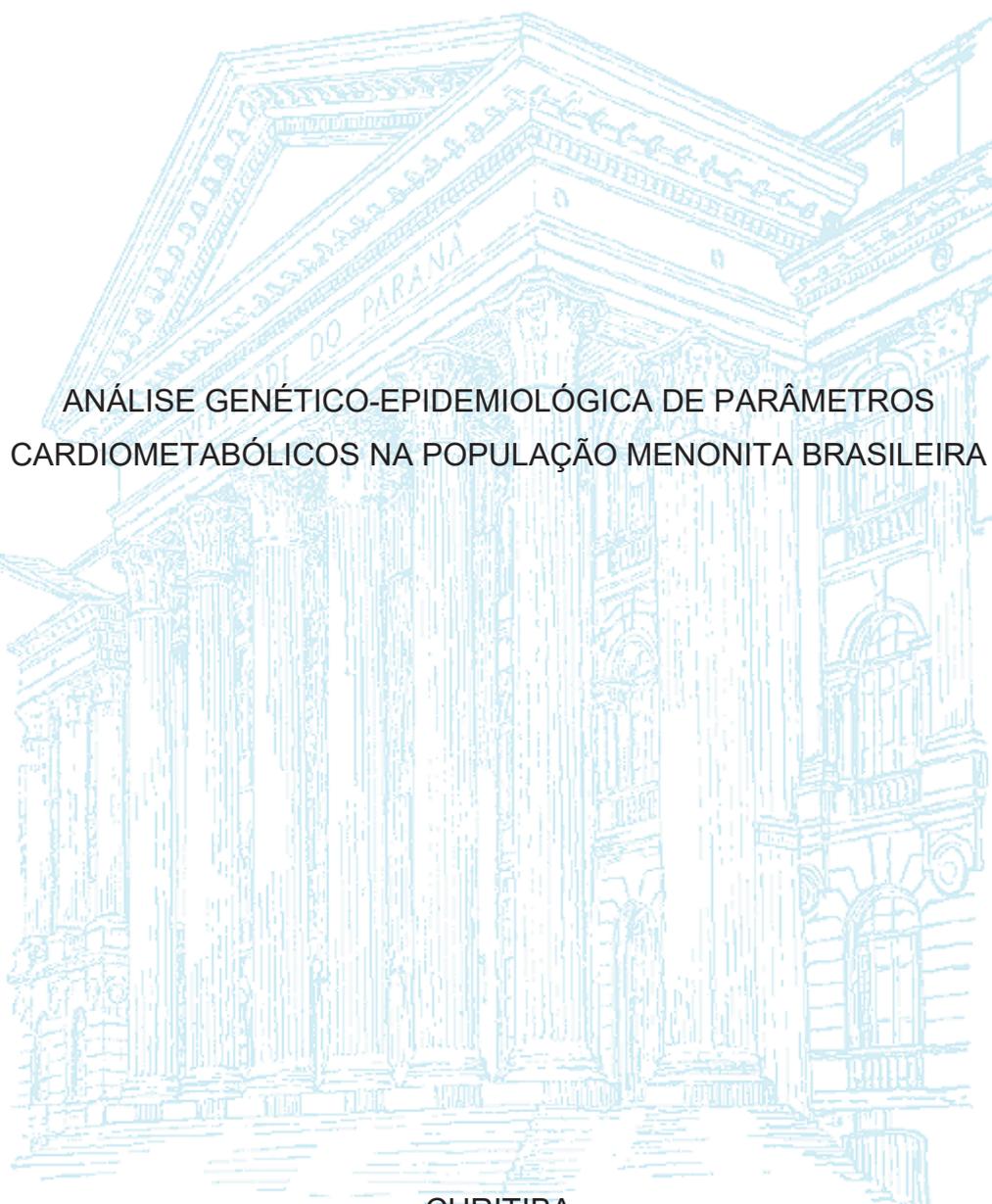


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

WILIAN APARECIDO VIEIRA JUNIOR



ANÁLISE GENÉTICO-EPIDEMIOLÓGICA DE PARÂMETROS
CARDIOMETABÓLICOS NA POPULAÇÃO MENONITA BRASILEIRA

CURITIBA

2020

WILIAN APARECIDO VIEIRA JUNIOR

ANÁLISE GENÉTICO-EPIDEMIOLÓGICA DE PARÂMETROS
CARDIOMETABÓLICOS NA POPULAÇÃO MENONITA BRASILEIRA

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Genética do Setor de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Genética.

Orientadora: Prof^a Dr^a Márcia Holsbach
Beltrame

Coorientadora: Prof^a Dr^a Angelica Beate Winter
Boldt

CURITIBA

2020

Universidade Federal do Paraná. Sistema de Bibliotecas.
Biblioteca de Ciências Biológicas.
(Rosilei Vilas Boas – CRB/9-939).

Viera Junior, Wilian Aparecido.

Análise genético-epidemiológica de parâmetros cardiometabólicos na população menonita brasileira. / Wilian Aparecido Vieira Junior. – Curitiba, 2020.

106 f. : il.

Orientadora: Márcia Holsbach Beltrame.

Coorientadora: Angelica Beate Winter Boldt.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Genética.

1. Dislipidemia. 2. Butirilcolinesterase. 3. Menonitas. I. Título. II. Beltrame, Márcia Holsbach. III. Boldt, Angelica Beate Winter. IV. Universidade Federal do Paraná. Setor de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Genética.

CDD (20. ed.) 613.2



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO GENÉTICA -
40001016006P1

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em GENÉTICA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de **WILIAN APARECIDO VIEIRA JUNIOR** intitulada: **Análise genético-epidemiológica de parâmetros cardiometabólicos na população menonita brasileira**, sob orientação da Profa. Dra. MARCIA HOLSBACH BELTRAME, que após terem inquirido o aluno e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 31 de Março de 2020.

Assinatura Eletrônica

27/04/2020 12:20:18.0

MARCIA HOLSBACH BELTRAME

Presidente da Banca Examinadora (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

18/04/2020 15:29:32.0

LUPE FURTADO ALLE

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

27/04/2020 17:07:58.0

KÁRITA CLÁUDIA FREITAS LIDANI

Avaliador Externo (HOSPITAL DE CLÍNICA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Setor de Ciências Biológicas, Centro Politécnico - CURITIBA - Paraná - Brasil
CEP 81531-980 - Tel: (41) 3361-1587 - E-mail: ppg-gen@ufpr.br

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.

Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 40010

Para autenticar este documento/assinatura, acesse <https://www.prrpg.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaoassinaturas.jsp> e insira o código 40010

AGRADECIMENTOS

Agradeço inicialmente à Universidade Federal do Paraná, por meio do PPG Genética, por proporcionar todos os meios necessários à realização da pesquisa e pelo suporte durante todo o período.

Às minhas orientadoras por me guiar nesta jornada, mostrando a trilha para a conclusão das diversas atividades, pelos ensinamentos e por todo o tempo despendido buscando atingir nossos objetivos. Um obrigado especial à professora Angelica por ter me dado a oportunidade de entrar no mestrado mesmo sabendo de toda a minha inexperiência.

Aos meus colegas de laboratório, com os quais aprendi muito, compartilhei experiências, conquistas e fracassos. Obrigado pela paciência e pelo apoio.

Aos amigos pelos conselhos, por entenderem minhas ausências e compartilharem os momentos de lazer, sempre que era possível.

À minha família por sempre me apoiar em todas as minhas decisões e escolhas, principalmente à minha mãe que nunca mediu esforços para proporcionar condições para que eu chegasse onde cheguei.

À minha esposa Camila, pela compreensão de minhas ausências e por estar sempre ao meu lado, me apoiando e dando suporte sempre que precisava. Te amo.

À toda a comunidade Menonita por participar e acreditar na nossa pesquisa, nos cedendo muito mais que amostras biológicas, compartilhando suas histórias e nos fazendo compreender muito mais sobre seus antepassados e sua cultura, nos proporcionando experiências únicas e de muito aprendizado.

A todos que de alguma forma colaboraram para a realização deste estudo.

RESUMO

As dislipidemias são distúrbios metabólicos caracterizados por níveis lipídicos alterados. Tem suas causas relacionadas ao estilo de vida e hábitos alimentares e, juntamente com outros fatores, contribui para o surgimento das doenças cardiovasculares (DCVs). Diversos polimorfismos genéticos estão associados com o metabolismo lipídico, entre eles o rs1126680 e o rs1803274 do gene *BCHE*, que codifica a enzima butirilcolinesterase (BChE), cuja atividade está associada aos níveis lipídicos. Outros SNPs relacionados aos níveis lipídicos são o rs646776, na região regulatória dos genes *SORT1/CELSR2/PSRC1* e o rs445925 do gene *APOE*. Este estudo foi realizado com a população menonita sul brasileira, que faz parte do grupo anabatista originado em meados do século XVI e durante sua história passou por diversas migrações, eventos de gargalo de garrafa e isolamento populacional que já ultrapassa 5 séculos, sendo a população ideal para estudos genéticos. Dentre as três localidades analisadas foram verificados maiores níveis de LDL e colesterol total, assim como IMC, em Colônia Nova (RS), em comparação com as comunidades de Curitiba e Witmarsum (ambas no Paraná), mas a média de idade também é maior em relação às demais, o que possivelmente explica esta diferença. Nas comunidades menonitas, foi verificada maior prevalência de dislipidemias (52,2%) e sobrepeso (55,8%) em relação a população brasileira e de sobrepeso e obesidade (30,7%) em relação a europeia, sendo maiores em homens e associada a atividade enzimática da BChE. As dislipidemias também foram associadas a presença do alelo A do rs1803274 (variante *K*) do gene *BCHE*, assim como ao genótipo AA. Dentre as dislipidemias categorizadas, a hipertrigliceridemia e a hipercolesterolemia têm menor frequência entre os menonitas. A hipertrigliceridemia foi ainda associada ao genótipo AA do rs1126680 (variante *-116*) e a presença do alelo A do rs1803274, ambas do gene *BCHE*. O genótipo AA da variante *K* também foi associado ao HDL baixo. A presença do alelo A das variantes *K* e *-116* há muito vem sendo descrito como associado a valores reduzidos de atividade enzimática, o que foi verificado também dentro da população menonita, tendo os participantes com genótipo AA (*-116*) níveis de atividade 41,3% menores e portadores do alelo A 17,2% menores que indivíduos GG. A atividade enzimática da BChE também foi associada ao sobrepeso, obesidade e dislipidemias, correlacionada com os níveis lipídicos e apresentou diferenças estatisticamente significativas de atividade em não-menonitas. Menonitas apresentaram menores níveis de atividade enzimática da BChE, possivelmente, devido a maior frequência do alelo *-116A* na sua população (10,4%) em relação aos não-menonitas analisados (4,1%). O alelo A do rs445925 foi menos frequente entre os menonitas (11,1%) e foi associado com menores níveis de LDL tanto em menonitas quanto em não-menonitas. As prevalências de dislipidemias, sobrepeso e obesidade dentre os menonitas mostram a necessidade de maior atenção relacionada à saúde pública nestas comunidades, assim como a conscientização de seus membros sobre a importância de hábitos de vida saudáveis, buscando combater estas comorbidades.

Palavras-chave: Dislipidemia. Butirilcolinesterase (BCHE). Menonitas.

ABSTRACT

Dyslipidemias are metabolic disorders characterized by altered lipid levels. The causes are related to lifestyle and eating habits and, along with other factors, contributes to the onset of cardiovascular diseases (CVDs). Several genetic polymorphisms are associated with lipid metabolism, including rs1126680 and rs1803274 of the *BCHE* gene, which codes for the enzyme butyrylcholinesterase (BChE), whose activity is associated with lipid levels. Other SNPs related to lipid levels are rs646776, in the regulatory region of the *SORT1/CELSR2/PSRC1* genes and rs445925 of the *APOE* gene. This study was carried out with the South Brazilian Mennonite population, which is part of the Anabaptist group that originated in the middle of the 16th century and during its history went through several migrations, events of bottle necks and population isolation that already exceeds 5 centuries, being the ideal population for genetic studies. Among the three locations analyzed, higher levels of LDL and total cholesterol were found, as well as BMI, in Colônia Nova (RS), in comparison with the communities of Curitiba and Witmarsum (both in Paraná), but the average age is also higher in comparison to the other locations, which possibly explains this difference. In the Mennonite communities, a higher prevalence of dyslipidemia (52.2%) and overweight (55.8%) was found in relation to the Brazilian population and overweight and obesity (30.7%) in relation to the European population, being higher in men and associated with BChE enzymatic activity. Dyslipidemias were also associated with the presence of the A allele of rs1803274 (*K* variant) of the *BCHE* gene, as well as the AA genotype. Among the categorized dyslipidemias, hypertriglyceridemia and hypercholesterolemia are less frequent among Mennonites. Hypertriglyceridemia was also associated with the AA genotype of rs1126680 (*-116* variant) and the presence of the A allele of rs1803274, both from the *BCHE* gene. The genotype AA of the *K* variant was also associated with low HDL. The presence of the A allele of *K* and *-116* variants has long been described as associated with reduced values of enzyme activity, which was also verified within the Mennonite population, with participants with genotype AA (*-116*) having levels of activity 41.3% smaller and carriers of the A allele 17.2% smaller than GG individuals. The enzymatic activity of BChE was also associated with overweight, obesity and dyslipidemia, correlated with lipid levels and showed statistically significant differences in activity in non-Mennonites. Mennonites had lower levels of BChE enzyme activity, possibly due to the higher frequency of the *-116A* allele in their population (10.4%) compared to the non-Mennonites analyzed (4.1%). The A allele of rs445925 was less frequent among Mennonites (11.1%) and was associated with lower LDL levels in both Mennonites and non-Mennonites. The prevalence of dyslipidemia, overweight and obesity among the Mennonites demonstrates a need for greater attention related to public health in these communities, as well as the awareness of its members about the importance of healthy lifestyle habits, in order to decrease these comorbidities.

Key-words: Dyslipidemias, Butyrylcholinesterase (BCHE), Mennonites.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - ESTRUTURA QUÍMICA DO COLESTEROL	18
FIGURA 2 - ESTRUTURA QUÍMICA DO TRIGLICERÍDEO.....	19
FIGURA 3 - REPRESENTAÇÃO DA ESTRUTURA DE UMA LIPOPROTEÍNA	21
FIGURA 4 - FLUXOGRAMA PARA TRATAMENTO DE DISLIPIDEMIAS.....	25
FIGURA 5 - MOVIMENTOS MIGRATÓRIOS MENONITAS ATRAVÉS DOS SÉCULOS	31
FIGURA 6 - DISTRIBUIÇÃO DO IMC NA POPULAÇÃO MENONITA, DE ACORDO COM O SEXO E LOCAL DE MORADIA.....	50
FIGURA 7 - NÍVEIS LIPÍDICOS DENTRE A POPULAÇÃO MENONITA.....	54
FIGURA 8 - NÍVEIS DE HDL E TRIGLICERÍDEOS EM MENONITAS, DE ACORDO COM O SEXO	55
FIGURA 9 - NÍVEIS DE COLESTEROL TOTAL E LDL EM MENONITAS DAS TRÊS COMUNIDADES	56
FIGURA 10 - DADOS E DISTRIBUIÇÃO DA ATIVIDADE ENZIMÁTICA DA BCHE NA AMOSTRA TOTAL	58
FIGURA 11 - ATIVIDADE ENZIMÁTICA DA BCHE, DE ACORDO COM A ANCESTRALIDADE E O SEXO	59
FIGURA 12 - ATIVIDADE ENZIMÁTICA DA BCHE EM MENONITAS, DE ACORDO COM A COMUNIDADE E DISLIPIDEMIA.....	60
FIGURA 13 - ATIVIDADE ENZIMÁTICA DA BCHE EM MENONITAS, DE ACORDO COM AS DISLIPIDEMIAS.....	60
FIGURA 14 - ATIVIDADE ENZIMÁTICA DA BCHE EM MENONITAS, DE ACORDO COM O IMC	61
FIGURA 15 - ATIVIDADE ENZIMÁTICA, DE ACORDO COM O GENÓTIPO RS1126680	65
FIGURA 16 - NÍVEIS DE LDL, DE ACORDO COM O GENÓTIPO RS445925	66
FIGURA 17 - ATIVIDADE ENZIMÁTICA, DE ACORDO COM O GENÓTIPO RS1803274	67

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - CLASSIFICAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL DE ACORDO COM O IMC.....	40
TABELA 2 - NÍVEIS LIPÍDICOS PARA CARACTERIZAÇÃO DE DISLIPIDEMIAS CONFORME V DIRETRIZ BRASILEIRA DE DISLIPIDEMIA	42
TABELA 3 - PRIMERS UTILIZADOS PARA GENOTIPAGEM	45
TABELA 4 - PARAMETROS PARA OTIMIZAÇÃO DAS REAÇÕES (TERMOCICLADOR)	45
TABELA 5 - PARAMETROS PARA OTIMIZAÇÃO DAS REAÇÕES (REAGENTES)	46
TABELA 6 - DISTRIBUIÇÃO SEXUAL E ETÁRIA EM MENONITAS E NÃO MENONITAS, DE ACORDO COM O LOCAL DE MORADIA	48
TABELA 7 - DISTRIBUIÇÃO SEXUAL POR FAIXA ETÁRIA DOS MENONITAS... ..	49
TABELA 8 - DISTRIBUIÇÃO DO IMC EM MENONITAS E NÃO-MENONITAS, DE ACORDO COM O LOCAL DE MORADIA E SEXO	51
TABELA 9 - CONSUMO ALIMENTAR DA AMOSTRA MENONITA, DE ACORCO COM O LOCAL DE MORADIA.....	52
TABELA 10 - SEDENTARISMO DE ACORDO COM A ANCESTRALIDADE, SEXO E LOCAL DE MORADIA	53
TABELA 11 - VALORES DESCRITIVOS DE NÍVEIS LIPÍDICOS, EM MENONITAS E NÃO-MENONITAS.....	54
TABELA 12 - DISLIPIDEMIAS EM MENONITAS DE ACORDO COM O SEXO	57
TABELA 13 - DISTRIBUIÇÃO DAS DISLIPIDEMIAS ENTRE MENONITAS, DE ACORDO COM O SEXO	57
TABELA 14 - DISTRIBUIÇÃO DAS DISLIPIDEMIAS ENTRE MENONITAS E NÃO-MENONITAS	58
TABELA 15 - CORRELAÇÃO ENTRE ATIVIDADE DA BCHE E PARÂMETROS LIPIDICOS NA POPULAÇÃO MENONITA	61
TABELA 16 - FREQUÊNCIAS GENOTÍPICAS DOS SNPs ANALISADOS EM MENONITAS E NÃO-MENONITAS	63
TABELA 17 - FREQUÊNCIAS ALÉLICAS E DE PORTADORES EM MENONITAS E NÃO MENONITAS	63
TABELA 18 - FREQUÊNCIAS ALÉLICAS NAS COMUNIDADES MENONITAS....	64

LISTA DE TABELAS SUPLEMENTARES

TABELA SUPLEMENTAR 1 - VALORES DESCRITIVOS DE IDADE, ATIVIDADE ENZIMÁTICA DA BCHE E NÍVEIS LIPÍDICOS, DE ACORDO COM A ANCESTRALIDADE.....	94
TABELA SUPLEMENTAR 2 - VARIÁVEIS UTILIZADAS NA PESQUISA	94
TABELA SUPLEMENTAR 3 - DISTRIBUIÇÃO SEXUAL E POR FAIXA ETÁRIA DOS MENONITAS, DE ACORDO COM O LOCAL DE MORADIA	96
TABELA SUPLEMENTAR 4 - VALORES DESCRITIVOS DE IMC, DE ACORDO COM O LOCAL DE MORADIA E SEXO	96
TABELA SUPLEMENTAR 5 - DISTRIBUIÇÃO DE DISLIPIDEMIAS, DE ACORDO COM O LOCAL DE MORADIA	96
TABELA SUPLEMENTAR 6 - DISTRIBUIÇÃO DOS NÍVEIS DE ATIVIDADE ENZIMÁTICA DISLIPIDEMIAS, DE ACORDO COM O LOCAL DE MORADIA.....	97
TABELA SUPLEMENTAR 7 - REGRESSÃO LOGÍSTICA MULTIVARIADA – DISLIPIDEMIAS.....	98
TABELA SUPLEMENTAR 8 - REGRESSÃO LOGÍSTICA MULTIVARIADA – HIPERTRIGLICERIDEMIA	100
TABELA SUPLEMENTAR 9 - REGRESSÃO LOGÍSTICA MULTIVARIADA – HDL BAIXO	102
TABELA SUPLEMENTAR 10 - REGRESSÃO LOGÍSTICA MULTIVARIADA - HIPERCOLESTEROLEMIA	103
TABELA SUPLEMENTAR 11 - REGRESSÃO LOGÍSTICA MULTIVARIADA – SOBREPESO/OBESIDADE	104
TABELA SUPLEMENTAR 12 - REGRESSÃO LOGÍSTICA MULTIVARIADA – OBESIDADE	106

LISTA DE SIGLAS

ACHÉ – Acetilcolinesterase
APOE – Apolipoproteína E
AVE - Acidente Vascular Encefálico
BChE - Butirilcolinesterase
CEP SCS - Comitê de Ética em Pesquisa do Setor de Ciências da Saúde
CON - Colônia Nova
CONEP – Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CT - Colesterol Total
CWB - Colônia Curitiba
CWI - Colônia Witmarsum
DAC - Doença Arterial Coronariana
DCV – Doenças Cardiovasculares
DM – Diabete Milito
DNA - *Deoxyribonucleic Acid* (Ácido Desoxirribonucleico)
EDTA - *Ethylenediamine Tetraacetic Acid* (Ácido etilenodiamino tetra-acético)
GBR - *British in England and Scotland* (Britânicos na Inglaterra e Escócia)
HDL – *High-Density Lipoprotein* (Lipoproteína de alta densidade)
HGH – *Human Growth Hormone* (Hormônio do crescimento humano)
HF - Hipercolesterolemia Familiar
IBS - *Iberian populations in Spain* (População Ibérica na Espanha)
IDH – Índice de Desenvolvimento Humano
IDL – *Intermediate-Density Lipoprotein* (Lipoproteína de densidade intermediária)
IMC - Índice de Massa Corporal
LDL – *Low-Density Lipoprotein* (Lipoproteína de baixa densidade)
MEV – Mudança de Estilo de Vida
OMS – Organização Mundial da Saúde
OR - *Odds Ratio* (Razões de chances)
PNAD - Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílio
PNS - Pesquisa Nacional de Saúde
PR - Paraná
RS - Rio Grande do Sul
SE - Sem especificação

SNP - *Single Nucleotide Polymorphism* (Polimorfismo de nucleotídeo único)

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TG - Triglicerídeos

USA - *United States of America* (Estados Unidos da América)

VIGITEL - Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas

Realizado por Telefone

VLDL - *Very Low-Density Lipoprotein* (Lipoproteína de muito baixa densidade)

LISTA DE ABREVIATURAS

dL - Decilitro

freq – Frequência

°C - Graus *Celcius*

kg - Kilograma

L - Litro

m – Metro

µl – Microlitro

mg - Miligrama

mL – Mililitro

mM – Milimolar

nº - Número

ng - Nanograma

pb - Pares de Base

u - Unidades

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	18
2.1	LIPÍDEOS	18
2.1.1	Esteróis, ácidos graxos e fosfolípídios	18
2.1.2	Lipoproteínas	20
2.2	DISLIPIDEMIAS	21
2.2.1	Caracterização e diagnóstico	21
2.2.2	Hipercolesterolemia familiar	23
2.2.3	Tratamento e efeitos colaterais	24
2.3	BUTIRILCOLINESTERASE	26
2.3.1	Colinas e colinesterases	26
2.3.2	Butirilcolinesterase	27
2.3.3	Gene <i>BCHE</i>	28
2.4	OUTRAS VARIANTES GENÉTICAS ASSOCIADAS A DISLIPIDEMIAS	29
2.4.1	rs445925 (<i>APOE</i>)	29
2.4.2	rs646776 (<i>SORT1/CELSR2/PSRC1</i>)	30
2.5	POPULAÇÃO MENONITA	30
3	OBJETIVOS	34
3.1	OBJETIVO GERAL	34
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	34
4	JUSTIFICATIVA E HIPÓTESE	35
4.1	JUSTIFICATIVA	35
4.2	HIPÓTESE	36
5	MATERIAIS E MÉTODOS	37
5.1	APROVAÇÃO ÉTICA	37
5.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO, EXCLUSÃO E COLETAS	37
5.3	QUESTIONÁRIO	38
5.4	DADOS ANTROPOMÉTRICOS	40
5.5	COLETA DE MATERIAL BIOLÓGICO	41
5.6	EXAME DE PERFIL LIPÍDICO	41
5.7	EXTRAÇÃO DE DNA	42
5.8	MEDIDA DE ATIVIDADE DA <i>BCHE</i>	43

5.9	GENOTIPAGEM POR PCR ALELO ESPECÍFICA.....	44
5.10	ANÁLISE DOS DADOS.....	46
6	RESULTADOS	48
6.1	CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA - SEXO E IDADE	48
6.2	ANÁLISE DA BIOMETRIA: IMC.....	49
6.3	ANÁLISE DO QUESTIONÁRIO DE LEVANTAMENTO EPIDEMIOLÓGICO.....	51
6.3.1	Hábitos alimentares.....	52
6.3.2	Sedentarismo	53
6.4	PERFIL LIPÍDICO	53
6.4.1	Níveis lipídicos	53
6.4.2	Dislipidemias	56
6.5	ATIVIDADE ENZIMÁTICA DA BCHE.....	58
6.6	CORRELAÇÕES ENTRE AS VARIÁVEIS QUANTITATIVAS.....	61
6.7	ASSOCIAÇÕES GENÉTICAS.....	62
6.7.1	rs646776 (<i>SORT1/CELSR2/PSRC1</i>).....	64
6.7.2	rs1126680 (<i>BCHE</i> - VARIANTE -116).....	64
6.7.3	rs445925 (<i>APOE</i>).....	65
6.7.4	rs1803274 (VARIANTE <i>K</i> - <i>BCHE</i>).....	66
6.8	ASSOCIAÇÕES ENCONTRADAS.....	67
7	DISCUSSÃO	69
7.1	POPULAÇÃO MENONITA	69
7.2	DISLIPIDEMIAS	70
7.2.1	Níveis lipídicos	70
7.2.2	rs445925 (<i>APOE</i>).....	71
7.2.3	rs646776 (<i>SORT1/CELSR2/PSRC1</i>).....	72
7.2.4	IMC.....	73
7.2.5	Hipertrigliceridemia, hdl baixo e consumo alimentar	75
7.2.6	Comparações populacionais	76
7.3	ATIVIDADE ENZIMÁTICA DA BCHE.....	77
7.3.1	rs1126680 (-116) e rs1803274 (<i>K</i>) (<i>BCHE</i>).....	78
7.4	LIMITAÇÕES DO ESTUDO	80
8	CONCLUSÃO	82
	REFERÊNCIAS	84
	APENDICE 1 - TABELAS SUPLEMENTARES	94

1 INTRODUÇÃO

As dislipidemias são um conjunto de distúrbios metabólicos caracterizadas por alterações nos níveis séricos de lipídeos, como a elevação do colesterol LDL (*Low Density Lipoprotein*) e/ou triglicerídeos, baixa atividade da enzima lipoproteína lipase e por níveis baixos de HDL (*High Density Lipoprotein*) no sangue. Quando presentes, aumentam o risco de eventos cardiovasculares, devido à deposição de placas ateroscleróticas nas artérias (MARSHALL et al., 2014). Elas variam de acordo com o tipo de lipoproteína envolvida, sendo a Hipercolesterolemia isolada caracterizada por níveis elevados de colesterol LDL (maior ou igual a 160 mg/dL), a Hipertrigliceridemia isolada pelo aumento de triglicerídeos (maior ou igual a 150 mg/dL ou 175 mg/dL sem jejum) e a deficiência familiar de HDL, por baixos níveis de HDL (em homens menor que 40 mg/dL e em mulheres menor que 50 mg/dL) isolado ou em associação com o aumento de LDL-C ou de TG, entre outras.

Sua causalidade está relacionada com uma dieta rica em açúcar e gorduras associada ao sedentarismo e obesidade, além de doenças como diabetes mellitus (DM), hipotireoidismo e efeitos colaterais devido ao uso de medicamentos. Ainda, pode ter causas exclusivamente genéticas, como no caso da Hipercolesterolemia Familiar (HF). Existem diversos polimorfismos de genes associados a alterações nos níveis lipídicos, assim como relacionados as Doenças Cardiovasculares (DCVs), como os dos genes *LDLR*, *APOB*, *PSCK*, entre outros. O tratamento pode ser realizado de forma não medicamentosa por meio de Mudança de Estilo de Vida (MEV), que inclui dieta, atividade física aeróbica, redução do consumo de álcool e parar de fumar, e/ou com o uso de hipolipemiantes, que são medicamentos utilizados para a redução dos níveis lipídicos (XAVIER et al., 2013; STEIN et al., 2019).

Diversas enzimas estão relacionadas ao metabolismo de lipídeos, entre elas a butirilcolinesterase (BChE), que é uma enzima encontrada no plasma sanguíneo, responsável por hidrolisar ésteres de colina. Ela é codificada pelo gene *BCHE* e está envolvida no metabolismo de drogas como cocaína, heroína e succinilcolina, e na desintoxicação de venenos como pesticidas. A atividade da BChE está associada com as concentrações plasmáticas de lipídeos e lipoproteínas, assim como a obesidade (BENYAMIN et al., 2011; OLIVEIRA et al., 2017).

As dislipidemias primárias podem ser mais prevalentes em populações isoladas geneticamente, devido ao efeito da deriva genética sobre a frequência de variantes raras, que causam este fenótipo. A população menonita representa uma população geneticamente isolada de ancestralidade europeia, originada no século XVI, com o início do movimento anabatista pós-reforma (1525). Esta população sofreu perseguição político-religiosa em diversos momentos da sua história. Tal perseguição motivou o seu isolamento populacional, vários processos migratórios e efeitos “gargalos de garrafa”, que podem aumentar os efeitos da deriva sobre a frequência de variantes genéticas. Entre 1930 e 1934, parte da população menonita migrou da Rússia para o Brasil, estabelecendo suas principais colônias no Paraná e no Rio Grande do Sul (LOPES et al., 2016). Os menonitas presentes no Brasil são de ascendência holandesa, belga e alemã e vivem, de maneira geral, em comunidades isoladas (PAULS JUNIOR, 1980). Neste trabalho, foram analisadas as populações menonitas de Colônia Nova, localizada na cidade de Aceguá-RS, da Colônia Witmarsum, na cidade de Palmeira, e de Curitiba, ambas no Paraná.

Recentemente, por meio do projeto “Levantamento Epidemiológico dos Fenótipos e Doenças Complexas Existentes nas Comunidades Menonitas”, observou-se diferenças nas prevalências de obesidade e hipertensão arterial sistêmica (HAS) entre as colônias menonitas, assim como um efeito fundador para variantes genéticas associadas a HAS. Dada a associação entre estes fenótipos e dislipidemias, é possível que estes índices sejam um reflexo de alterações na frequência de dislipidemias, tendo em vista as dislipidemias resultarem em problemas cardíacos (SILVA, 2019). Contudo, não há informações publicadas sobre perfil lipídico, IMC e frequência de dislipidemias na população menonita ou relacionando polimorfismos de genes envolvidos no metabolismo de lipídios e de atividade enzimática da Butirilcolinesterase. Isto posto, este trabalho objetivou investigar se existe associação de parâmetros cardiometabólicos com a atividade enzimática da BChE e variantes genéticas previamente associadas com distúrbios lipídicos nas comunidades menonitas de Colônia Nova, Witmarsum e Curitiba.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

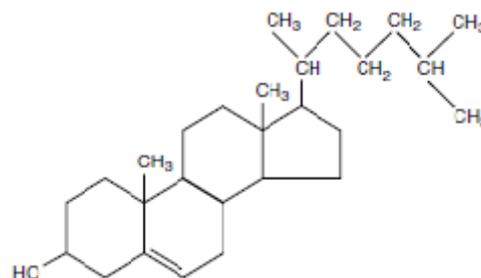
2.1 LIPÍDEOS

Os lipídeos são moléculas solúveis em solventes orgânicos e insolúveis em água, essenciais à vida. Contudo, quando em excesso, podem ser prejudiciais à saúde, levando a aterosclerose e demais eventos cardiovasculares. Os diversos tipos de lipídeos possuem estruturas químicas diferentes, mas com relação funcional próxima. Eles podem ser classificados em: esteróis, onde se inclui o colesterol; ácidos graxos, onde inclui-se o triacilglicerol (triglicerídeos ou triglicérides) e os fosfolipídios; e esfingolipídios e vitaminas lipossolúveis (MARSHALL et al., 2014), sendo o colesterol e os TGs os principais lipídeos plasmáticos.

2.1.1 Esteróis, ácidos graxos e fosfolipídios

O colesterol (FIGURA 1) é o principal esterol em humanos e está presente em todas as células, como um importante componente estrutural de membranas celulares, permitindo fluidez destas e ativação de suas enzimas. Apenas 20% do colesterol presente no corpo é oriundo da alimentação, sendo o restante da síntese, endógena. O colesterol é o principal precursor da síntese de hormônios esteroides, vitamina D e ácidos biliares, e é necessário para ativação de moléculas sinalizadoras neuronais. O excesso de colesterol é excretado do fígado, para a bile (HEGELE, 2009).

FIGURA 1 – ESTRUTURA QUÍMICA DO COLESTEROL

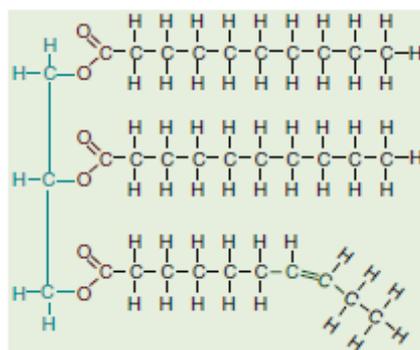


LEGENDA: O colesterol (C₂₇H₄₆O) é constituído por 4 anéis de hidrocarbonetos ligados a um grupo hidroxila em uma extremidade e a uma cauda de hidrocarbonetos, na outra.
 FONTE: MARSHALL et al. (2014).

Os ácidos graxos são compostos orgânicos que apresentam uma carboxila (carbono ligado a um oxigênio e uma hidroxila). Os relevantes à nutrição são de cadeias longas e apresentam variações nas quantidades de carbonos. Podem ser saturados ou insaturados, estes últimos divididos em monoinsaturados e poli-insaturados. De forma geral, os saturados são de origem animal e os insaturados de origem vegetal. Os ácidos graxos são oxidados para produção de energia por meio de β -oxidação, que resulta num encurtamento das cadeias e produção de acetil-CoA (MARSHALL et al., 2014).

Os TGs (FIGURA 2) são sintetizados por células do intestino e fígado, transportados pelo plasma e liberam ácidos graxos para beta-oxidação ou armazenamento por células periféricas (HEGELE, 2009). São compostos por um triéster de glicerina acrescido de grupos laterais de ácidos graxos. Sua fonte pode ser endógena, quando produzidos pelo fígado e transportados por VLDL ou exógena, quando oriundos da alimentação e transportados por quilomícrons. Os de origem exógena são hidrolisados no intestino por lipases e transformados em ácidos graxos livres e monoglicerídeos. Após uma refeição, mais de 90% dos triglicerídeos circulando no corpo são originários do intestino, com uma maior quantidade de quilomícrons, enquanto em períodos de jejum, o VLDL predomina juntamente com TGs produzidos pelo fígado. Os TGs do tecido muscular e adiposo são importantes fontes energéticas, sendo esta última a principal reserva energética do corpo. Quando necessário, ácidos graxos são mobilizados deste tecido pela ação da Lipase Hormônio Sensitiva, que é ativada por glucagon e adrenalina e inibida por insulina (MARSHALL et al., 2014; YUAN et al., 2007).

FIGURA 2 - ESTRUTURA QUÍMICA DO TRIGLICERÍDEO



LEGENDA: O triglicerídeo ($C_{55}H_{98}O_6$) é composto por um triéster de glicerina acrescido de grupos laterais de ácidos graxos.

FONTE: MARSHALL et al. (2014).

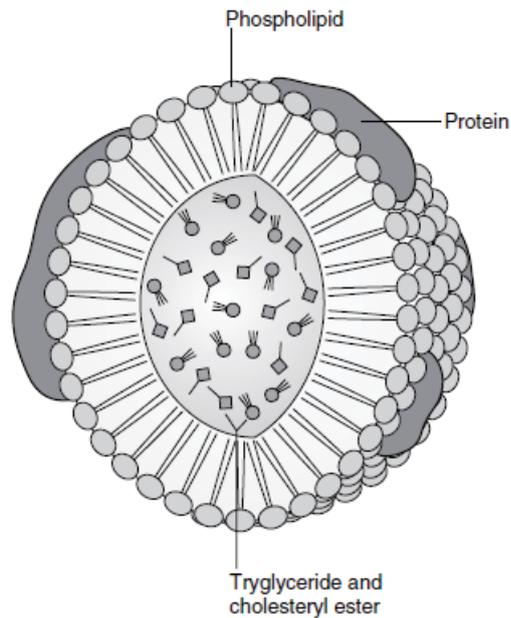
Os fosfolipídios são moléculas anfipáticas, com uma “cabeça” hidrofílica e “cauda” hidrofóbica e, assim como os TGs, tem uma estrutura de glicerol com dois ácidos graxos laterais e um grupo hidroxila ligado a uma amina, como uma colina ou serina. São importantes constituintes da bicamada lipídica da membrana celular. (MARSHALL et al., 2014).

2.1.2 Lipoproteínas

Lipoproteínas são macromoléculas esferoidais com um núcleo hidrofóbico que contém triglicerídeos e/ou ésteres de colesterol, envolto por uma camada de fosfolipídios anfipáticos, colesterol não esterificado e proteínas (MARSHALL et al., 2014). Sua função é de transportar o colesterol e o triglicerídeo (TG) pelo plasma, pois estes são insolúveis (HEGELE, 2009).

As lipoproteínas podem ser classificadas de acordo com a sua densidade, sua constituição proteica e tamanho, sendo sua densidade inversamente proporcional ao seu tamanho. A nomenclatura das lipoproteínas é baseada em sua densidade: Quilomícrons são as < 0,95 g/mL; Lipoproteína de muito baixa densidade – VLDL (do inglês “*Very Low-density Lipoprotein*”) de 0,95 a 1,006 g/mL; Lipoproteínas de densidade intermediária – IDL (do inglês “*Intermediate-density Lipoproteins*”), de 1,006 a 1,019 g/mL; Lipoproteínas de Baixa Densidade – LDL (do inglês “*Low-density Lipoproteins*”) de 1,019 a 1,063 g/mL; e Lipoproteínas de Alta Densidade – HDL (do inglês “*High-density Lipoprotein*”) de 1,063 a 1,210 g/mL. Estas classes não são consideradas homogêneas e sim, um contínuo de partículas de diferentes tamanhos e densidades (MARSHALL et al., 2014). Dentre estas, se destacam os quilomícrons e VLDL que são os transportadores de TGs, e o LDL, o IDL e o HDL que carregam o colesterol (HEGELE, 2009). O acúmulo de lipoproteínas ricas em colesterol, como o LDL, resulta em hipercolesterolemia, enquanto o acúmulo de quilomícrons e VLDL resulta em hipertrigliceridemia. A FIGURA 3 exemplifica as principais estruturas das lipoproteínas.

FIGURA 3 - REPRESENTAÇÃO DA ESTRUTURA DE UMA LIPOPROTEÍNA



LEGENDA: As lipoproteínas são macromoléculas esféricas com um núcleo hidrofóbico que contém triglicérides e/ou ésteres de colesterol, envolto por uma camada de fosfolípidos anfipáticos, colesterol não esterificado e proteínas.

FONTE: MARSHALL et al. (2014).

Os quilomícrons são a mais abundante classe de lipoproteínas. São sintetizadas no intestino e são os principais transportadores de TG originários da alimentação. Tem o maior diâmetro entre as lipoproteínas e a menor densidade. As lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) são produzidas pelo fígado e tem papel no transporte de TG endógeno. Após a sua formação, o VLDL é convertido em LDL, produzindo IDL como resíduo (MARSHALL et al., 2014).

2.2 DISLIPIDEMIAS

2.2.1 Caracterização e diagnóstico

As dislipidemias são caracterizadas por alterações nos níveis plasmáticos de LDL-C e/ou triglicérides e/ou de HDL-C. Geralmente, não apresentam sintomas característicos, dependendo do grau da doença, mas aumentam o risco de problemas cardiovasculares. São resultantes de fatores tanto ambientais quanto biológicos, estando frequentemente associadas a uma alimentação pouco saudável, principalmente relacionada à ingestão de grandes quantidades de

gordura saturadas (alimentos de origem animal e seus derivados), gorduras *trans* (presente principalmente em alimentos industrializados) e açúcares. Outras variantes causais são o sedentarismo (falta de atividade física) e doenças metabólicas que envolvem distúrbios na tireoide e hepáticos, além da composição genética individual e dos casos induzidos por medicamentos (FALUDI et al., 2017).

Os distúrbios dislipidêmicos podem ser classificados em hiperlipidemias e hipolipidemias (níveis plasmáticos elevados ou reduzidos de lipoproteínas, respectivamente). Essa classificação pode ser: etiológica, caracterizada por causas primárias, cujo distúrbio é de origem genética, como no caso da Hipercolesterolemia Familiar, ou secundárias, resultante de estilo de vida inadequado, comorbidades e medicamentos; fenotípica (Fredrickson), baseada nos padrões de lipoproteínas associadas as concentrações elevadas de CT e TG, onde distinguem-se seis tipos por meio de separação eletroforética ou ultracentrifugação; e, por fim, a laboratorial, que é a mais utilizada e de acordo com a fração lipídica alterada (FALUDI et al., 2017).

Sua caracterização é realizada por meio de análises laboratoriais, considerando as concentrações séricas de triglicerídeos (TGs), Lipoproteína de Baixa Densidade (LDL) e Lipoproteína de Alta Densidade (HDL). Os principais tipos de dislipidemias são: Hipercolesterolemia isolada, caracterizada pelo aumento isolado de LDL (≥ 160 mg/dL); Hipertrigliceridemia isolada, onde ocorre a elevação isolada de TG (≥ 150 mg/dL ou 175 mg/dL sem jejum); Hiperlipidemia mista, caracterizado pelos valores aumentados de LDL (≥ 160 mg/dL) e TG (≥ 150 mg/dL ou 175 mg/dL sem jejum); e HDL baixo, caracterizado pela redução de HDL (em homens menor que 40 mg/dL e em mulheres menor que 50 mg/dL) isoladamente ou em associação com o aumento de LDL e/ou TG (XAVIER et al., 2013).

Devido ao aumento dos níveis lipídicos, ocorre um acúmulo de gordura corporal e o aumento do peso, que pode levar à obesidade. Além disso, um excesso de lipoproteínas no plasma, como o LDL, pode interferir no relaxamento arterial, uma vez que essas partículas não catabolizadas são reconhecidas e absorvidas por macrófagos da parede arterial. Este acúmulo de macrófagos gera uma placa aterosclerótica que pode se romper na forma de trombos, resultando em doenças cardiovasculares, como doença arterial coronariana, acidente vascular encefálico, entre outros (HEGELE, 2009).

Segundo Lotufo et al. (2017), com base nos dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) realizada em 2013 com mais de 60.000 mil brasileiros, 12,5% da população brasileira tem colesterol alto, sendo mais prevalente em mulheres (15,1%) do que nos homens (9,7%), em indivíduos até 59 anos, brancos e com maior escolaridade, e mais frequente nas regiões sudeste (13,3%) e sul (13,0%). Segundo Scheidt-Nave et al. (2013), dentre a população alemã, mais similar à menonita, o número de dislipidêmicos chega a 65,1%, em média.

A obesidade, que compartilha as mesmas variantes causais das dislipidemias, está associada a diversas doenças cardiovasculares e diabetes melito tipo II (ALMEIDA et al. 2017). Segundo dados de 2017 da Pesquisa de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas Realizada por Telefone (VIGITEL BRASIL 2017), 54,0% da população brasileira está com sobrepeso e 18,9% é considerada obesa. No sul do país, a taxa de sobrepeso é de 52,6% e de obesidade, 17,4%. Estes valores são semelhantes aos encontrados na população europeia, que contribuiu grandemente para o *pool* gênico da população sul-brasileira, na qual 53,1% da população está com sobrepeso, sendo 15,9% com obesidade, e da população alemã, na qual o número de pessoas acima do peso é de 54%, sendo 17,8%, obesas (MARQUES et al., 2018).

2.2.2 Hipercolesterolemia Familiar

A Hipercolesterolemia Familiar (HF) é uma heredopatia caracterizada, assim como na Hipercolesterolemia isolada (ou comum), pelos elevados níveis do colesterol LDL (acima de 160 mg/dL). Contudo, estes não têm relação direta com a alimentação e hábitos de vida, e devem-se exclusivamente a fatores genéticos. Indivíduos com HF podem apresentar como sinais: xantomas tendíneos ou cutâneos (caracterizados pela deposição de acúmulos lipídicos nos tendões e sob a pele), arco corneano (opacificação na periferia da córnea, devido a deposição de lipídios), além de sintomas como dor no peito e angina, assim como um risco aumentado de desenvolver precocemente, doenças cardiovasculares (FERNANDES et al., 2015; ZECH; HOEG, 2008)

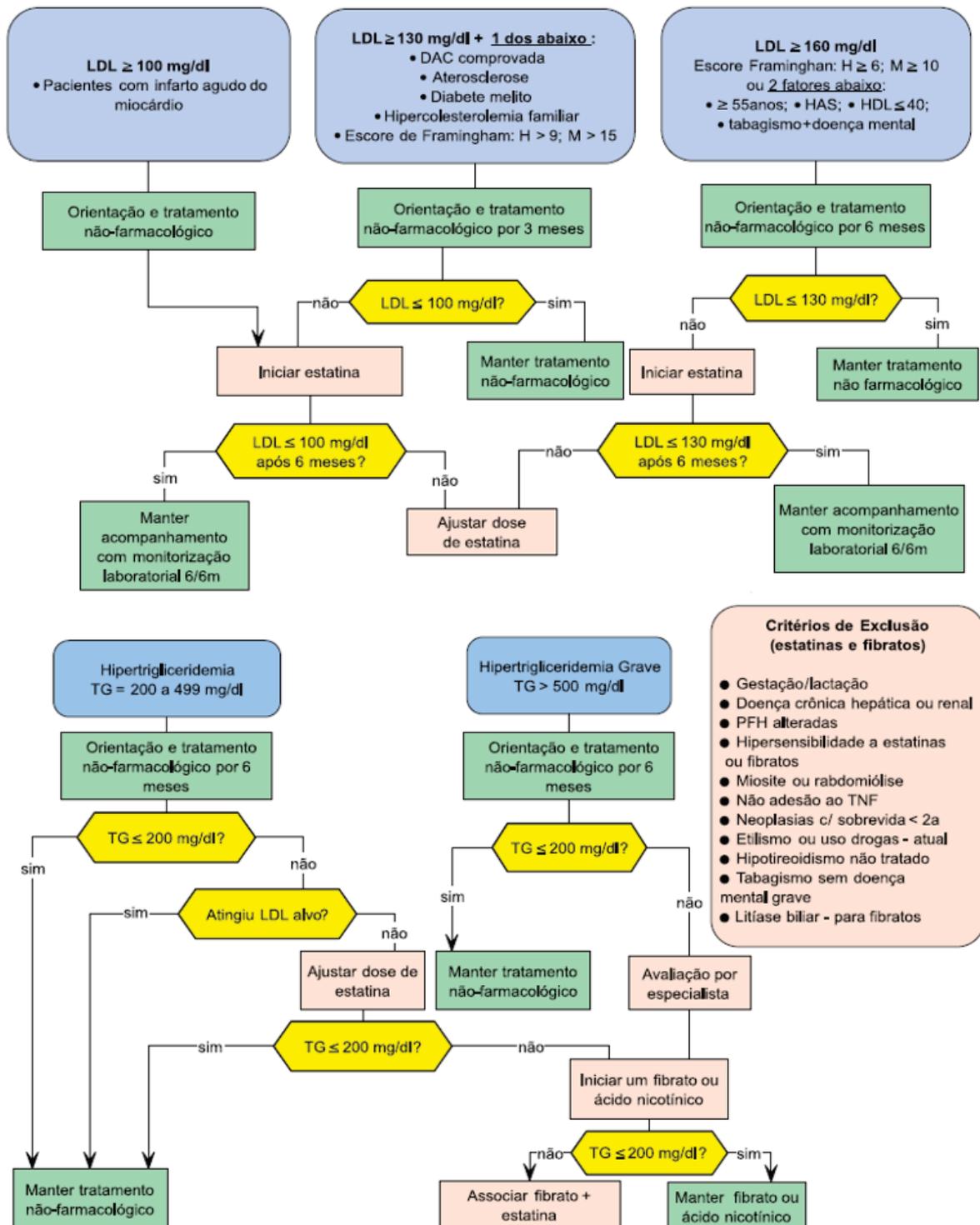
A HF é causada, principalmente, por mutações nos genes: *LDLR*, que codifica o receptor de LDL; *APOB*, que codifica a Apolipoproteína B, um componente de VLDL, IDL, LDL e quilomícrons; *PCSK9*, que codifica a pró proteína

convertase subtilisina tipo 9; e *LDLRAP1*, que codifica a proteína 1 do adaptador do receptor de LDL. As mutações no gene *LDLR* caracterizam uma HF monogênica autossômica dominante, onde os afetados apresentam níveis elevados de LDL desde o nascimento, pois os seus receptores de LDL não têm funcionalidade. Neste caso, surgem xantomas já na infância, incluindo xantomas interdigitais (entre os dedos). Além disso, os pacientes têm uma hipercolesterolemia grave (650 a 1.000 mg/dL de LDL), que provoca doenças cardiovasculares precoces. A frequência de heterozigotos para as mutações do gene *LDLR* é 1:500 indivíduos mundialmente e na sua forma homozigota, que é mais agravada, tem uma frequência de 1:1.000.000 (SANTOS et al., 2012; YOUNGBLOM et al., 2014; BRAUTBAR et al., 2015).

2.2.3 Tratamento e efeitos colaterais

Para o tratamento da maioria das dislipidemias, inicialmente é indicado a Mudança de Estilo de Vida (MEV), baseada em intervenção não medicamentosa que consiste em terapia nutricional e aumento de atividade física, conforme FIGURA 4. Esta terapia nutricional é caracterizada pela redução da ingestão de bebidas alcoólicas, de açúcares e carboidratos, substituição de ácidos graxos saturados por insaturados e, por fim, na redução de peso (FALUDI et al., 2017). Dependendo do grau da alteração lipídica, são prescritos medicamentos, como as estatinas, que são usadas para a redução dos níveis de colesterol LDL-C e, conseqüentemente, servem para prevenir doenças cardiovasculares (MUSUNURU et al., 2012).

FIGURA 4 – FLUXOGRAMA PARA TRATAMENTO DE DISLIPIDEMIAS



FONTE: Adaptado de Ministério da Saúde (2012). Disponível em: http://www.saudedireta.com.br/docsupload/1340455348do_d07_03.pdf.

Para a redução dos níveis de triglicerídeos e aumento dos níveis de HDL são prescritos os fibratos, que também podem reduzir frações de LDL. Os fibratos diminuem o fluxo de ácidos graxos livres para fígado, reduzindo a síntese hepática

do VLDL, e estimulam a atividade da lipoproteína lipase (BREA et al., 2018). Já as estatinas causam a inibição parcial da enzima HMG Coa Redutase, que tem papel fundamental na síntese do colesterol. Como resultado destes tratamentos, são reduzidos os níveis de CT, TG e LDL-C, aumentam os níveis do HDL-C e, a longo prazo, diminuem os riscos de eventos cardíacos fatais, independentemente de outros fatores (CHASMAN et al., 2008).

Segundo Fiegenbaum e Hutz (2006), estudos com fármacos hipolipemiantes mostraram respostas diferentes baseadas em diversos fatores, como nível da doença, condições biológicas e fisiológicas, método de tratamento (tipo de estatina e dosagem prescrita) e perfil genético do paciente. Como exemplo, o uso de pravastatina teve maior eficiência na redução de eventos cardiovasculares em mulheres que em homens, já o de sinvastatina permitiu uma melhor resposta no tratamento de indivíduos com uma síntese maior de colesterol endógeno. Algumas estatinas podem ainda trazer efeitos adversos como mialgia e em alguns casos mais raros, rabdomiólise (doença grave caracterizada por necrose do tecido muscular com liberação de mioglobina no sangue, podendo causar lesão renal e levar a óbito). Para esses casos a alternativa é a troca de medicação e intensificar a terapia nutricional.

2.3 BUTIRILCOLINESTERASE

2.3.1 Colinas e Colinesterases

As colinas ($C_5H_{14}NO^+$) são importantes moléculas para a integridade de membranas celulares, neurotransmissão, sinalização transmembrana e transporte e metabolismo de lipídeos. São aminas presentes como constituintes dos esfingolipídios e fosfolipídios, este último componente estrutural das lipoproteínas (VLDL, por exemplo), e precursora da acetilcolina, um importante neurotransmissor (ZEISEL et al., 1994). Ainda segundo o autor, uma deficiência de colina no organismo pode levar à uma disfunção hepática devido ao acúmulo de triglicerídeos nos hepatócitos. Os TGs produzidos no fígado são distribuídos aos outros tecidos sob a forma de VLDL e as colinas, assim como serina, inositol ou entanolamina, são componentes estruturais destas lipoproteínas (devido à presença nos fosfolipídios).

Com a deficiência de colina, as células do fígado não têm capacidade de sintetizar novos fosfolípidios, resultando no acúmulo de triglicerídeos (ZEISEL, 1981; ZEISEL et al., 1994).

As colinas também podem ser encontradas no organismo sob a forma de ésteres de colina, como a Acetilcolina, Butirilcolina e outros agentes colinérgicos, como Metacolina e Carbacol (LEMKE; WILLIAMS, 2013). A acetilcolina é um neurotransmissor que atua em sinapses colinérgicas e após ser liberada por vesículas sinápticas deve ser hidrolisada por uma esterase (Acetilcolinesterase) em ácido acético e colina. A permanência de acetilcolina na região sináptica não permite o restabelecimento do estado original da membrana, podendo resultar em danos neuromusculares (CAMPANELLA et al., 1991).

As colinesterases são esterases específicas para ésteres de colina, sendo encontradas dois tipos: a Acetilcolinesterase (AChE) e a Butirilcolinesterase (BChE). A atividade de hidrólise de acetilcolina foi encontrada em grande quantidade primeiramente em células sanguíneas e depois foram verificadas diferenças dessa atividade entre as células e o plasma sanguíneo. No plasma, ocorre a hidrólise de propionilcolina mais rapidamente que acetilcolina, enquanto a enzima ligada à célula atua preferencialmente na acetilcolina e em baixas concentrações. A colinesterase atuante no plasma sanguíneo foi inicialmente chamada de “colinesterase não específica” ou “pseudocolinesterase”, enquanto a enzima presente nos eritrócitos foi considerada a “colinesterase específica” ou “verdadeira”. Posteriormente, foi demonstrada a presença dessa enzima “verdadeira” também em tecidos musculares e nervosos. A colinesterase “específica” passou a ser chamada de Acetilcolinesterase e a “não específica” de Butirilcolinesterase (MASSOULIE; BON, 1982).

2.3.2 Butirilcolinesterase

A BChE é sintetizada principalmente no fígado, trato gastrointestinal e tecido adiposo e amplamente distribuída no organismo sendo encontrada em maior quantidade no fígado e no plasma sanguíneo (VALLE et al., 2011), mas também no tecido adiposo. Hidrolisa preferencialmente butirilcolina e também é capaz de hidrolisar acetilcolina, mas com menor eficiência do que a acetilcolinesterase. Entretanto, a sua função fisiológica ainda não é totalmente conhecida. No geral, é

aceito o seu papel na desintoxicação de compostos ingeridos ou inalados, como pesticidas organofosforados e drogas como heroína e cocaína (LOCKRIDGE, 2015) tendo uma importante função hepática. A BChE é alvo de estudo na farmacologia devido a sua função na hidrólise de succinilcolina (relaxante muscular), que é um fármaco muito utilizado em procedimentos cirúrgicos (CHATONNET, 1989).

A atividade da butirilcolinesterase vem sendo associada ao metabolismo de lipídeos desde os anos 60, como no estudo realizado por Clitherow et al. (1963). Segundo os autores, as colinesterases estão envolvidas no metabolismo de ácidos graxos no fígado e em células reticuloendoteliais. Nestes casos, o papel da BChE é remover ésteres de colina tóxicos formados como intermediários no metabolismo de ácidos graxos. A atividade da butirilcolinesterase aumenta conforme ocorre o aumento de LDL-C e TG e também existe uma correlação entre a atividade da enzima e as concentrações de colesterol total (CHU et al., 1978; MAGARIAN; DIETZ, 1987). Existe, ainda, uma correlação entre a quantidade disponível de colinesterases e a quantidade de triglicerídeos no organismo (CROOK et al., 1994).

2.3.3 Gene *BCHE*

A BChE é codificada pelo gene *BCHE*, localizado no braço longo do cromossomo 3 (3q26.1-q26.2), possui quatro éxons e cinco transcritos, sendo os mRNAs *BCHE-201* (ENST00000264381.8, codificando para uma proteína de 622 aminoácidos) e *BCHE-202* (ENST00000479451.5, codificando para uma proteína de 132 aminoácidos), produzidos em maiores quantidades e em diversos tecidos (fígado, cérvix, útero, cólon, cérebro) (ENSEMBL, GTEx PORTAL). Os estudos com o gene *BCHE* foram os primeiros a demonstrar respostas individuais diferentes a fármacos, devido a apneia e paralisia muscular prolongada que alguns pacientes sofriam após a administração de succinilcolina (LOCKRIDGE, 2014).

Sua variante genética mais reportada na literatura é a variante *K* (rs1803274; *G/A*), nomeada em homenagem a Werner Kalow, um dos pioneiros no estudo da farmacogenética relacionada à BChE (LOCKRIDGE, 2014). A variante *K* se deve a uma mutação de ponto missense no exon 4, nucleotídeo 1615 (*G/A*), substituindo uma Ala por Thr no códon 567 (*A567T*). Em homozigotos, *K* está associada uma redução de 30% da atividade enzimática da BChE (BARTELS;

JENSEN, 1992). A frequência de indivíduos portadores da variante *K* é de 18,4% em Euro-Brasileiros (JANNUZZI et al., 2013).

Localizada no exon 1, a variante -116 (rs1126680; G/A) foi inicialmente identificada por Bartels, Van der Speck e La Du (1990) e também está associada a uma redução na atividade da BChE (FURTADO-ALLE et al., 2008). Considerando o desequilíbrio de ligação entre as variantes dos éxons 1 e 4, o alelo -116*A ocorre preferencialmente em *cis* com a variante *K* (FURTADO-ALLE et al., 2008). A frequência do alelo *A* em Euro-brasileiros é de 8,0% (OLIVEIRA et al., 2017).

2.4 OUTRAS VARIANTES GENÉTICAS ASSOCIADAS A DISLIPIDEMIAS

2.4.1 rs445925 (*APOE*)

O gene *APOE* localiza-se no braço longo do cromossomo 19 (19q13.32), possui cinco transcritos, sendo quatro mRNAs: *APOE*-201 a *APOE*-204 (ENST00000252486.9, ENST00000488954.1, ENST00000479451.5 e ENST00000482958.1, codificando para proteínas de 317, 219, 269 e 216 aminoácidos, respectivamente), produzidos principalmente no fígado, glândula adrenal e cérebro (ENSEMBL, GTEx PORTAL).

O SNP rs445925 é um dos *tagSNP* (polimorfismo representativo de um grupo de SNPs em uma região genômica com alto desequilíbrio de ligação) do gene *APOE* e seu alelo *A* está relacionado a um estado clínico cardiovascular ideal, pois está associado de maneira protetiva aos níveis de colesterol total e LDL-C, e a um baixo risco de doença cardiovascular (ALLEN et al., 2017). Este alelo tem frequência de 10,9% na população europeia não finlandesa e 10,7% na população Ibérica da Espanha, não havendo dados em relação às populações brasileiras (ENSEMBL).

A apolipoproteína E (ApoE), codificada pelo gene *APOE*, tem papel fundamental no metabolismo lipídico, ajudando a mediar a depuração de quilomícrons e VLDL da corrente sanguínea por meio de sua ligação a receptores específicos no fígado (BENNET et al., 2012).

2.4.2 rs646776 (*SORT1/CELSR2/PSRC1*)

O SNP rs646776 localiza-se no braço curto do cromossomo 1 (1p13.3), na região reguladora dos genes *SORT1/CELSR2/PSRC1*. Tem frequência de 22,2% na população europeia não finlandesa e de 20,1% na população ibérica da Espanha (ENSEMBL). Também não existem dados publicados sobre a frequência deste SNP em populações brasileiras.

Diversos estudos relacionam este SNP aos níveis lipídicos e com risco de eventos cardiovasculares, como: o aumento dos níveis de colesterol não HDL, CT e LDL associado ao alelo T (KOVAC et al., 2019); maior nível de HDL e proteção à doenças coronarianas associado ao alelo C (RIZK et al., 2015; ARVIND et al., 2014); associação de alelos de risco (T) com eventos cardiovasculares precoces e risco cardiovascular (TEUMER et al., 2016). Há ainda, uma associação do alelo C à melhores efeitos na redução de LDL no uso de estatinas (POSTMUS, 2014).

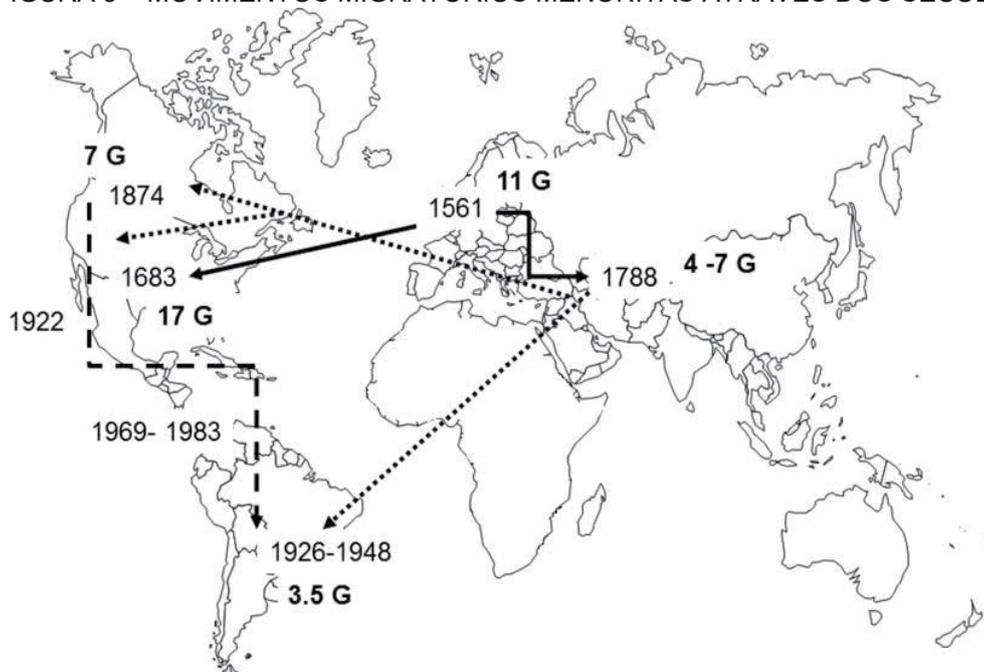
2.5 POPULAÇÃO MENONITA

A população Menonita é um grupo cristão descendente de integrantes do movimento anabatista, com origem em meados do século XVI na Europa. Marcados por manterem suas tradições como a língua, a culinária e a agricultura, além da crença no batismo adulto e o pacifismo (PENNER; GERLACH; QUIRING, 1984). O movimento se iniciou na região da atual Suíça e na época autoridades locais, civis e religiosas, iniciaram uma perseguição a esse povo, o que motivou diversas migrações. Inicialmente, o motivo foi o batismo após a fase adulta (“anabatismo”) que desagradou a igreja por contrariar os costumes da época e as autoridades civis, pois dessa forma “burlavam” o pagamento de impostos, que eram baseados nas listas de batismos da Igreja. Devido a estas perseguições, por volta de 1530 parte do grupo se refugiou na região dos Países Baixos, passando nesta época a serem liderados por Menno Simons, cujo nome deu origem ao termo “menonita”. O grupo se expandiu pela região da Holanda e oeste alemão e devido a uma divisão eclesiástica, os menonitas se dividiram em dois grupos denominados “Frísios” e “Flamengos” (LOPES et al., 2016).

Apesar das similaridades étnicas, os dois grupos se mantiveram isolados por mais de dois séculos, com praticamente nenhum fluxo gênico entre eles, mesmo se localizando nas mesmas cidades e assentamentos (NEFF; VAN DER ZIJPP, 1956). Esta situação caracteriza o efeito Wahlund, quando o fluxo gênico é muito reduzido ou inexistente entre duas subpopulações isoladas. Esta subdivisão em isolados tende a provocar o aumento da frequência de homozigotos, expondo alelos raros deletérios e, dessa forma, causando uma diminuição da variabilidade genética (FREIRE-MAIA, 1974).

Por volta de 1787, devido a mudanças políticas e falta de terras para a população em crescimento, os Menonitas foram convidados por Catarina, A Grande, a se estabelecerem na região da atual Ucrânia, que à época era parte do Império Russo. Permaneceram nesta região até a década de 1920, quando, devido a mudanças políticas e sociais resultantes do fim da Primeira Guerra Mundial e da Revolução Russa, iniciaram um novo processo migratório para o Canadá e Alemanha e China, e posteriormente, vieram para a América do Sul, sendo esta nova migração acompanhada de uma perda populacional (FIGURA 5) (LOPES et al., 2016).

FIGURA 5 – MOVIMENTOS MIGRATÓRIOS MENONITAS ATRAVÉS DOS SÉCULOS



FONTE: Adaptado de Lopes et al., (2016).

Os eventos descritos anteriormente, acrescidos de guerras e doenças, geraram três eventos de “gargalos de garrafa”, nos quais o número de indivíduos da população ancestral foi reduzido drasticamente, seguido de expansão populacional. O primeiro foi entre 1543 e 1568, reduzindo a população a cerca de mil indivíduos, o segundo cerca de 200 anos depois, na migração para a Rússia, quando essa população havia atingido cerca de 15 mil indivíduos e novamente foi reduzida a cerca de 6 mil; e o último, após a Revolução Russa, quando a população havia atingido seu ápice (120 mil), sendo reduzida a cerca de 20-30 mil indivíduos (LOPES et al., 2016). O gargalo de garrafa em conjunto com o efeito fundador, em que todos os alelos da população originada irão derivar dos poucos portados pelos indivíduos fundadores, intensificam os efeitos da deriva genética, pois esta é mais forte em populações pequenas e com pouco efeito de seleção natural. A deriva genética causa uma diferenciação das frequências alélicas de forma aleatória, dessa forma podendo resultar na eliminação ou diminuição da frequência de variantes comuns e aumentando a frequência de variantes raras, que acrescido do isolamento populacional e conseqüente falta de fluxo gênico, impulsiona esse efeito. Como resultado, ocorre a perda de heterozigosidade, aumento de desequilíbrio de ligação (devido a diminuição da população e assim diminuindo a probabilidade de eventos de recombinação) e alterações na distribuição das frequências alélicas (HARTL; CLARK, 2010).

Por volta de 1930, cerca de 200 famílias menonitas (aproximadamente 1200 indivíduos) chegaram ao Brasil, se estabelecendo inicialmente no estado de Santa Catarina e, na mesma época, parte da população migrou para a região de Curitiba. No final da década de 40 e início dos anos 50, diversas famílias foram para a região de Aceguá, próximo à cidade de Bagé-RS, onde fundaram a Colônia Nova, e para as proximidades da cidade de Palmeira-PR, onde fundaram a Colônia Witmarsum.

Os Menonitas, ainda hoje, vivem em comunidades isoladas, o que proporciona um maior compartilhamento de variantes genéticas que são raras em outras populações e, ainda, um maior grau de consanguinidade. Mesmo com casamentos aleatórios dentro das colônias menonitas, quase cinco séculos de isolamento favoreceram a consanguinidade entre as famílias. Estes casamentos consanguíneos contribuem para a alteração das frequências genotípicas, tendendo a um aumento de homozigose, acima do previsto pelo equilíbrio de Hardy-Weinberg e com isso ocorre maior expressão de determinados fenótipos recessivos devido ao

compartilhamento de alelos dentro das famílias, ou seja, uma origem comum do alelo devido a um ancestral comum (autozigose) (HARTL; CLARK, 2010).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Investigar se existe associação de parâmetros cardiometabólicos com atividade enzimática da BChE e variantes genéticas previamente associadas com distúrbios lipídicos em comunidades menonitas do sul do Brasil.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Determinar e comparar a prevalência de indivíduos dislipidêmicos na população menonita e não menonita residentes nas mesmas comunidades;

Investigar se existe diferença na distribuição de dislipidêmicos entre a população brasileira menonita e não menonita e as populações europeias que deram origem à população menonita (alemã);

Investigar se existem diferenças na associação entre a atividade da BChE no plasma, suas variantes genética *-116* (rs1126680) e *K* (rs1803274), dislipidemia e obesidade nestas populações; e

Investigar se existe associação entre polimorfismos dos genes *SORT1/CELSR2/PSRC1* (rs646776) e *APOE* (rs445925), e dislipidemias e obesidade nestas populações.

4 JUSTIFICATIVA E HIPÓTESE

4.1 JUSTIFICATIVA

As dislipidemias são um dos principais fatores de risco para doenças cardiovasculares, como o Acidente Vascular Encefálico (AVE), a Doença Arterial Coronariana e o infarto do miocárdio (FALUDI et al., 2017). Segundo Ritchie e Roser (2020), no ano de 2017, mais de 17 milhões de pessoas morreram devido a tais doenças. De fato, estas são a principal causa de morte no mundo, chegando a mais de 30,0% das mortes por doenças. Cerca de 12,5% da população brasileira tem colesterol alto, atingindo em sua maioria mulheres, indivíduos até 59 anos, brancos e com maior escolaridade, sendo mais frequente nas regiões sudeste (13,3%) e sul (13,0%) (LOTUFO et al., 2017). Mais da metade da população brasileira está acima do peso e quase 20,0% é obesa (VIGITEL BRASIL, 2017), sendo a obesidade um dos principais fatores de risco para esta condição.

Dentre a população alemã, que compartilha parte da ancestralidade genética com os menonitas, o número de pessoas acima do peso é de 54%, sendo 17,8% obesas (MARQUES et al., 2018). Segundo Scheidt-Nave et al. (2013), o número de dislipidêmicos na população alemã chega a 65,1%, em média, sendo sua grande maioria idosos. Os números acerca da obesidade se aproximam dos encontrados na população brasileira, mas em relação à dislipidemia os números do país europeu são bem superiores. Devido a influência de fatores genéticos e ambientais que atuam diretamente nos níveis lipídicos, o estudo da população menonita se aproxima do ideal, pois além de ser geneticamente homogênea, compartilha dos mesmos hábitos, ou seja, possui condições ambientais semelhantes.

O isolamento por cerca de 22 gerações e história demográfica menonita, com sucessivos gargalos de garrafa, aumenta a probabilidade de que qualquer variante rara, aleatoriamente, por deriva genética aumente de frequência, podendo, neste caso, ser alguma variante associada a dislipidemias, aumentando o risco da população às doenças cardiovasculares. A identificação de novas variantes associadas a dislipidemias nesta população pode revelar associações inéditas com genes candidatos e novos papéis dentro da mesma via metabólica envolvida na patologia. Além disso, podem ser identificados outros fatores correlacionados com

as dislipidemias, como a atividade enzimática da BChE, permitindo mais meios auxiliares de diagnóstico e assim como otimizar a resposta ao tratamento das doenças cardiovasculares.

4.2 HIPÓTESE

Por meio de resultados prévios do levantamento genético-epidemiológico da população menonita, vários autores constataram (1) um efeito fundador para variantes genéticas associadas a certos fenótipos nesta população, e (2) um maior número de indivíduos com sobrepeso e obesidade nas comunidades menonitas, comparado a população brasileira (VILAÇA; GARCIA, 2017; WEIHERMANN, 2018; SILVA, 2019; OLIVEIRA, 2020). Dada a correlação existente entre o índice de massa corporal e as dislipidemias, supôs-se também uma maior prevalência de dislipidemias dentre as comunidades menonitas, em relação às populações brasileira e europeia. Tal divergência teria como causalidade variantes genéticas, cujas frequências aumentaram devido a mecanismos evolutivos como a deriva, e/ou fatores ambientais aos quais esta população está ou esteve exposta, e que são capazes de alterar a expressão gênica, seja de forma herdável (epigenética) ou não. A causalidade seria parcialmente esclarecida neste trabalho, caso haja disparidade de frequências de alelos conhecidamente associados com dislipidemias entre menonitas e não-menonitas, e de exposição a fatores ambientais/ estilo de vida, entre menonitas e não-menonitas que vivem nos mesmos locais.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 APROVAÇÃO ÉTICA

A coleta de informações e a análise genômica foram autorizadas mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) do projeto “Levantamento Epidemiológico dos Fenótipos e Doenças Complexas Existentes nas Comunidades Menonitas” (aprovado pelo Comitê de Ética do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná – CEP SCS-UFPR, protocolo 1.669.241, em 09.08.2016). As coletas de amostras biológicas foram autorizadas mediante a assinatura dos TCLEs de pelo menos algum dos seguintes projetos: (1) “Transtornos mentais hereditários em adultos” (CONEP protocolo 1.215.264 de 05.09.2015, realizado em colaboração com o *National Institute of Mental Health - NIMH, Bethesda, USA*) e (2) “Susceptibilidade à Doença Celíaca na População Menonita” (CEP SCS-UFPR, protocolo 2.204.113 de 07.08.2017).

5.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO, EXCLUSÃO E COLETAS

As famílias residentes nas comunidades de Curitiba-PR, Witmarsum (Palmeira-PR) e Colônia Nova (Aceguá-RS) foram convidadas a participar voluntariamente do estudo, através da divulgação por meio de correspondência e anúncio em jornais locais. Os critérios de inclusão foram: residir em uma das três comunidades menonitas supracitadas e idade superior a 12 anos. Os critérios de exclusão de participantes foram: gestantes, lactantes, em tratamento para perda de peso, em dieta vegetariana, com diabetes tipo 1 e hipotireoidismo. Esta pesquisa caracterizou-se como um levantamento epidemiológico observacional analítico transversal, realizado por meio da análise dos dados coletados pelo período de cerca de dois anos, assim como um estudo caso controle em relação às associações genéticas com as dislipidemias e demais condições analisadas, sendo a amostragem realizada por conveniência.

As coletas de dados antropométricos, aplicação do questionário e coleta de amostras biológicas foi realizada em dois períodos de coleta em cada localidade, da seguinte forma:

– Em Colônia Nova nos meses de julho de 2017 e agosto de 2018, nas casas dos participantes e na farmácia local;

– Em Witmarsum nos meses de setembro de 2018 e dezembro do mesmo ano, realizadas na associação de moradores do local;

– Em Curitiba, no mês de novembro de 2018 durante a feira da Associação Menonita de Assistência Social (AMAS) e em dezembro do mesmo ano, em um espaço particular, cedido por um participante da pesquisa, no bairro Xaxim.

Durante todo o período da pesquisa, iniciada na primeira coleta em Colônia Nova e até a finalização deste trabalho, foram realizadas coletas pontuais nas casas dos participantes, sempre que necessário, devido a disponibilidade do participante.

Foram considerados menonitas todos que apresentaram pelo menos um dos genitores com ancestralidade menonita. A ancestralidade foi verificada pela análise dos sobrenomes dos participantes. Ambiguidades foram resolvidas com auxílio do banco de dados Grandma e GAMEO (*Global Anabaptist Encyclopedia*). Dentre os menonitas, foram classificados como miscigenados os filhos de casamentos entre menonitas e euro-brasileiros que habitavam a região do Vale do Itajaí na década de 1930, totalizando-se 77 indivíduos. Para as análises, estes foram considerados como menonitas.

5.3 QUESTIONÁRIO

Conforme previsto no projeto “Levantamento Epidemiológico dos Fenótipos e Doenças Complexas Existentes nas Comunidades Menonitas”, os participantes da pesquisa responderam um questionário adaptado do Plano Nacional de Saúde e do Inquérito do Suplemento Saúde da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD) 2013. Em que, além das questões existentes na PNAD, foram incluídas perguntas a respeito dos avós dos participantes e rotas migratórias utilizadas por eles para chegar ao Brasil, idiomas, qualidade de vida na infância, agregação familiar de doenças crônicas e hábitos alimentares.

Para esta pesquisa em específico, foram extraídos deste questionário os dados relevantes ao estudo, conforme sumarizado na TABELA SUPLEMENTAR 1, sejam eles: informações pessoais, como o local de moradia, sexo, idade, ancestralidade; caracterização de hábitos de vida, como alimentação, tabagismo,

consumo de álcool prática de atividade física; existência de indivíduos com dislipidemias e/ou doenças crônicas e quais os tratamentos realizados.

A aplicação do questionário iniciou-se durante a primeira atividade de coleta em CON e prosseguiu nos demais mutirões em locais determinados, sendo realizada por meio de entrevista com o participante, sendo continuamente realizada. Caso não houvesse disponibilidade de realizar a entrevista no local, o questionário era disponibilizado online para o participante responder em casa. Nesta pesquisa foram utilizados os dados coletados de julho de 2017 até fevereiro de 2020.

Para a caracterização da prática de atividade física foi utilizado o parâmetro estabelecido pelo *American College of Sports Medicine and the American Heart Association*, classificando os indivíduos em sedentários ou não, sendo considerados não sedentários aqueles indivíduos que praticam atividades moderadas, pelo menos 5 vezes por semana durante 30 minutos, ou atividades físicas intensas pelo menos 3 vezes por semana, durante 20 minutos, para a população entre 18 e 65 anos (HASKELL et al., 2007). Como na aplicação do questionário não houve separação entre atividades moderadas e intensas, foram considerados como não sedentários os participantes com ao menos 150 minutos de atividades físicas por semana, considerando a faixa etária de referência.

Em relação ao tabagismo e o consumo de álcool, foi adaptada a metodologia utilizada por Neto et al. (2015), sendo considerados fumantes os que responderam ao questionário que fumam atualmente (ao menos uma vez por semana) ou diariamente. Para o consumo de álcool, foram considerados de risco os participantes que ingeriram, em uma única ocasião, ao menos 5 doses de álcool, nos últimos 30 dias, sendo considerada como uma dose de álcool: uma lata de cerveja, um cálice de vinho ou um copo de dose (50 ml) de destilado.

Quanto aos hábitos alimentares, foi verificado a frequência de consumo dos seguintes alimentos: peixes, enlatados, embutidos, churrasco, leite, derivados de leite, glúten, doces, frutas, verduras, feijão e frituras, sendo definido um escore para cada classe alimentar conforme proposto por Fornés et al. (2002). Este escore foi caracterizado pelo consumo diário de cada alimento, definido pela quantidade de dias de consumo da classe alimentar na semana dividido por 7, não podendo ultrapassar o valor de 1,00. Para avaliar o consumo alimentar, as classes de alimentos foram separadas em dois grupos e seus escores foram somados, sendo o grupo 1 composto por alimentos lácteos integrais (leite e derivados), bovinos,

suínos, aves e derivados e ricos em lipídeos (embutidos, churrasco e frituras), industrializados e processados (enlatados e doces), considerados de risco para DCVs e o grupo 2 composto por alimentos com menor teor lipídico e não considerados de risco para DCVs (peixes, frutas, verduras e feijão), conforme estudos de Neto et al. (2015) e Fornés et al. (2002).

5.4 DADOS ANTROPOMÉTRICOS

A avaliação antropométrica foi realizada de acordo com as orientações disponíveis em www.pns.icict.fiocruz.br e no Manual de Antropometria utilizado na PNS 2013 (IBGE, 2013). O peso e o índice de massa corporal (IMC) dos participantes da pesquisa, foram obtidos por meio de uma balança de bioimpedância *Balmak Actlife*, modelo SLIMPRO-180, onde foram inseridos os dados referentes a altura e idade fornecidos pelo participante. O IMC é a razão entre o peso em Kg do indivíduo e sua altura em m, elevada ao quadrado (Kg/m^2). A categorização do IMC foi realizada conforme faixa etária, sendo os participantes divididos em três faixas: 12 a 19 anos; 20 a 59 anos e acima de 60 anos. Para as duas primeiras faixas etárias os participantes foram classificados conforme recomendação da Organização Mundial de Saúde (OMS). Para a faixa etária de 12 a 19 anos, além das medidas de peso e altura é considerada a idade e o sexo do participante para a determinação do IMC. Para idosos, os pontos de corte se diferenciam em relação aos adultos devido as modificações físicas e de composição corporal que ocorrem com o envelhecimento (TAVARES et al., 2015). Dessa forma, foi utilizado o parâmetro estabelecido pelo Ministério da Saúde (<https://www.saude.gov.br/component/content/article/804-imc/40511-avaliacao-do-peso-imc-na-terceira-idade>), conforme descrito por Lipschitz (1994) e adaptado de OMS (1998) e OPAS (2002)(TABELA 1).

TABELA 1 - CLASSIFICAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL DE ACORDO COM O IMC
(continua)

IMC	Classificação
	Adultos (20 a 59 anos)
< 18,5	Abaixo do peso
18,5 - 24,9	Eutrófico
25 - 29,9	Acima do peso/sobrepeso
30 - 34,9	Obesidade I

(conclusão)	
35 - 39,9	Obesidade II (severa)
≥ 40	Obesidade III (mórbida)
Idosos (60 anos ou mais)	
≤ 22	Abaixo do peso
22,1 - 26,9	Eutrófico
27,0 - 29,9	Acima do peso
≥ 30	Obesidade

FONTE: Adaptado de OMS (1998 e 2020), MINISTÉRIO DA SAÚDE (2020), LIPSCHITZ (1994) e OPAS (2002).

5.5 COLETA DE MATERIAL BIOLÓGICO

Para a extração de DNA e separação de plasma foi realizada a coleta de 8 mL de sangue periférico dos participantes em tubos com EDTA como anticoagulante, assim como de 4 mL de sangue periférico para separação de soro, em condições ideais de assepsia. Cada participante foi identificado por meio de um código que foi utilizado durante toda a análise laboratorial e estatística, visando manter o sigilo dos dados pessoais.

5.6 EXAME DE PERFIL LIPÍDICO

Para mensurar os níveis lipídicos foi realizado o exame de perfil lipídico em colaboração com o Laboratório Escola de Análises Clínicas da UFPR (LEAC), utilizando o equipamento LABMAX 400, da empresa *LabTest*, conforme protocolo do fabricante. O teste compreende a aferição dos níveis de colesterol total, triglicerídeos, HDL e colesterol não HDL (NHDL), todos em mg/dL. O nível de colesterol LDL informado pelo equipamento foi calculado por meio da fórmula de Friedwald, ($LDL = CT - HDL - TG/5$). Conforme previsto por Faludi et al. (2017), quando os níveis aferidos de triglicerídeos ultrapassavam 400 mg/dL, o uso da fórmula de Friedwald se tornava impreciso, sendo indicada a realização de um novo teste de perfil lipídico com jejum de 12 horas para estes casos, entretanto, devido às condições logísticas da coleta não foi possível realizá-los. Isto posto, nestas situações, a medição de TGs foi realizada novamente com uma nova alíquota da mesma amostra (igualmente para os casos em que os níveis de TG ficavam abaixo

de 40) buscando verificar se não era erro na testagem, e nos casos que o valor continuou elevado (acima de 400 mg/dL) a medição de LDL foi realizada por dosagem direta no próprio equipamento, também conforme protocolo do fabricante.

Para o teste, foi utilizado soro sanguíneo obtido durante as coletas, com todos os indivíduos coletados não estando em jejum. Os soros encontravam-se congelados a temperatura média de -80°C e nunca haviam sido descongelados.

A caracterização de dislipidêmicos (TABELA 2) se deu conforme previsto na V Diretriz Brasileira de Dislipidemias (FALUDI et al., 2017), onde os participantes foram caracterizados de acordo com as dislipidemias identificadas: hipercolesterolemia isolada, hipertrigliceridemia isolada, hiperlipidemia mista e baixas concentrações de HDL-C. Para os participantes menores de 20 anos, foram caracterizados como dislipidêmicos os identificados com níveis anormais de: LDL ($\geq 130,0$ mg/dL); TGs ($\geq 130,0$ mg/dL); HDL ($\leq 40,0$ mg/dL); CTs ($\geq 200,0$ mg/dL); e NHDL ($\geq 145,0$ mg/dL), conforme Grundy et al. (2019).

TABELA 2- NÍVEIS LIPÍDICOS PARA CARACTERIZAÇÃO DE DISLIPIDEMIAS CONFORME V DIRETRIZ BRASILEIRA DE DISLIPIDEMIA

Dislipidemia	Níveis lipídicos
Hipercolesterolemia	LDL-C $\geq 160,0$ mg/dL
Hipertrigliceridemia	TG $\geq 175,0$ mg/dL
Hiperlipidemia mista	LDL-C $\geq 160,0$ mg/dL e TG $\geq 175,0$ mg/dL
HDL-C baixo	HDL-C $< 50,0$ mg/dL (Mulheres) e $< 40,0$ mg/dL (Homens)

FONTE: Modificado de V DIRETRIZ BRASILEIRA DE DISLIPIDEMIAS (2017).

5.7 EXTRAÇÃO DE DNA

O DNA genômico foi extraído em conformidade com o protocolo do Kit *Wizard® Genomic DNA Purification* (Promega, Madison, USA). O kit baseia-se em quatro passos para obtenção do DNA: lise de células vermelhas, lise das células brancas e de seus núcleos, remoção das proteínas celulares por precipitação salina e concentração, e dessalinização do DNA genômico por precipitação com isopropanol.

5.8 MEDIDA DE ATIVIDADE DA BChE

Os testes de atividade enzimática foram realizados por meio de medida de absorbância realizada por leitura em espectrofotômetro de microplaca (equipamento *TECAN® Infinite 200*, do Laboratório Multiusuário do Departamento de Fisiologia da UFPR). A atividade da enzima BChE foi determinada utilizando a técnica descrita por Dietz et al. (1972), modificado por Evans e Wroe (1978), adaptado para o uso em espectrofotômetro de microplaca, sendo essa metodologia baseada na hidrólise da propioniltiocolina pela BChE (BONO et al., 2015).

Para a leitura, foram utilizadas amostras de plasma sanguíneo, diluídas em água destilada. As amostras de plasma, oriundas das coletas realizadas, estavam congeladas a -80°C e foram diluídas na proporção de 1 μL de plasma para 25 μL de água. Foram feitas alíquotas de 250 μL para cada amostra, sendo colocado 25 μL para cada poço de uma microplaca de 96 poços de fundo chato.

As avaliações das medições de atividade enzimática foram realizadas por meio do valor médio das leituras realizadas, sendo utilizadas triplicatas para cada amostra a cada leitura. Junto a cada leitura, foi avaliada uma amostra controle com níveis de atividade conhecida, com valores mínimos (0,06760) e máximos (0,13465) de absorbância previamente estabelecidos, de forma a validar a leitura realizada. Se na realização da leitura, o valor médio do controle estivesse acima ou abaixo desta faixa de validação, toda a leitura era desconsiderada e realizada novamente.

Quando da análise dos resultados das triplicatas, verificava-se o valor mediano da leitura, e caso algum dos outros dois valores, o mais baixo e mais alto, fosse menor ou maior que 33,15% daquele valor mediano, aquele valor mais baixo ou mais alto divergente era desconsiderado para a média final. Caso o valor mais alto e mais baixo estivessem fora desse parâmetro, o teste para aquela amostra era refeito. O valor estipulado de 33,15% é a diferença entre a média (0,10112) e o valor mais alto/baixo considerado para o controle (0,06760/0,13465). Para análise, foi utilizado o valor médio entre as triplicatas e multiplicado por 34 ($\Delta\text{E}/\text{min} \times 34 = \text{atividade KU/L}$), sendo esta constante determinada conforme descrito por Ellman (1961), de acordo com os reagentes, diluição da amostra, tipo de placa e equipamento utilizados para a medição.

5.9 GENOTIPAGEM POR PCR ALELO ESPECÍFICA

Os polimorfismos dos genes *SORT1/CELSR2/PSRC1* (rs646776) C>T, *APOE* (rs445925) G>A e *BCHE*: -116 G>A (rs1126680) e *K* (rs1803274) G>A foram genotipados por PCR alelo-Específica. A PCR Alelo específica é uma reação em cadeia da polimerase que permite a distinção entre alelos de um gene, em que a presença destes alelos é testada em reações separadas e o produto é amplificado somente se o alelo testado estiver presente naquela reação.

O método consiste em inserir em uma das reações, dois iniciadores (*primers*), um cuja sequência é idêntica à parte do DNA alvo (por volta de 15-20 pb) terminando exatamente no SNP a ser genotipado (sentido 5' - 3') e outro, com sequência complementar à parte da mesma fita de DNA, mas no sentido inverso (3' - 5'). Na outra reação, o primeiro primer tem sua base nitrogenada final alterada para ser correspondente ao alelo alternativo, a ser testado. Caso o indivíduo possua o alelo da respectiva reação, ocorrerá a amplificação enzimática daquele trecho específico de forma exponencial, como resultado de sucessivos ciclos térmicos (UGOZZOLI; WALLACE, 1991).

O produto desta reação foi então aplicado em gel de agarose 1,5%, e submetido a uma corrida eletroforética de 80 V e imergido em solução contendo o fluoróforo UniSafe Dye® (Uniscience). O fluoróforo se intercala entre as bases nitrogenadas e fluoresce na luz ultravioleta sendo, dessa forma, possível identificar a presença ou ausência de amplificação. Caso somente um dos produtos de reação tenha sido amplificado, o indivíduo é considerado homozigoto para aquele alelo. Caso ocorra a amplificação dos alelos testados em ambas as reações, o indivíduo é considerado heterozigoto.

Para garantir a identificação de falhas na amplificação, é inserido um par de *primers* de controle endógeno, capazes de amplificar com segurança uma região evolutivamente conservada em cada uma das reações. Neste trabalho, foi feita a coamplificação de uma região monomórfica do gene *HGH* (*Human Growth Hormone*), que codifica o hormônio do crescimento. Caso não houvesse amplificação do controle endógeno, o teste era repetido para a amostra de DNA correspondente.

Foram desenhados *primers* para genotipagem dos SNPs rs646776, rs445925, rs1126680 e rs1803274, conforme a TABELA 3, assim como foram otimizadas as reações conforme TABELAS 4 e 5.

TABELA 3 - PRIMERS UTILIZADOS PARA GENOTIPAGEM

Gene/Variante (GRCh38.p13)	SNP	Sequência 5' - 3'	Tamanho do fragmento (pb)	
<i>SORT1/CELSR 2/PSRC1</i>	rs646776	GCCTGTCCCTCTGCC C	224	<i>Forward</i>
		TAAGCCTGTCCCTCTGCC T	227	
		TGCCCCAGAAAACATCCC		<i>Reverse</i>
<i>APOE</i>	rs445925	CTGGGAAGGAGAAGGACAAA G	943	<i>Forward</i>
		CTGGGAAGGAGAAGGACAAA A	943	
		AAGCTCTGCGTGTATGTCC		<i>Reverse</i>
<i>BCHE (- 116)</i>	rs1126680	GATTCTCTGCAACAAAGATGG C	163	<i>Forward</i>
		CGATTCTCTGCAACAAAGATGG T	164	
		CTCGCGAGCTTTGTCAAGTAA		<i>Reverse</i>
<i>BCHE (K)</i>	rs1803274	GCTTTCCACTCCCATTCTG C	196	<i>Forward</i>
		TGCTTTCCACTCCCATTCTG T	197	
		AAAGTGGGTCAAGAAAAGAGCATAA		<i>Reverse</i>
Primer Controle				
<i>HGH</i>		TGCCTTCCCAACCATTCCCTTA	431	<i>Forward</i>
<i>HGH</i>		CACTCACGGATTTCTGTTGTGTTTC		<i>Reverse</i>

FONTE: O autor (2020).

TABELA 4 - PARAMETROS PARA OTIMIZAÇÃO DAS REAÇÕES (TERMOCICLADOR)

Parâmetro	Temperatura °C				Ciclos		
	SNP	rs1126680	rs445925	rs646776	rs1803274	rs646776 rs1126680	rs445925 rs1803274
Desnaturação		94	94	94	94	1	1
Amplificação 1		94	94	94	94	12	7
		69	65	68	67		
		72	72	72	72		
Amplificação 2		94	94	94	94	12	15
		67	63	66	65		
		72	72	72	72		
Amplificação 3		94	94	94	94	10	7
		65	61	64	63		
		72	72	72	72		
Alongamento Final		72	72	72	72	1	1

FONTE: O Autor (2020).

TABELA 5 - PARAMETROS PARA OTIMIZAÇÃO DAS REAÇÕES (REAGENTES)

SNP	rs1126680		rs445925		Rs1803274		rs646776	
	Inicial	Final	Inicial	Final	Inicial	Final	Inicial	Final
Tampão Coral (mM)	10,0	1,00	10,0	1,00	10,0	1,00	-	-
MgCl (mM)	25,0	0,20	25,0	0,20	25,0	0,10	-	-
dNTP (mM)	2,0	0,20	2,0	0,20	2,0	0,20	-	-
Master Mix	-	-	-	-	-	-	10,0	3,33
Primer controle reverse (ng/μl)	10,0	0,15	10,0	0,15	10,0	0,20	10,0	0,1
Primer controle forward (ng/μl)	10,0	0,15	10,0	0,15	10,0	0,20	10,0	0,1
Primer específico reverse (ng/μl)	10,0	0,35	10,0	0,35	10,0	0,40	10,0	0,4
Primer específico forward (ng/μl)	10,0	0,35	10,0	0,35	10,0	0,40	10,0	0,4
Taq Polimerase Platinum (U/ul)	5,0	0,04	5,0	0,04	5,0	0,04	-	-

FONTE: O Autor (2020).

5.10 ANÁLISE DOS DADOS

Os dados do levantamento epidemiológico, medidas antropométricas, resultados de perfil lipídico e de atividade enzimática da BChE foram tabulados em planilhas no formato .x/sx. Estes dados foram classificados de acordo com o sexo, local de moradia (colônia), ancestralidade (menonita ou não), IMC, dislipidemias, níveis lipídicos e atividade enzimática. As frequências computadas foram comparadas entre os grupos citados através do teste exato de Fisher e em tabelas de contingência com o teste do χ^2 . Foi verificada se havia normalidade nas distribuições dos valores de atividade enzimática, níveis de CT, LDL, HDL, TG, idade, IMC e escores dos grupos alimentares 1 e 2, por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov (TABELA SUPLEMENTAR 1). Com base nos resultados, foram empregados os testes não-paramétricos de Mann-Whitney para comparar as medianas dos níveis de colesterol, atividade enzimática, IMC e idade em relação ao sexo, ancestralidade, dislipidemias (presente ou não, e entre suas classificações: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia mista e HDL-baixo) e genótipos. Para a análise dos genótipos, foram avaliados dois grupos, sendo um com os homocigotos para o alelo mais frequente e outro, com os portadores do alelo mais raro. Foi realizado o teste de Kruskal-Wallis para a comparação das mesmas variáveis quantitativas elencadas anteriormente com o local de moradia e com os

genótipos. Ainda, foram testadas as correlações de todas as variáveis quantitativas por meio do teste de Spearman, e regressão logística para todas as variáveis dependentes classificadas de forma binária.

A regressão logística multivariada foi realizada utilizando o modelo reduzido (*stepwise*), onde foi realizada a regressão univariada de cada para variável, sendo selecionadas as com possível potencial de associação ($p < 0,200$) e analisadas de maneira conjunta. Desta análise, novamente foram retiradas as variáveis com $p > 0,200$ e repetido o teste até que restassem somente variáveis com $p < 0,200$, sendo que foram consideradas como associadas independentemente as com $p < 0,050$. Visando diferenciar os resultados após correção, o “p” resultante da regressão logística foi representado por p’. Para avaliar a associação foi utilizado OR (“odds ratio”), sendo os valores menores que 1, relacionados à uma propensão a proteção e valores acima de 1 associados à susceptibilidade. Juntamente com o OR foram incluídos seus respectivos valores de Intervalo de Confiança (IC), sendo estes dados (OR e IC) apresentados como resultados da regressão logística multivariada.

As frequências alélicas e genóticas foram obtidas por meio de contagem direta e comparadas entre os grupos através do teste exato de Fisher e em tabelas de contingência com o teste do χ^2 para verificação do equilíbrio de Hardy-Weinberg. Devido às características de formação da população menonita e pelo fato de grande parte dos indivíduos participarem da pesquisa junto de seus familiares, optou-se por não excluir os indivíduos aparentados, para as análises de equilíbrio de Hardy-Weinberg.

Todas as análises estatísticas foram realizadas por meio do software *Statistica* versão 13.5.0 e pela página “*VassarStats: Website for Statistical Computation*” (<http://vassarstats.net/>), com a exceção da regressão logística, realizada no software *Stata* versão 9.1. Em todas as análises, os valores de p inferiores a 0,05 foram considerados indicativos de diferenças estatisticamente significantes.

6 RESULTADOS

6.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA - SEXO E IDADE

A coleta de informações, sempre que possível, se realizou de forma completa com a aferição de medidas antropométricas, coleta de material biológico e resposta aos questionários. Entretanto, devido a diversos fatores como problemas logísticos da coleta, necessidades/problemas pessoais dos participantes da pesquisa e percalços no processamento das amostras, não foi possível obter todas as informações de todos os participantes. Isto posto, para alguns parâmetros, os tamanhos amostrais foram menores (TABELA SUPLEMENTAR 2).

Participaram da pesquisa 722 indivíduos, distribuídos da seguinte maneira: 290 pessoas de Colônia Nova, 235 de Curitiba e 197 de Witmarsum. Entre os participantes: 616 são menonitas e 106 não; dentre os menonitas e não-menonitas 58,60% e 34,91% são mulheres, respectivamente (TABELA 6).

TABELA 6 – DISTRIBUIÇÃO SEXUAL E ETÁRIA EM MENONITAS E NÃO MENONITAS, DE ACORDO COM O LOCAL DE MORADIA

	Menonitas	Não menonitas	P	CWB	CWI	CON	P
N total	616	106		201	163	252	
N Mulheres (%)	361 (58,6)	69 (65,09)	0,208	113 (56,22)	100 (61,35)	148 (58,73)	0,612
Mediana de idade (mín-máx) em anos	48 (12-95)	44 (12-80)	0,091	44,0 (12-95)	47 (12-92)	54 (13-81)	0,003
Em mulheres	46,5 (12-91)	45 (12-79)	0,749	41,5 (12-91)	44,0 (14-83)	54,0 (13-81)	0,023
Em homens	49 (12-95)	37 (15-80)	0,024	46,0 (12-95)	53,0 (12-92)	54,5 (13-79)	0,086

LEGENDA: CWB – Curitiba, CWI – Colônia Witmarsum, CON – Colônia Nova; e p – valor de p obtido pelos testes não paramétricos de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis. Em negrito: significativo.

FONTE: O autor (2020).

A faixa etária da amostra populacional menonita variou entre 12 e 95 anos, e 12 e 80 anos não-menonitas, com uma média/mediana de 47,32/48,00 e 43,97/44,00 em menonitas e não-menonitas, respectivamente. A população menonita de Colônia Nova apresentou uma mediana de idade maior (54 anos) que as demais colônias ($p = 0,003$): CWB (44 anos, $p = 0,008$) e CWI (47 anos, $p = 0,13$), assim como as mulheres na mesma colônia (54,0 anos) em relação a CWB e CWI (41,5 e 44 anos, respectivamente) ($p = 0,023$) e os homens na amostra menonita (49 anos) em relação aos não-menonitas (37 anos) ($p = 0,024$).

Os participantes foram separados em três faixas etárias não havendo diferenças significativas na distribuição de homens e mulheres entre as faixas etárias ($p = 0,246$), conforme TABELA 7. Entre as colônias, quando separamos por local de moradia CON apresenta uma menor quantidade de adolescentes (3,5%) em relação à CWB (9,9%) e CWI (6,8%). Não houveram diferenças quanto a distribuição de homens ($p = 0,267$) e mulheres ($p = 0,062$) quanto ao local de moradia, conforme TABELA SUPLEMENTAR 3.

TABELA 7 – DISTRIBUIÇÃO SEXUAL POR FAIXA ETÁRIA DOS MENONITAS

Faixas etárias	Homens	Freq	Mulheres	Freq
< 20	14	5.5%	26	7.2%
20 – 59	141	55.3%	216	60.0%
> 60	78	30.6%	92	25.6%
Sem informação	22	8.6%	26	7.2%
Total	255	1	360	1

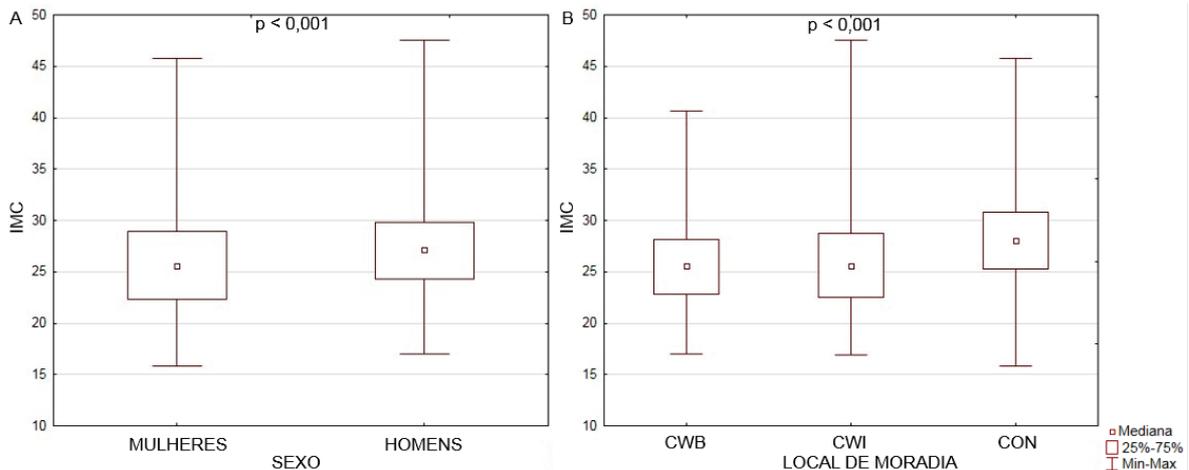
NOTA: $p = 0,419$.
 FONTE: O autor (2020).

6.2 ANÁLISE DA BIOMETRIA: IMC

Foi realizada a aferição do estado nutricional de acordo com o peso e a altura, por meio do cálculo do IMC. Foram aferidos 562 participantes da população total (menonitas e não menonitas). O valor mínimo e máximo de IMC nesta amostra foi de 14,4 e 54,9, respectivamente, com uma média/mediana de 26,67/26,26 (indicando sobrepeso) (TABELA SUPLEMENTAR 4). Quando analisada a população total não houve diferenças entre o IMC em relação à ancestralidade menonita ($p = 0,255$).

A mediana da distribuição dos valores de IMC foi superior em homens (26,98) que em mulheres menonitas (25,25) ($p < 0,001$) (FIGURA 6A). A maior mediana de IMC (28,05) foi encontrada em CON, comparada com CWI (25,34) e CWB (25,03) ($p < 0,001$, para ambas) (FIGURA 6B). Quando analisado por faixas etárias, é encontrado um IMC maior entre os idosos (27,56) em comparação com adolescentes (18,75, $p < 0,001$) e adultos (25,85, $p = 0,002$), sendo o IMC em adultos também mais elevado que em adolescentes ($p < 0,001$).

FIGURA 6 – DISTRIBUIÇÃO DO IMC NA POPULAÇÃO MENONITA, DE ACORDO COM O SEXO E LOCAL DE MORADIA



LEGENDA: IMC – Índice de Massa Corporal, CWB – Curitiba, CWI – Colônia Witmarsum, CON – Colônia Nova; e p – valor de p obtido pelos testes não paramétricos de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis.

FONTE: O autor (2020).

Em conformidade com a maior mediana de IMC entre homens, houve uma maior proporção de homens (63,5%) com sobrepeso ou obesidade, em relação às mulheres (50,2%) ($p = 0,004$) (TABELA 8). Conforme esperado, foram observadas maiores frequências de indivíduos com sobrepeso/obesidade e com obesidade entre os menonitas de Colônia Nova, comparado a Curitiba e Witmarsum ($p < 0,001$ para ambos) (TABELA 8). Também foi verificado um menor número de participantes com sobrepeso/obesidade e com obesidade entre os adolescentes em comparação com adultos e idosos ($p < 0,001$ para ambos), no entanto tal fato se deve ao baixo número amostral de adolescentes (30 para a análise de sobrepeso e 26 para análise de obesidade), não sendo observada diferenças entre adultos e idosos ($p = 0,543$ para sobrepeso e $p = 0,841$ para obesidade).

Contudo, as associações entre frequência de indivíduos acima do peso com a residência em Colônia Nova não se mantiveram após as correções para idade e sexo, realizada por meio da regressão logística, indicando que se devem a um efeito de amostragem de um número maior de homens e também um maior número de idosos em CON, que nas demais comunidades ($p' = 0,210$ para sobrepeso e $p' = 0,225$ para obesidade).

TABELA 8 - DISTRIBUIÇÃO DO IMC EM MENONITAS E NÃO-MENONITAS, DE ACORDO COM O LOCAL DE MORADIA E SEXO

	CWB	CWI	CON	p	Homem	Mulher	p
IMC	N (%)	N (%)	N (%)		N (%)	N (%)	
Eutrófico	94 (55,0)	68 (50,0)	43 (27,4)	<0,001	72 (36,5)	133 (49,8)	0,004
Sobrepeso/Obeso	77 (45,0)	68 (50,0)	114 (72,6)		125 (63,5)	134 (50,2)	
TOTAL	171	136	157		197	267	
Eutrófico	94 (79,6)	68 (75,5)	43 (48,8)	<0,001	72 (61,0)	133 (74,7)	0,012
Obeso	24 (20,4)	22 (24,5)	45 (51,2)		46 (39,0)	45 (25,3)	
TOTAL	118	90	88		118	178	
	Adolescentes	Adultos	Idosos	p	Menonita	Não-menonita	p
IMC	N (%)	N (%)	N (%)		N (%)	N (%)	
Eutrófico	24 (80,0)	116 (40,3)	59 (43,4)	<0,001	205 (44,2)	28 (38,9)	0,399
Sobrepeso/Obeso	6 (20,0)	172 (59,7)	77 (56,6)		259 (55,8)	44 (61,1)	
TOTAL	30	288	136		464	72	
Eutrófico	24 (92,3)	116 (67,4)	59 (66,3)	0,028	205 (69,3)	28 (52,8)	0,019
Obeso	2 (7,7)	56 (32,6)	30 (33,7)		91 (30,7)	25 (47,2)	
TOTAL	26	172	89		296	53	

LEGENDA: IMC – Índice de Massa Corporal; CWB – Curitiba; CWI – Colônia Witmarsum; CON – Colônia Nova; e p – valor de p obtido pelo teste exato de Fischer ou Qui-Quadrado. Em negrito: significativo

FONTE: O autor (2020).

6.3 ANÁLISE DO QUESTIONÁRIO DE LEVANTAMENTO EPIDEMIOLÓGICO

O questionário foi aplicado e respondido integralmente por 392 participantes e parcialmente por 200 participantes, sendo: 225 de Colônia Nova, 200 de Curitiba e 167 de Witmarsum. Dentre as informações coletadas, foram filtradas as utilizadas neste estudo, ou seja, as relacionadas a diagnóstico de dislipidemia, hábitos alimentares e cotidianos que possam vir a influenciar nos níveis de perfil lipídico ou de atividade enzimática da BChE.

Especificamente sobre as dislipidemias, 454 participantes responderam se foram diagnosticados com dislipidemia ou “colesterol alto”, logo após informar o período no qual realizaram o último exame de sangue para mensurar os níveis de colesterol e triglicerídeos (dentro dos últimos seis meses, entre seis meses e 1 ano atrás, entre 2 a 3 anos atrás, ou há mais de 3 anos).

Quanto ao tabagismo e consumo de álcool, não foram realizadas análises estatísticas para cada item devido ao baixo número amostral considerado fumante (1,1%, 5 participantes) e com consumo de álcool de risco (4,1%, 20 participantes), no entanto estas informações foram utilizadas como fatores de correção na regressão logística multivariada.

6.3.1 Hábitos alimentares

Em relação ao consumo alimentar por tipo de alimento, observou-se um consumo menor de peixes e enlatados, e maior de glúten e grãos ($p < 0,001$; $p = 0,020$; $p = 0,001$; e $p < 0,001$, respectivamente) em Colônia Nova. Participantes de CWI apresentaram um maior consumo de leite ($p < 0,001$) e os de CWB, maior consumo de derivados de leite e doces ($p = 0,002$ e $p = 0,005$), sendo as frequências de consumo em número de vezes por dia (TABELA 9).

TABELA 9 - CONSUMO ALIMENTAR DA AMOSTRA MENONITA, DE ACORCO COM O LOCAL DE MORADIA

	COM	CWI	CWB	TOTAL	p
	Mediana (mín-máx)	Mediana (mín-máx)	Mediana (mín-máx)	Mediana (mín-máx)	
Peixe	0,02 (0-1)	0,07 (0-0,42)	0,07 (0-0,42)	0,03 (0-1)	<0,001
Enlatados	0,07 (0-2)	0,14 (0-1)	0,14 (0-0,85)	0,14 (0-2)	0,020
Embutidos	0,29 (0-2)	0,29 (0-2)	0,29 (0-2)	0,29 (0-2)	0,582
Grelhados	0,07 (0-0,42)	0,07 (0-0,28)	0,07 (0-1)	0,07 (0-1)	0,413
Leite	1,00 (0-5)	2,00 (0-5)	1,00 (0-2)	1,00 (0-6)	<0,001
Derivados de leite	1,00 (0-2)	1,00 (0-3)	1,00 (0-5)	1,00 (0-5)	0,002
Glúten	2,00 (0,2-3)	2,00 (0-3)	2,00 (0-3)	2,00 (0-3)	0,001
Doces	0,57 (0-5)	0,57 (0-3)	1,00 (0-4)	1,00 (0-5)	0,005
Fruta	1,00 (0-3)	1,00 (0-5)	1,00 (0-4)	1,00 (0-5)	0,223
Verdura	1,00 (0-4)	1,00 (0-2)	1,00 (0-2)	1,00 (0-4)	0,076
Grãos	0,43 (0-2)	0,29 (0-1)	0,29 (0-3)	0,42 (0-3)	<0,001
Fritura	0,14 (0-1)	0,14 (0-2)	0,10 (0-1)	0,14 (0-2)	0,081

LEGENDA: CON – Colônia Nova; CWI – Colônia Witmarsum; CWB – Curitiba; e p – valor de p obtido pelo teste exato de Fischer ou Qui-Quadrado. Em negrito: Significativo.

FONTE: Adaptado de OLIVEIRA (2020).

Não houve diferenças no consumo alimentar entre as colônias em relação aos alimentos do grupo 1 ($p = 0,466$) e do grupo 2 ($p = 0,343$). Quanto ao sexo, há um consumo maior de alimentos do grupo 1 entre homens (3,17) em relação as mulheres (2,82) ($p = 0,001$). Houve um consumo maior de alimentos do grupo 1

entre os participantes com sobrepeso (3,21, $p = 0,025$) e obesidade (3,26, $p = 0,019$) em relação aos eutróficos (3,17). Em relação as faixas etárias, percebe-se um consumo maior de alimentos do grupo 2 entre os idosos em relação aos adultos ($p < 0,001$) e adolescentes ($p = 0,014$).

6.3.2 Sedentarismo

Em relação ao sedentarismo, dentre os menonitas, 255 foram classificados como sedentários (66,7%) e não houve diferenças relacionadas à ancestralidade na população total, nem quanto ao sexo dentre os menonitas ou local de moradia, conforme TABELA 10.

TABELA 10 – SEDENTARISMO DE ACORDO COM A ANCESTRALIDADE, SEXO E LOCAL DE MORADIA

	Menonita	Não-menonita	p	CWB	CWI	CON	P	Homem	Mulher	p
	N (%)	N (%)		N (%)	N (%)	N (%)		N (%)	N (%)	
Sedentário	255 (66,7)	47 (74,6)	0,216	78 (61,4)	84 (73,7)	93 (65,9)	0,126	97 (61,8)	158 (70,2)	0,084
Não sedentário	127 (33,3)	16 (25,4)		49 (38,6)	30 (26,3)	48 (34,1)		60 (38,2)	67 (29,8)	
TOTAL	382	63		127	114	141		157	225	

LEGENDA: CWB – Curitiba; CWI – Colônia Witmarsum; CON – Colônia Nova; e p – valor de p obtido pelo teste exato de Fischer ou Qui-Quadrado. Em negrito: significativo.

FONTE: O autor (2020).

Não foi avaliado o sedentarismo em relação à faixa etária pois a classificação utilizada para o sedentarismo avalia somente indivíduos de 18 a 65 anos. Não houve diferenças entre sedentários e não sedentários em relação ao IMC ($p = 0,340$) e ao consumo alimentar do grupo 1 ($p = 0,059$) e do grupo 2 ($p = 0,300$).

6.4 PERFIL LIPÍDICO

6.4.1 Níveis Lipídicos

Totalizou-se 454 indivíduos com o perfil lipídico mensurado. Não houve diferenças significativas para os níveis lipídicos entre menonitas e não-menonitas das mesmas localidades (TABELA 11).

TABELA 11 - VALORES DESCRITIVOS DE NÍVEIS LIPÍDICOS, EM MENONITAS E NÃO-MENONITAS

	Menonitas			Não-Menonitas			P
	N	Mediana	(mín-máx)	N	Mediana	(mín-máx)	
CT (mg/dL)	388	177	(95-325)	66	183	(93-330)	0,099
TG (mg/dL)	388	142	(2-1824)	65	174	(4-475)	0,206
HDL (mg/dL)	387	54	(22-150)	66	53,5	(30-108)	0,782
LDL (mg/dL)	385	86	(10-189)	65	87	(24-204)	0,412

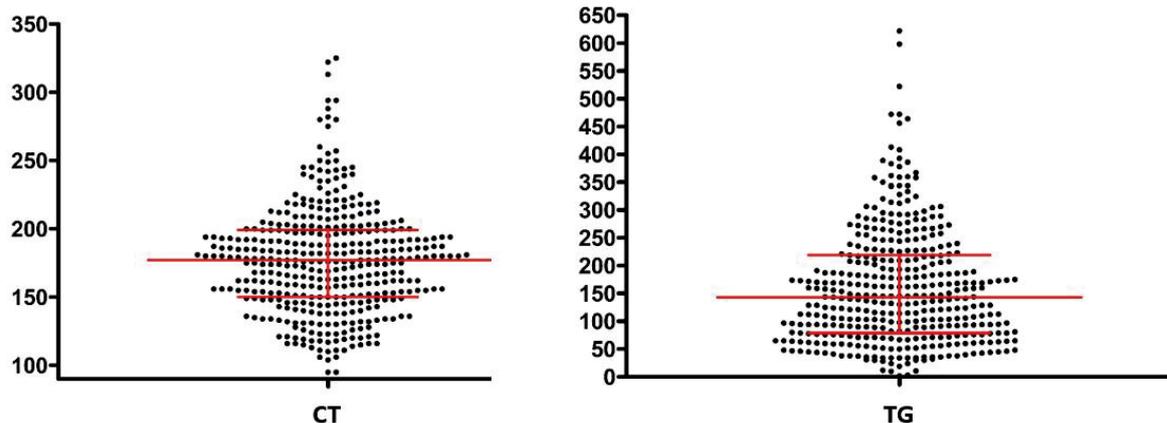
LEGENDA: CT – colesterol total; TG – triglicerídeos; HDL – lipoproteína de alta densidade; LDL – lipoproteína de baixa densidade; p – valor de p obtido pelos testes não paramétricos de Mann-Whitney.

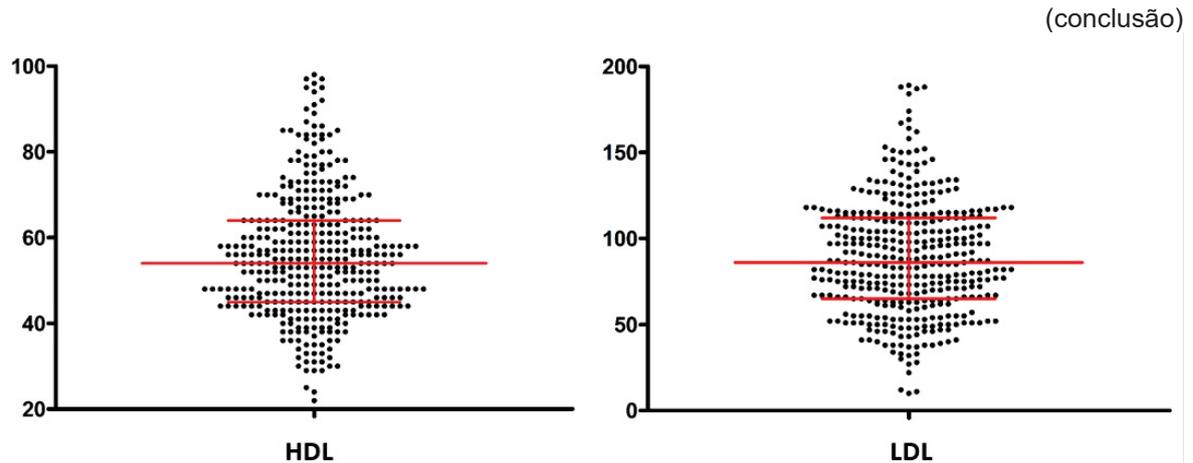
FONTE: O autor (2020).

Dentre os perfis lipídicos mensurados, 176 foram de CWB, 154 de CWI e 123 de CON. Para tais parâmetros foram considerados os valores de referências definidos para controle do risco cardiovascular e abordagem terapêutica, divididos em desejável e limítrofes/alterados. Considerando esta classificação não houve diferenças significativas na distribuição entre as colônias. Em relação aos níveis de TG, 26 participantes tiveram níveis menores que 35 mg/dl (5,74%) e 12 maiores que 400 mg/dL (FIGURA 7), indicando possíveis distúrbios lipídicos (FALUDI et al., 2017). Estes indivíduos foram retirados das demais análises envolvendo níveis de TG, assim como retirados os níveis de LDL dos indivíduos com TG < 35 mg/dL, devido a este parâmetro ser definido pela fórmula de Friedwald, que envolve diretamente os níveis de TG. Também foi retirado um participante que apresentou nível de HDL de 150,0 mg/dL (FIGURA7).

FIGURA 7 – NÍVEIS LIPÍDICOS DENTRE A POPULAÇÃO MENONITA

(continua)





NOTA: Dois indivíduos não foram plotados no gráfico referente aos níveis de TG pois estavam com níveis acima de 700 mg/dL. O mesmo para um participante com níveis de 150 mg/dL de HDL
 LEGENDA: CT – colesterol total; TG – triglicerídeos; HDL – lipoproteína de alta densidade; LDL – lipoproteína de baixa densidade. * Valores em mg/dL
 FONTE: O autor (2020).

Em menonitas, os níveis de HDL se mostraram maiores em mulheres (59,5 mg/dL /47,0 mg/dL) (FIGURA 8A) e de TGs em homens (177,5 mg/dL /124,0 mg/dL) ($p < 0,001$ para ambos) (FIGURA 8B).

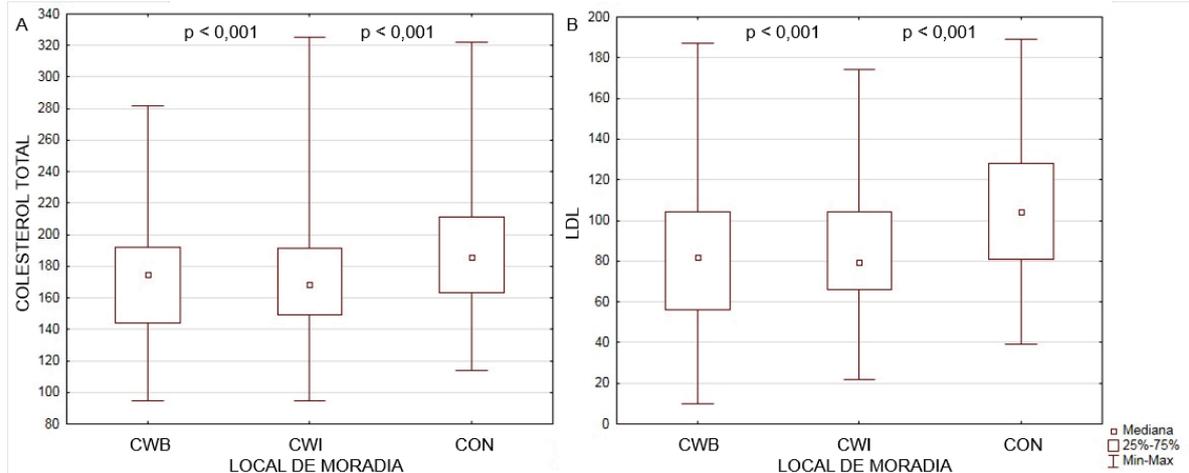
FIGURA 8 - NÍVEIS DE HDL E TRIGLICERÍDEOS EM MENONITAS, DE ACORDO COM O SEXO



LEGENDA: HDL – Lipoproteína de alta densidade; p – valor de p obtido pelos testes não paramétricos de Mann-Whitney. * Valores em mg/dL
 FONTE: O autor (2020).

Os menonitas de Colônia Nova apresentaram, de maneira geral, níveis mais elevados de colesterol total (186,0 mg/dL) e LDL (104,0 mg/dL), que CWB (174,5 mg/dL e 82,0 mg/dL, $p < 0,001$ para ambos) e CWI (168,5 mg/dL e 79,5 mg/dL, $p < 0,001$ para ambos) (FIGURA 9).

FIGURA 9 - NÍVEIS DE COLESTEROL TOTAL E LDL EM MENONITAS DAS TRÊS COMUNIDADES



LEGENDA: CWB – Curitiba; CWI – Colônia Witmarsum; CON – Colônia Nova; LDL – Lipoproteína de baixa densidade; p – valor de p obtido pelos testes não paramétricos de Kruskal-Wallis. * Valores em mg/DL.

FONTE: O autor (2020).

Não houve diferenças entre sedentários e não sedentários em relação aos níveis de CT ($p = 0,531$), TG ($p = 0,193$), HDL ($p = 0,295$) e LDL ($p = 0,793$).

6.4.2 Dislipidemias

Em complementação à análise do perfil lipídico, foi utilizado o questionário de levantamento epidemiológico para a caracterização dos dislipidêmicos, pois durante a aplicação deste questionário verificou-se que muitos participantes não se autorreferiram dislipidêmicos ou afirmaram estarem com níveis normais de colesterol, no entanto tomavam medicação para controle lipídico. Devido a isso, para as análises estatísticas a seguir, passaram a ser considerados dislipidêmicos os participantes que foram caracterizados por meio do exame de perfil lipídico acrescidos dos que afirmaram tomar medicação para controle do colesterol.

Na população menonita amostrada, 215 (52,2%) foram classificados como dislipidêmicos e 197 (47,8%) como não dislipidêmicos. Foram caracterizados como dislipidêmicos apenas devido ao uso de medicação 51 indivíduos, destes 32 não tiveram os níveis lipídicos mensurados e 19 estavam com os níveis lipídicos controlados. Não houve associação entre as dislipidemias e a ancestralidade ($p' = 0,484$), quando analisada a população total.

Conforme a TABELA 12, houve uma prevalência maior de dislipidemia entre os homens (61,2%) em relação às mulheres (46,2%) ($p = 0,002$).

TABELA 12 – DISLIPIDEMIAS EM MENONITAS DE ACORDO COM O SEXO

	Homens (N/freq)		Mulheres (N/freq)		TOTAL (N/freq)		p
Dislipidêmicos	101	61,2%	114	46,2%	215	52,0%	0,002
Não dislipidêmicos	64	38,8%	133	53,8%	198	48,0%	
Total	165		247		412		

LEGENDA: p – valor de p obtido pelo teste exato de Fischer. Em negrito: significativo.
 FONTE: O autor (2020).

Assim como na análise dos níveis de CT e LDL, houve uma prevalência superior de dislipidemia em Colônia Nova, comparada às demais comunidades (63,2%, vs. 47,7% em CWB e 46,5% em CWI, $p = 0,011$) (TABELA SUPLEMENTAR 5). No entanto, a associação da dislipidemia com comunidade menonita perde significância após aplicadas as correções para idade e sexo ($p' = 0,165$).

A frequência de hipertrigliceridemia é superior em homens (51,9%), que em mulheres menonitas (26,7%) ($p < 0,001$) (TABELA 13) e foram identificados 8 indivíduos com hiperlipidemia mista. No entanto, devido a este baixo número amostral, não foram realizadas análises com esta categoria.

TABELA 13 - DISTRIBUIÇÃO DAS DISLIPIDEMIAS ENTRE MENONITAS, DE ACORDO COM O SEXO

Dislipidemia/Total testado	Homens (N/freq)		Mulheres (N/freq)		TOTAL (N/freq)		p
Hipercolesterolemia	2/156	1,3%	8/232	3,4%	10/388	2,3%	0,186
Hipertrigliceridemia	81/156	51,9%	62/232	26,7%	143/388	36,8%	< 0,001
HDL baixo	28/156	17,9%	50/232	21,5%	78/388	20,1%	0,385

LEGENDA: p – valor de p obtido pelo teste exato de Fischer.
 FONTE: O autor (2020).

Foi encontrada uma maior prevalência de hipercolesterolemia (10,6%) entre os não-menonitas ($p = 0,002$), assim como de hipertrigliceridemia (50,0%) (TABELA 14), entretanto não se estabeleceu associação deste último após as correções ($p' = 0,167$).

TABELA 14 - DISTRIBUIÇÃO DAS DISLIPIDEMIAS ENTRE MENONITAS E NÃO-MENONITAS

Dislipidemia/Total testado	Menonita (N/freq)		Não Menonita (N/freq)		TOTAL (N/freq)		p
Hipercolesterolemia	10/388	2,3%	7/66	10,6%	17/454	3,74%	0,002
Hipertrigliceridemia	143/388	36,8%	33/66	50,0%	176/454	38,77%	0,043
HDL baixo	78/388	20,1%	16/66	24,2%	94/454	20,70%	0,442

LEGENDA: p – valor de p obtido pelo teste exato de Fischer.

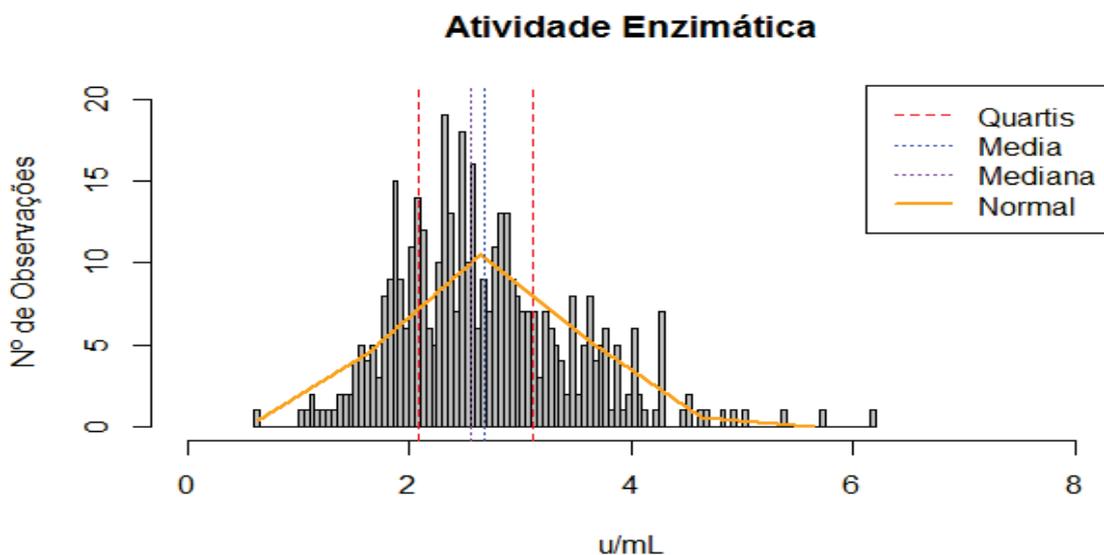
FONTE: O autor (2020).

Ao fim deste tópico, é importante ressaltar que os níveis de colesterol permanecem alterados em alguns indivíduos, mesmo com o uso de medicação. Em análise dos dados, verificou-se que 39 (41,9%) dos 93 participantes que fazem tratamento medicamentoso, continuam com níveis lipídicos alterados, 19 (20,4%) estão com níveis dentro do adequado e não há informação de perfil lipídico de 35 participantes.

6.5 ATIVIDADE ENZIMÁTICA DA BChE

Foi mensurada a atividade enzimática da BChE de 412 participantes menonitas e não-menonitas, sendo 99 de CON, 159 de CWB e 154 de CWI. 51,30% dos indivíduos apresenta nível de atividade enzimática média entre 2,00 e 3,00 KU/L (FIGURA 10).

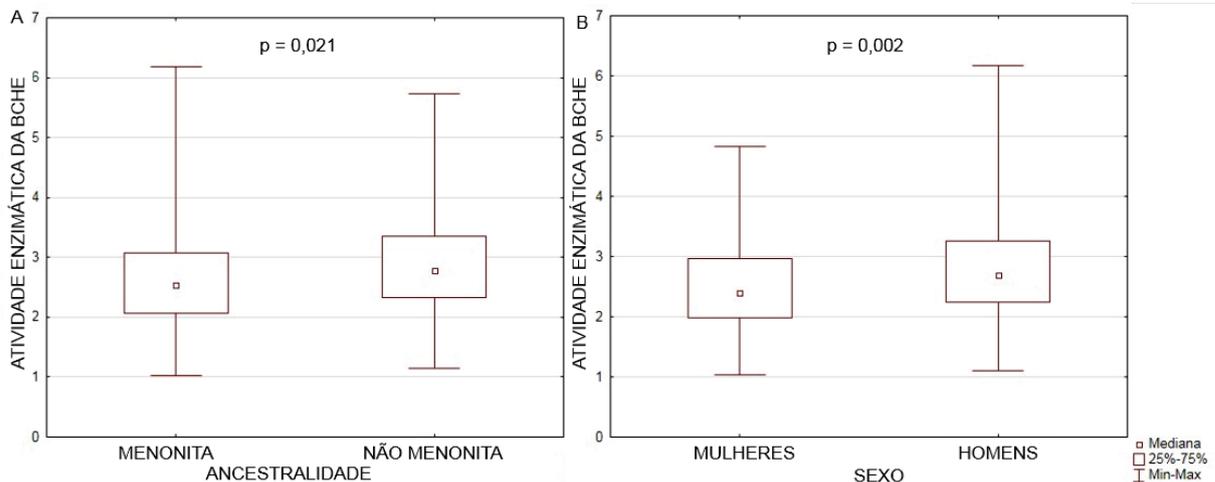
FIGURA 10 - DADOS E DISTRIBUIÇÃO DA ATIVIDADE ENZIMÁTICA DA BCHE NA AMOSTRA TOTAL



FONTE: O autor (2020).

A distribuição de média/mediana e valores mínimos/máximos para a atividade enzimática da BChE, de acordo com a ancestralidade menonita, o sexo e a comunidade menonita constam na TABELA SUPLEMENTAR 6. Foram retirados das análises 37 participantes, pois encontravam-se em tratamento medicamentoso para dislipidemias. Observou-se uma atividade enzimática superior em não-menonitas (2,79 KU/L) que em menonitas (2,5 KU/L) ($p = 0,021$) e em homens menonitas (2,72 KU/L) que em mulheres menonitas (2,37 KU/L) ($p = 0,007$) (FIGURA 11).

FIGURA 11 - ATIVIDADE ENZIMÁTICA DA BChE, DE ACORDO COM A ANCESTRALIDADE E O SEXO

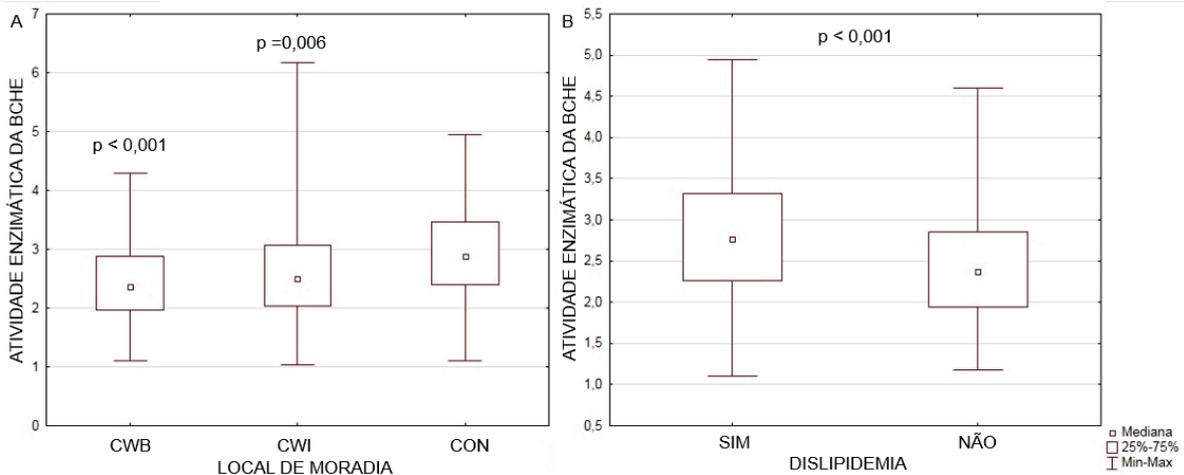


LEGENDA: p – valor de p obtido pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney.

FONTE: O autor (2020).

Houve uma maior atividade enzimática da BChE em menonitas de CON (2,89 KU/L) que em CWB (2,36 KU/L, $p < 0,001$) e CWI (2,47 KU/L, $p = 0,006$). Dentre os menonitas, os maiores níveis de atividade enzimática ocorreram: em dislipidêmicos, com medianas de 2,77 KU/L vs. 2,37 KU/L em não dislipidêmicos ($p < 0,001$); em indivíduos com hipertrigliceridemia, mediana de 2,82 KU/L vs. 2,37 KU/L ($p < 0,001$); e HDL-Baixo, mediana de 2,67 KU/L vs. 2,47 KU/L ($p = 0,035$) (FIGURAS 12 e 13)

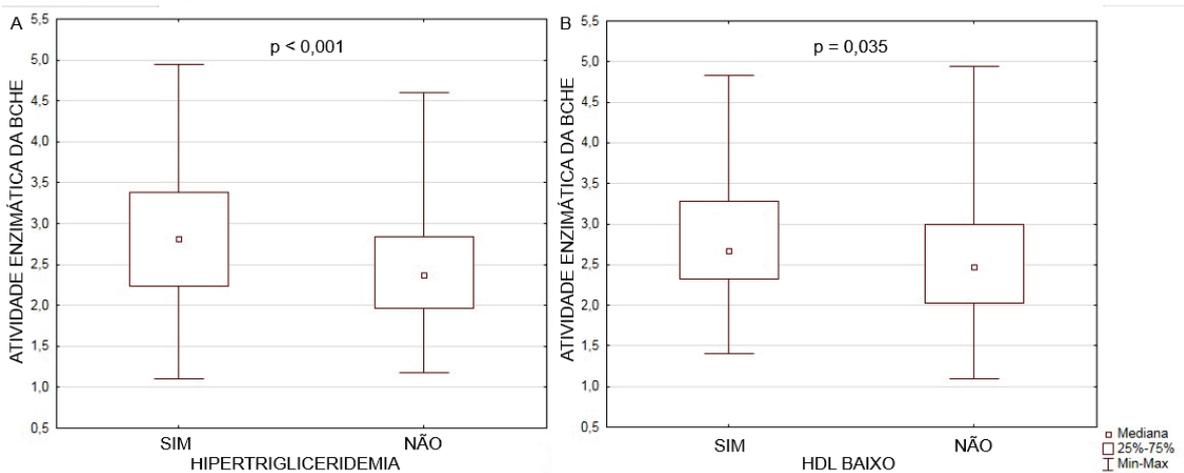
FIGURA 12 - ATIVIDADE ENZIMÁTICA DA BCHE EM MENONITAS, DE ACORDO COM A COMUNIDADE E DISLIPIDEMIA



LEGENDA: CWB – Curitiba; CWI – Colônia Witmarsum; CON – Colônia Nova; p – valor de p obtido pelo teste não paramétrico de Kruskal-Wallis e Mann-Whitney.

FONTE: O autor (2020).

FIGURA 13 - ATIVIDADE ENZIMÁTICA DA BCHE EM MENONITAS, DE ACORDO COM AS DISLIPIDEMIAS

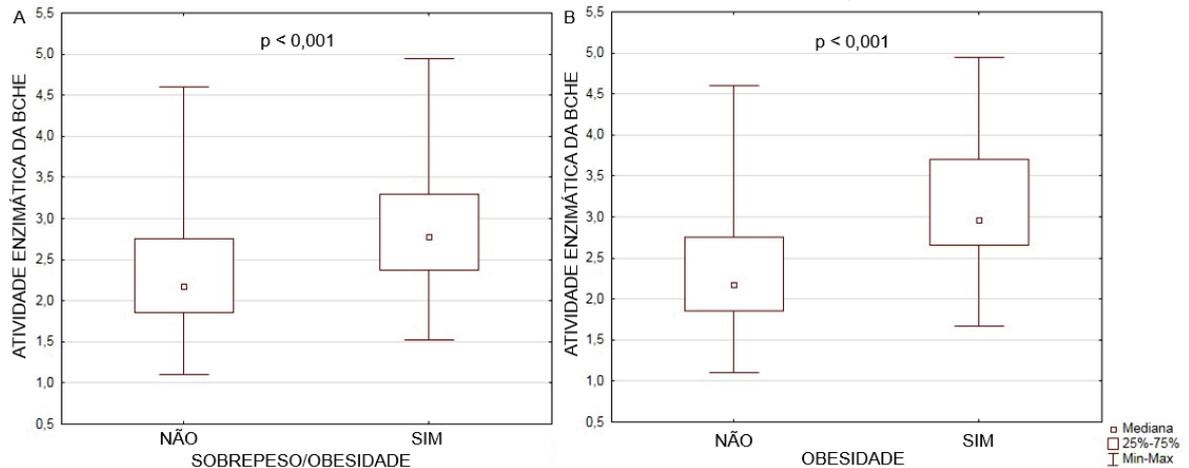


LEGENDA: p – valor de p obtido pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney.

FONTE: O autor (2020).

Além disso a atividade enzimática foi superior em indivíduos com excesso de peso (medianas 2,78 KU/L vs. 2,18 KU/L, $p < 0,001$) e obesos (medianas de 2,96 KU/L vs 2,18 KU/L, $p < 0,001$) (FIGURA 14). Não houve diferenças entre sedentários e não sedentários em relação ao nível de atividade da BCHE ($p = 0,879$).

FIGURA 14 - ATIVIDADE ENZIMÁTICA DA BCHE EM MENONITAS, DE ACORDO COM O IMC



Legenda: p – valor de p obtido pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney.
Fonte: O autor (2020).

6.6 CORRELAÇÕES ENTRE AS VARIÁVEIS QUANTITATIVAS

Com exceção dos níveis de HDL e LDL em relação à idade, os níveis de CT, TG, HDL e LDL foram correlacionados com IMC, atividade enzimática da BChE e idade, nos menonitas (TABELA 15).

TABELA 15 - CORRELAÇÃO ENTRE ATIVIDADE DA BCHE E PARÂMETROS LIPIDICOS NA POPULAÇÃO MENONITA

	Atividade BChE (R)	p
CT	0,25	<0,001
TG	0,19	0,002
HDL	-0,27	<0,001
LDL	0,18	0,003
Idade	0,12	0,047

NOTA: Foram corroboradas as correlações de todos os níveis lipídicos com o IMC (CT, TG, HDL e LDL, todos com $p < 0,01$) e entre dos níveis de CT e TG com a idade (ambos com $p < 0,01$), conforme Klop et al. (2013).

LEGENDA: CT – Colesterol Total; TG – Triglicerídeos; HDL – Lipoproteína de alta densidade; LDL – Lipoproteína de baixa densidade; R – valor de correlação de Spearman; p – valor de p obtido pelo teste de correlação de Spearman. Em negrito: significativo.

FONTE: O autor (2020).

O IMC está correlacionado diretamente com os níveis lipídicos (CT, TG e LDL), com atividade da BChE e com a idade, ou seja, quanto maior o valor dessas variáveis, maior é o IMC. As correlações mais altas ocorreram com os níveis de TGs ($R = 0,38$) e com a atividade da BChE ($R = 0,41$). Além disso, é inversamente correlacionado com os níveis de HDL (quanto maior o IMC, menores são os níveis

de HDL). A atividade enzimática da BChE foi correlacionada diretamente com todas as demais variáveis analisadas, com exceção dos níveis de HDL, com os quais apresentou uma correlação inversa. Dentre estas correlações, os maiores valores foram das correlações com os níveis de CT ($R = 0,25$) e HDL ($R = -0,27$).

Também foi verificada a correlação negativa do consumo de alimentos do grupo 1 com a idade ($R = -0,13$, $p = 0,004$) e o IMC ($R = -0,12$ e $p = 0,009$) e positiva do consumo de alimentos do grupo 2 com as mesmas variáveis: idade ($R = 0,27$, $p < 0,001$) e o IMC ($R = 0,14$ e $p = 0,004$). Não houveram correlações dos níveis de: CT ($p = 0,942$ e $p = 0,667$), TG ($p = 0,184$ e $p = 0,493$), HDL ($p = 0,630$ e $p = 0,940$), LDL ($p = 0,526$ e $p = 0,561$) e atividade da BChE ($p = 0,816$ e $p = 0,950$), com o escore de consumo de alimentos dos grupos 1 e 2, respectivamente.

6.7 ASSOCIAÇÕES GENÉTICAS

Foram genotipados 350 indivíduos para o polimorfismo rs646776 (na região regulatória dos genes SORT1/CELSR2/PSRC1), 377 para o rs1126680 (variante -116 do gene *BCHE*), 367 para o rs1803274 (variante *K* do gene *BCHE*) e 366 para o rs445925 (do gene *APOE*). As distribuições dos alelos dos SNPs rs646776, rs1126680 e rs445925 nos diferentes grupos avaliados neste trabalho, encontram-se em Equilíbrio de Hardy-Weinberg. Em relação ao rs1803274 (variante *K*), apesar da utilização de amostras controle previamente genotipadas em todos os testes indicando amplificações corretas, sua distribuição alélica não está em EHW ($p = 6.5 \times 10^{-10}$) dentre os menonitas e os não menonitas ($p = 6.8 \times 10^{-06}$). Isto posto, esta genotipagem será alvo de confirmações e análises posteriores. Ainda, verificou-se o desequilíbrio de ligação que ocorre entre este SNP e o rs1126680, também do gene *BCHE* ($D = 0,050$, $D' = 0,595$ e $R^2 = 0,174$).

As frequências genotípicas e alélicas do rs445925 diferem entre menonitas e não-menonitas ($p = 0,003$ e $p < 0,001$, respectivamente), assim como as frequências alélicas do rs1126680 ($p = 0,016$) (TABELAS 16 e 17).

TABELA 16 - FREQUÊNCIAS GENOTÍPICAS DOS SNPs ANALISADOS EM MENONITAS E NÃO-MENONITAS

	Genótipos				P
	Menonitas		Não Menonitas		
	N	Freq	N	Freq	
SORT1/CELSR2/PSRC1* rs646776					
TT	181	63,96%	49	73,13%	0,359
TC	92	32,51%	16	23,88%	
CC	10	3,53%	2	2,99%	
BCHE*rs1126680					
AA	4	1,32%	0	0,00%	0,061
AG	55	18,15%	6	8,11%	
GG	244	80,53%	68	91,89%	
APOE*rs445925					
AA	5	1,71%	3	4,11%	0,003
AG	55	18,77%	26	35,62%	
GG	233	79,52%	44	60,27%	
BCHE*rs1803274					
AA	27	9,18%	9	12,33%	0,527
AG	58	19,73%	11	15,07%	
GG	209	71,09%	53	72,60%	

LEGENDA: p – valor de p obtido pelo teste exato de Fischer ou Qui-quadrado para a comparação de frequências genotípicas entre menonitas e não-menonitas. Em negrito: significativo.

FONTE: O autor (2020).

TABELA 17 - FREQUÊNCIAS ALÉLICAS E DE PORTADORES EM MENONITAS E NÃO MENONITAS

	Alelos				p	Portadores do alelo menos frequente					
	Menonitas		Não Menonitas			Menonitas		Não Menonitas		p	
	Nº	Freq	Nº	Freq		Nº	Freq	Nº	Freq		
SORT1/CELSR2/PSRC1* rs646776											
T	454	80,21%	114	85,07%	0,196	TT	181	63,96%	49	73,13%	0,155
C	112	19,79%	20	14,93%		C_	102	36,04%	18	26,87%	
BCHE*rs1126680											
A	63	10,40%	6	4,05%	0,016	T_	59	19,47%	6	8,11%	0,020
G	543	89,60%	142	95,95%		CC	244	80,53%	68	91,89%	
APOE*rs445925											
A	65	11,09%	32	21,92%	< 0,001	A_	60	20,48%	29	39,73%	< 0,001
G	521	88,91%	114	78,08%		GG	233	79,52%	44	60,27%	
BCHE*rs1803274											
A	112	19,05%	29	19,86%	0,823	A_	85	28,91%	20	27,40%	0,791
G	476	80,95%	117	80,14%		GG	209	71,09%	53	72,60%	

LEGENDA: p – valor de p obtido pelo teste exato de Fischer ou Qui-quadrado para a comparação de frequências alélicas e de portadores entre menonitas e não-menonitas. Em negrito: significativo.

FONTE: O autor (2020).

A distribuição alélica foi homogênea entre as comunidades menonitas, exceto para *APOE**rs445925 ($p = 0,042$) (TABELA 18). CON diferiu tanto de CWB ($p = 0,016$) quanto de CWI ($p = 0,027$), devido a uma menor frequência do alelo A (6%, comparado a 13% nas demais comunidades).

TABELA 18 - FREQUÊNCIAS ALÉLICAS NAS COMUNIDADES MENONITAS

		CWB (N/freq)		CWI (N/freq)		CON (N/freq)		p
rs646776	T	185	79,06%	158	83,16%	111	78,17%	0,447
	C	49	20,94%	32	16,84%	31	21,83%	
	EHW	0,627		0,823		0,097		
rs1126680	A	29	11,98%	19	10,00%	15	8,62%	0,530
	G	213	88,02%	171	90,00%	159	91,38%	
	EHW	0,051		0,278		0,378		
rs445925	A	31	13,36%	24	12,90%	10	5,95%	0,040
	G	201	86,64%	162	87,10%	158	94,05%	
	EHW	0,390		0,180		0,171		
rs1803274	A	51	21,25%	34	19,54%	27	15,52%	0,334
	G	189	78,75%	140	80,46%	147	84,48%	
	EHW	< 0,001		< 0,001		0,119		

LEGENDA: CWB – Curitiba; CWI – Colônia Witmarsum; CON – Colônia Nova; p – valor de p obtido pelo teste exato de Fischer ou Qui-Quadrado; EHW – valor de p obtido pelo teste de Equilíbrio de Hardy-Weinberg.

FONTE: O autor (2020).

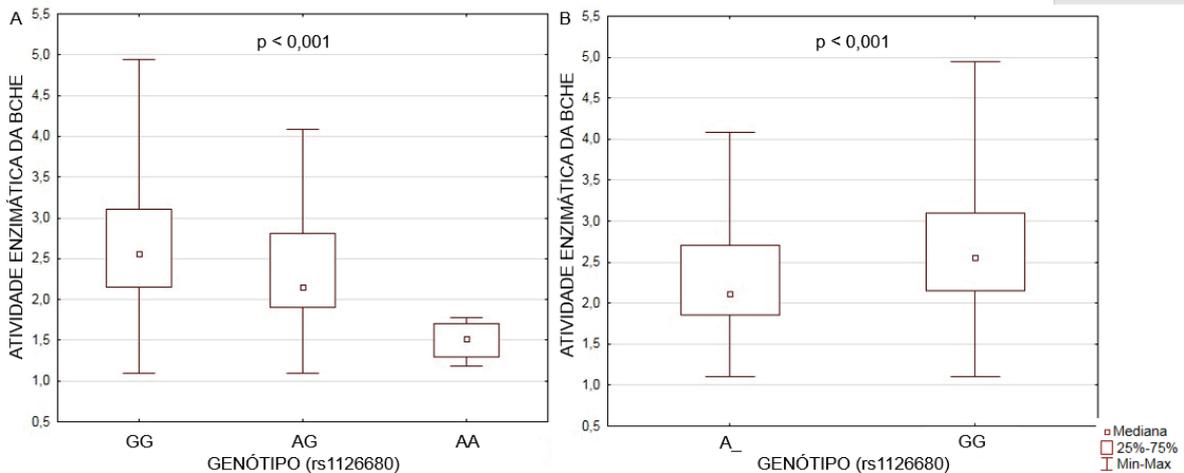
6.7.1 rs646776 (*SORT1/CELSR2/PSRC1*)

Não houve associações dos genótipos com as dislipidemias ou sobrepeso e obesidade, assim como influência nos níveis lipídicos.

6.7.2 rs1126680 (*BCHE* - variante -116)

Dentre os menonitas, indivíduos com genótipo AA e portadores do alelo A têm uma atividade enzimática menor da BChE, que participantes com genótipo GG ($p < 0,001$, para ambos), sendo as medianas de 1,51 (AA), 2,14 (AG) e 2,55 (GG), ou 2,11(A_, para os portadores) (FIGURA 15). Logo, indivíduos com genótipo AA ou portadores do alelo A têm, em média, uma atividade enzimática 1,7 x (40,7%) e 1,2 x (17,2%) menor que indivíduos GG, demonstrando um efeito de dominância incompleta, associado a este SNP.

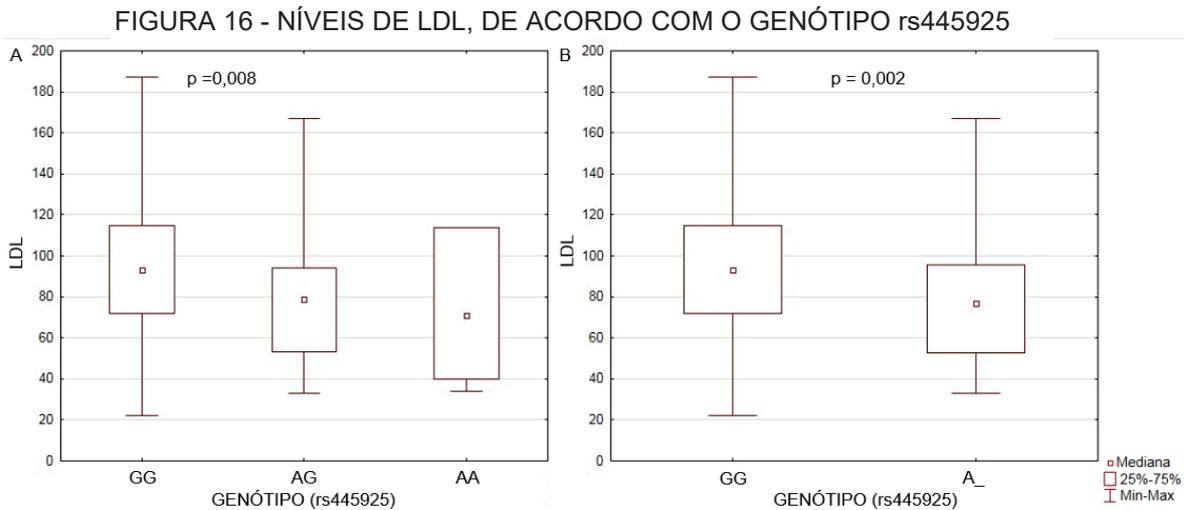
FIGURA 15 - ATIVIDADE ENZIMÁTICA, DE ACORDO COM O GENÓTIPO rs1126680



LEGENDA: p – valor de p obtido pelo teste não paramétrico de Kruskal-Wallis e Mann-Whitney
 FONTE: O autor (2020).

6.7.3 rs445925 (APOE)

Indivíduos AA, AG e GG apresentaram diferenças nos níveis de LDL, tanto na amostra menonita (medianas de 71, 79 e 93 mg/dL, respectivamente, $p = 0,007$), quanto na não menonita (medianas de 53, 80 e 99 mg/dL, respectivamente, $p = 0,008$). Em menonitas, a diferença verificada foi entre participantes com os genótipos GG e AG ($p = 0,008$), sendo que não houve diferença entre os grupos GG e AA ($p = 0,673$) e AG e AA ($p = 1,000$) (FIGURA 16). Tais diferenças nos níveis de LDL se mantiveram quando consideramos somente a presença do alelo A, sendo que genótipos AA e AG estão associados a medianas de 77,0 e 68,0 mg/dL e GG, a medianas de 93,0 e 99,0 mg/dL, respectivamente, nas amostras menonita ($p = 0,002$) e não menonita ($p = 0,007$).



LEGENDA: LDL – Lipoproteína de baixa densidade; p – valor de p obtido pelo teste não paramétrico de Kruskal-Wallis e Mann-Whitney * Valores em mg/dL.

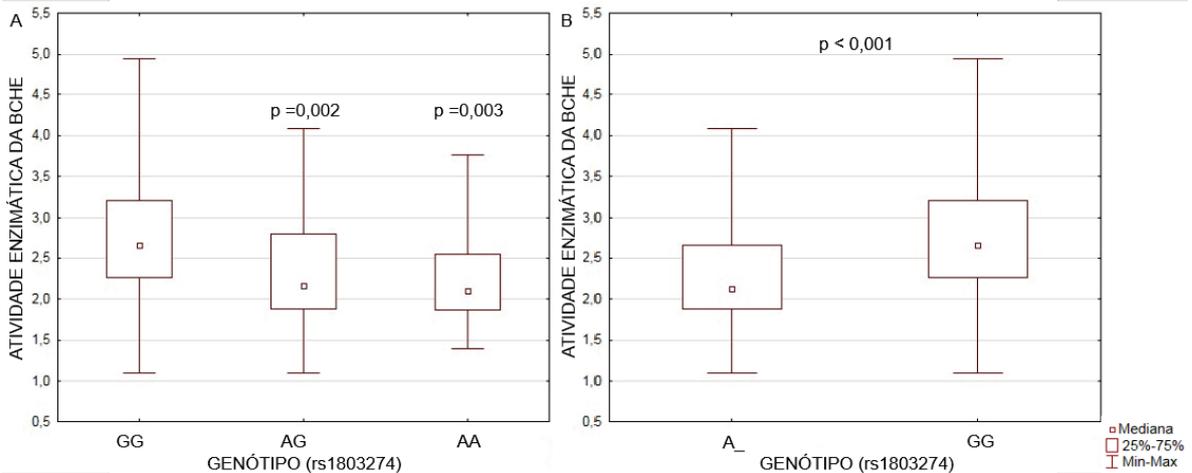
FONTE: O autor (2020).

Considerando somente CWB, os portadores do alelo A (38 participantes) têm menores níveis desse lipídio (73 mg/dL) quando comparados a indivíduos GG (99 participantes) (89 mg/dL) ($p = 0,043$). As análises de associação entre genótipos e níveis de LDL não foram realizadas entre as colônias, devido ao pequeno tamanho amostral, com menos de 50 participantes em alguns casos, o que resultava em genótipos com 1 a 5 indivíduos.

6.7.4 rs1803274 (variante *K* - *BCHE*)

Assim como ocorre com a variante -116, dentre os menonitas, indivíduos com genótipo AA e portadores do alelo A têm uma atividade enzimática menor da BChE, que participantes com genótipo GG ($p < 0,001$, para ambos), sendo as medianas de 2,09 (AA), 2,16 (AG) e 2,65 (GG), ou 2,12(A_, para os portadores) (FIGURA 17). Houve diferença entre todos os grupos quando analisados os genótipos: GG-AG ($p = 0,002$), GG-AA ($p = 0,003$). Não houve diferença nos níveis de atividade enzimática entre participantes com genótipos AA e AG, apontando, dessa forma, um efeito de dominância, associado a este SNP.

FIGURA 17 - ATIVIDADE ENZIMÁTICA, DE ACORDO COM O GENÓTIPO rs1803274



LEGENDA: p – valor de p obtido pelo teste não paramétrico de Kruskal-Wallis e Mann-Whitney
 FONTE: O autor (2020).

6.8 ASSOCIAÇÕES ENCONTRADAS

Por meio do teste de regressão logística multivariada foram testadas as associações, aplicando-se as devidas correções para cada variável analisada. Em relação as dislipidemias (TABELA SUPLEMENTAR 7), foi verificada a associação destas com um maior IMC (OR = 1,24, IC 95% = 1,09 - 1,40, $p' = 0,001$), com uma maior atividade enzimática da BChE (OR = 2,36, IC 95% = 1,10 – 5,08, $p' = 0,028$), com a presença do alelo A da variante K (rs1803274) (OR = 4,45, IC 95% = 1,56 – 12,65, $p' = 0,008$), assim como com o genótipo AA para o mesmo SNP (OR = 2,15, IC 95% = 1,00 – 4,88, $p' = 0,049$) e com o escore alimentar do grupo 2 (OR = 2,81, IC 95% = 1,19 – 6,60, $p' = 0,002$). Não houve associação das dislipidemias com os hábitos alimentares/consumo de alimento do grupo 1 e com o sedentarismo.

Analisando cada dislipidemia categorizada, foi encontrada associação da hipertrigliceridemia (TABELA SUPLEMENTAR 8) com indivíduos do sexo masculino (OR = 3,24, IC 95% = 1,52 - 6,91, $p' = 0,002$), sendo verificada também a associação dessa doença com um maior IMC (OR = 1,11, IC 95% = 1,02 - 1,20, $p' = 0,012$), com HDL-Baixo (OR = 5,14, IC 95% = 1,91 - 13,88, $p' = 0,001$), com o genótipo AA do rs1126680 (OR = 2,70, IC 95% = 1,21 – 6,03, $p' = 0,015$) e com a presença do alelo A da variante K (OR = 2,42, IC 95% = 1,07 – 5,46, $p' = 0,033$). Além disso, o HDL baixo (TABELA SUPLEMENTAR 9) foi associado com um maior IMC (OR = 1,28, IC 95% = 1,15 - 1,44, $p' < 0,001$), também com o genótipo AA do rs1803274 (K) (OR = 2,24, IC 95% = 1,19 – 4,47, $p' = 0,023$) e com um maior consumo de

alimentos do grupo 2 (OR = 3,42, IC 95% = 1,21 – 9,60, $p' = 0,019$). Por fim, a ancestralidade menonita se mostrou como fator protetor contra hipercolesterolemia (TABELA SUPLEMENTAR 10), na população geral (OR = 0,22, IC 95% = 0,08 - 0,06, $p' = 0,003$).

No tocante ao excesso de peso e obesidade em menonitas, foi observada a associação do excesso de peso (sobrepeso e obesidade) (TABELA SUPLEMENTAR 11) com uma maior atividade enzimática da BChE (OR = 2,25, IC 95% = 1,47 - 3,44, $p' < 0,001$) e com a presença de dislipidemias (OR = 2,77, IC 95% = 1,50 – 5,00, $p' < 0,001$), assim como delas caracterizadas: hipertrigliceridemia (OR = 2,39, IC 95% = 1,28 – 4,48, $p' = 0,006$) e HDL baixo (OR = 3,85, IC 95% = 1,61 - 9,26, $p' = 0,003$). Também foi encontrada associação entre a obesidade (TABELA SUPLEMENTAR 12) e uma maior atividade enzimática da BChE (OR = 2,77, IC 95% = 1,55 - 4,93, $p' = 0,001$) e com a presença de dislipidemias (OR = 5,95, IC 95% = 2,43 - 14,60, $p' < 0,001$). Assim como para o sobrepeso, foi encontrada associação entre a obesidade e as dislipidemias caracterizadas: hipertrigliceridemia (OR = 5,56, IC 95% = 2,59 – 13,55, $p' < 0,001$) e HDL baixo (OR = 5,26, IC 95% = 1,77 - 15,67, $p' = 0,003$) independentemente de outros fatores antropométricos, hábitos alimentares e sedentarismo.

7 DISCUSSÃO

7.1 POPULAÇÃO MENONITA

As comunidades menonitas analisadas se encontram em três regiões distintas e apesar de manterem características próprias e comuns à “cultura” menonita, acabam por assimilar os costumes locais. Das três regiões estudadas, Colônia Nova é a que se mantém mais isolada, principalmente devido à sua localização geográfica (sul do Rio Grande do Sul, perto da fronteira com o Uruguai). Nesta comunidade, a maioria das famílias subsiste da agricultura e pecuária. Devido às condições locais, o acesso a prática desportiva é prejudicado, sendo dificultada a prática de caminhada devido à ausência de local específico para tal e pelas más condições das vias da região, tornando a atividade perigosa e, ainda, pela existência de apenas uma academia na comunidade para prática desportiva, também explicado pelo pequeno tamanho populacional (cerca de 4.700 habitantes) (IBGE, 2017).

A comunidade menonita de Curitiba, por outro lado, aos poucos vai perdendo suas características de comunidade isolada devido: ao tamanho da cidade, que vai dispersar a comunidade; ao tamanho populacional, que amplia a possibilidade de miscigenação; e também pela ampla diversidade cultural existente na cidade que aos poucos é assimilada pela comunidade local. Cabe destacar também, toda a infraestrutura que a cidade tem, facilitando o acesso às diversas necessidades da comunidade. A Colônia Witmarsum se encontra entre as condições de Colônia Nova e Curitiba. Localiza-se a menos de uma hora de viagem de Curitiba, com uma facilidade maior de acesso à saúde, uma maior disponibilidade de infraestrutura e muitos dos membros da comunidade vivem do agronegócio, comércio e turismo.

Socioeconomicamente, Curitiba também se sobressai entre as demais: tem uma média salarial mensal maior, de 4,0 salários mínimos, contra 2,5 de Aceguá (CON) e 2,3 de Palmeira (CWI); possui uma taxa de escolarização de 97,6% (considerando idade entre 6 e 14 anos), contra 95,5% de Palmeira e 93,9% de Aceguá; e Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) de 0,823, contra 0,718 de Palmeira e 0,687 de Aceguá (IBGE, 2017). Mesmo com todas estas implicações, as comunidades ainda mantêm suas tradições, como a culinária, religião e língua.

Desde a chegada dos menonitas ao Brasil, passaram-se mais de 80 anos. Conforme esperado, ocorre a miscigenação com a população brasileira e com as populações residentes nas regiões das atuais comunidades, quando da chegada dos primeiros menonitas. Mesmo assim, o isolamento populacional e das comunidades fez com que o número de indivíduos miscigenados seja relativamente baixo, cerca de 12,0% (OLIVEIRA, 2020).

7.2 DISLIPIDEMIAS

7.2.1 Níveis lipídicos

A idade e o sexo são, conhecidamente, duas variáveis de forte influência no perfil lipídico. Geralmente, mulheres têm níveis de colesterol total menores que homens de mesma idade até a menopausa, após isso seus níveis de LDL aumentam e os de HDL diminuem, passando os níveis de CT a serem maiores que nos homens, tal fato está relacionado com uma maior incidência de Doença Arterial Coronariana (DAC) em mulheres pós menopausa (GOBAL; MEHTA, 2015). Estudos como o *Framingham Study*, demonstraram o aumento dos níveis de LDL entre 20 e 60 anos, sendo o aumento mais rápido em homens (ABBOT et al. ,1983). Para as mulheres ocorre um aumento durante a menopausa e para ambos os sexos há um período de estabilização nesses níveis, entre 50 e 60 anos para homens e 60 e 70 anos para mulheres (LIU; LI, 2015). Ainda, a persistência de um distúrbio metabólico leva a formação de placas de ateroma, que se acumulam e mesmo com a MEV (restrição alimentar ou atividade física), esta placa de ateroma não se reduz e podem levar às DACs e DCVs, ou seja, os efeitos da aterosclerose são cumulativos conforme o passar dos anos (WANG; BENNETT, 2012). Tais estudos explicam a correlação encontrada entre idade e níveis de colesterol total ($p < 0,001$).

Segundo Gobal e Mehta (2015) e Liu e Li (2015), os triglicerídeos têm suas concentrações aumentadas com o passar dos anos para ambos os sexos, no entanto para os homens ocorre um pico entre 40 e 50 anos e depois vai decrescendo lentamente, e em relação ao HDL, as mulheres têm os níveis estáveis durante a vida, podendo ocorrer uma diminuição pós menopausa, e os homens têm um decréscimo durante a puberdade e depois permanecem com níveis menores

que as mulheres. Nas comunidades menonitas, quantitativamente os níveis de TGs foram maiores em homens e os de HDL em mulheres ($p < 0,001$ para ambos) corroborando com o citado anteriormente.

Com exceção do LDL e CT, em que há uma mediana maior em CON, não houve associação entre nenhum dos outros níveis lipídicos com local de moradia. Cabendo salientar, novamente, a maior mediana de idade em Colônia Nova quando comparada às demais. Por fim, quando analisamos a população total (menonita e não-mennonita) verificamos que não houve associações dos níveis lipídicos à ancestralidade.

7.2.2 rs445925 (APOE)

A diferença nos níveis de LDL em menonitas de Colônia Nova pode ser explicada pela menor frequência do alelo A do rs445925, que conhecidamente tem influência nos níveis lipídicos. Os participantes portadores do alelo A em Colônia Nova tem uma mediana de 79 mg/dL de LDL vs 115 mg/dL para os indivíduos GG do mesmo local, no entanto devido ao baixo número amostral essa diferença não foi significativa. Na população de Colônia Nova a frequência desse alelo é de 5,9%, vs 12,9% em CWI, 13,3% em CWB e 11,1% na população total (menonitas e não-mennonitas), sendo que a frequência do mesmo alelo é de 10,9% em europeus não finlandeses e de 10,7% em ibéricos da Espanha. Em CWB houve diferença de níveis lipídicos associados a presença do alelo A, com os portadores apresentando mediana de 73 mg/dL vs 89 mg/dL dos indivíduos GG.

Shatwan et al., (2018) verificaram que a presença do alelo A deste SNP confere uma diminuição nos níveis lipídicos de CT e LDL, e no mesmo estudo foi verificado que a dieta dos participantes não teve influência nos níveis lipídicos. Tal estudo está de acordo com o verificado nas comunidades menonitas em relação aos níveis de LDL, conforme apontado anteriormente. Os portadores do alelo A tiveram níveis de LDL 17,6% menores que participantes homocigotos para o alelo G (a redução chega a 31,3% dentre os não-mennonitas) e, em indivíduos com genótipo AA, reduzem-se os níveis em 21,9% ($p = 0,002$). Para os níveis de colesterol total, houve redução (4,1%) nos portadores do alelo A, no entanto a diferença não chegou a ser significativa ($p = 0,052$).

Ainda, segundo Allen (2017), a presença do alelo A deste SNP está associada à uma condição cardiovascular clínica ideal, principalmente devido a redução dos níveis lipídicos, que conseqüentemente protege contra doenças coronarianas e outras doenças correlacionadas como a hipertensão, sugerindo que indivíduos portadores destes alelos, com um estilo de vida saudável, são mais propensos a atingir essa condição clínica cardiovascular ideal e com isso têm menos chance de apresentar tais fatores de risco e manifestar a doença em si. Corroborando com esta condição ideal associada a este alelo, Liu e Li (2015) verificaram a associação deste polimorfismo com a longevidade humana numa população chinesa.

Em comparação com outros grupos populacionais, nas comunidades menonitas apenas 65,9% dos participantes tem os níveis de colesterol total dentro do desejável (CT<190) e a frequência de colesterol total alto (CT>240) é de 6,4% e de HDL baixo (HDL<40) 11,4%, números bem menores do que os da população alemã (p = 0,023 para CT e p = 0,011 para HDL). O estudo de Scheidt-Nave et al. (2013) indica que na população alemã a frequência de níveis altos de colesterol total (CT>240) é de 19,10% e de níveis baixos de HDL (HDL<40) de 11,40%. Podemos inferir como possível explicação para os menores níveis lipídicos em relação à população alemã, as divergências nas condições ambientais a que estão submetidas as comunidades menonitas no presente momento e que podem estar se acentuando em relação às das comunidades europeias, pois, em relação as frequências alélicas não houve diferença entre a presença do alelo A (rs445925) nas comunidades menonitas quando comparado com as populações europeia não finlandesa (p = 0,920). Não foram encontrados na literatura estudos do gênero com outras populações brasileiras.

7.2.3 rs646776 (*SORT1/CELSR2/PSRC1*)

Muitos estudos relacionam os alelos do rs646776 com níveis lipídicos e aterosclerose, assim como seu efeito farmacogenético no tratamento de dislipidemias. Segundo He et al. (2017) homocigotos para o alelo T tem maiores níveis de colesterol total e LDL, e menores níveis de HDL em comparação com indivíduos CT e CC, assim como este último genótipo, menos frequente, está

associado com valores reduzidos de LDL. Quando analisada a população menonita não houve associação dos alelos deste SNP com os níveis lipídicos.

7.2.4 IMC

O aumento de peso tem como suas principais causas: uma alimentação não saudável associada com o sedentarismo. Tal fato é de amplo conhecimento, assim como o compartilhamento destas variantes causais com o aumento dos níveis séricos de CT, TG e LDL, e a diminuição de HDL. Como esperado, houve associação das dislipidemias com o aumento do IMC ($p' = 0,001$, OR = 1,24), assim como a forte associação do sobrepeso e da obesidade com as dislipidemias de maneira geral ($p' < 0,001$, OR = 2,77 e $p' = 0,001$, OR = 5,95), e com suas classificações: hipertrigliceridemia ($p' = 0,006$, OR = 2,39 e $p' < 0,001$, OR = 5,56) e HDL baixo ($p' = 0,003$, OR = 3,86 e $p' = 0,003$, OR = 5,26).

Em relação à obesidade, tal condição foi mais prevalente em não-menonitas ($p = 0,019$) com 47,2% contra 30,7% em menonitas, podendo sugerir a influência de algum fator endógeno (genético ou epigenético) protetivo dentre os menonitas ou de susceptibilidade à obesidade entre os não-menonitas, tendo em vista compartilharem do mesmo ambiente. O sobrepeso e a obesidade não se mostraram associados a nenhum dos polimorfismos analisados.

Segundo Marques et al. (2018), em estudo realizado com quase 35 mil participantes, 53,1% da população europeia está acima do peso, sendo 15,9% obesa. Considerando somente a população alemã os números são um pouco maiores: 54,0% acima do peso e 17,8% obesas. Segundo dados VIGITEL BRASIL 2017 (BRASIL. Ministério da Saúde, 2018), 55,7% da população brasileira tem sobrepeso e 19,8% é considerada obesa, sendo que no sul do país, as taxas são de 52,6% e de obesidade de 17,4%. Dentre a amostra menonita, o número de indivíduos com sobrepeso foi de 55,8% e com obesidade de 30,7%. Conforme exposto, vemos que o número de participantes com sobrepeso entre as comunidades menonitas do sul do Brasil é maior em relação à brasileira ($p = 0,008$) e a europeia ($p < 0,001$) e o número de obesos é maior que na população europeia ($p = 0,022$) e semelhante à brasileira ($p = 0,897$). Cabe salientar, ainda, que o estudo VIGITEL BRASIL 2017 fez o levantamento dos dados somente nas capitais brasileiras e por telefone, podendo ocorrer erros em relação à realidade.

Quando comparamos os números de indivíduos acima do peso conforme o sexo, a prevalência na população menonita se mantém em relação às demais populações: 63,5% dos homens estão acima do peso e 50,2% das mulheres, contra 44,4% dos homens e 30,5% das mulheres da população europeia ($p = 0,008$ e $p = 0,002$, respectivamente); e 57,3% dos homens ($p < 0,001$) no Brasil. Semelhante ocorre em relação à obesidade, em que 39,0% dos homens e 25,3% das mulheres menonitas tem essa condição, contra 15,9% dos homens e mulheres europeus ($p = 0,004$) (MARQUES et al., 2018).

Tais fatores podem ser explicados principalmente em relação ao ambiente no qual estão inseridas as comunidades menonitas. Com a exceção de Curitiba, as demais são localizadas em cidades interioranas e pequenas, com pouca diversidade e menor oferta de atividades em combate ao excesso de peso e obesidade, ainda que não tenha ocorrido associação do sedentarismo com o IMC. Mesmo não havendo associação do sobrepeso e obesidade com os hábitos alimentares específicos, nem com os escores de consumo alimentar, estes também devem ser considerados, pois além de serem similares, são baseados em alimentos de alto teor energético. Ainda, cabe ressaltar que o modo como foram caracterizados os hábitos alimentares no levantamento epidemiológico tem um caráter muito mais quantitativo que qualitativo, o que nos faz perder efetividade na análise.

A frequência que foi encontrada de sobrepeso e obesidade dentre os menonitas desperta preocupação pelas consequências que resultam destas condições. Segundo Cercato et al. (2000), a obesidade está diretamente relacionada à hipertensão arterial sistêmica, assim como a ocorrência de Diabetes Mellitus e hipertrigliceridemia. Conforme o estudo de Calle et al. (1999) realizado com mais de 1 milhão de norte-americanos, um alto IMC é preditivo de morte por doença cardiovascular, principalmente em homens (risco relativo de 2,9), sendo o risco aumentado em IMC acima de 25. O *Prospective Studies Collaboration* (2009) relacionou IMC com mortalidade em 900 mil adultos e concluiu a associação positiva do IMC com índices de mortalidade sendo que a partir do sobrepeso cada vez que o IMC aumenta em 5 unidades (kg/m^2) há um risco aditivo de 30% na mortalidade média e de 40% para doenças cardiovasculares. Ainda, considerando adultos, um IMC de 30 a 35 representam uma queda de 2 a 4 anos de expectativa de vida e IMC de 40 a 45 uma redução de 8 a 10 anos.

7.2.5 Hipertrigliceridemia, HDL baixo e consumo alimentar

Conforme, exemplificado anteriormente foi verificado um maior nível de TG entre os homens em comparação com as mulheres menonitas, corroborado pela associação desse distúrbio com o sexo masculino ($p' = 0,002$, OR = 3,24). Por meio das análises realizadas, foi verificada a correlação dos níveis de triglicérides com a idade ($p < 0,001$), assim como a presença de dislipidemias em indivíduos com maior idade ($p < 0,001$). Dentre a amostra populacional, a mediana de idade dos homens foi de 49 anos e das mulheres de 46 anos e meio, sendo de 55 anos entre os dislipidêmicos, corroborando com o apontado na literatura.

Conforme foi verificada a associação do excesso de peso e da obesidade com o HDL baixo, o oposto também ocorre, havendo a associação desta condição com um maior IMC ($p' < 0,001$, OR = 1,28). O mesmo ocorre com relação à hipertrigliceridemia, também sendo associada à um maior IMC ($p' = 0,012$, OR = 1,11). A explicação dessas associações, novamente, se dá pelo compartilhamento de causalidade destas condições (alimentação irregular e sedentarismo). Segundo Klop et al. (2013), a hipertrigliceridemia está associada a obesidade devido ao aumento das concentrações de ácidos graxos livres que leva a um acúmulo de triglicérides no fígado. Ainda, segundo os autores, essa hipertrigliceridemia, por meio de processos metabólicos, leva a uma diminuição das concentrações de HDL. Este fato, explica a associação encontrada da hipertrigliceridemia com o HDL baixo ($p' < 0,001$, OR = 5,14), dentre as comunidades menonitas.

No que tange a alimentação, há muito vêm sendo constatada a associação dos padrões de consumo alimentar com alterações nos níveis séricos de lipídeos, conforme estudos de Appleby et al. (1995) e Nicklas et al. (1989). Fornés et al (2002) verificou na população de uma cidade de São Paulo a associação de um maior consumo de alimentos do grupo alimentar 1 com níveis mais elevados de CT e LDL, refletindo por meio destes escores a qualidade da dieta. Dentre a comunidade menonita não ocorreu correlação entre o consumo alimentar dos grupos 1 e 2 com nenhum dos níveis lipídicos mensurados, no entanto verificou-se a associação das dislipidemias de forma geral ($p' = 0,002$, OR = 2,81) e do HDL baixo ($p' = 0,019$, OR = 3,42) com um maior escore de consumo de alimentos do grupo 2, que estão relacionados à proteção em relação às DCVs (peixes, frutas, verduras, grãos).

Nestes casos, estas associações podem ser resultantes da necessidade destes participantes em combater o distúrbio lipídico, aumentando o consumo de alimentos considerados saudáveis e diminuindo o consumo de alimentos de risco para DCVs. Lembrando, ainda, que estes dados refletem padrões qualitativos de dieta, não sendo possível determinar a quantidade de alimentos consumida, somente sua frequência. Ainda, este fato demonstra que mesmo com atitudes de combate à má alimentação, estas condições permanecem na população, devendo, dessa forma, ser explicada por fatores endógenos. Por fim, cabe salientar que não havia a informação de quanto tempo fazia que o participante mantinha determinada dieta, o que pode influenciar diretamente nos resultados.

7.2.6 Comparações populacionais

As dislipidemias têm como principais consequências os eventos cardiovasculares precoces resultantes de aterosclerose, sendo a principal causa de mortes no mundo (OMS, 2017), com diversas variáveis que influenciam na alteração dos níveis lipídicos que levam a esse distúrbio. Dentre as comunidades menonitas o diagnóstico autorreferido de dislipidemia (26,4%) foi maior em comparação a população brasileira (22,6%, $p < 0,001$) e a população Curitibana (23,2%) e de Porto Alegre (20,8%) ($p < 0,001$ para ambas), conforme o estudo VIGITEL BRASIL 2017 (Ministério da Saúde, 2018). Quando passamos à análise dos diagnosticados por meio de exame e levando em consideração também os indivíduos em tratamento o total de dislipidêmicos chega a 52,2% (61,2% de homens e 45,9% de mulheres).

Os números apontam uma maior prevalência dessa doença nas comunidades estudadas em relação a população brasileira, também quando comparadas por sexo (9,7% em homens e 15,1% em mulheres; $p < 0,001$) segundo Lotufo et al., (2017) e (22,2% mulheres e 17,60% homens) conforme o estudo VIGITEL BRASIL 2017 (Ministério da Saúde, 2018), todos com $p < 0,001$. Em relação à população alemã, o número de dislipidêmicos chega a 65,1% (SCHEIDT-NAVE et al., 2013), cerca de 11,6% maior que o verificado neste estudo ($p < 0,001$). Não houve associação entre dislipidemias (não classificadas) e a ancestralidade, ou seja, entre menonitas e não-menonitas residentes nas mesmas comunidades, nem diferença na distribuição entre as três comunidades estudadas.

Vemos que a frequência de dislipidemia se aproxima mais do verificado na população alemã do que na população brasileira, o que nos leva a crer na influência de variantes genéticas compartilhadas pelos menonitas/alemães e que devem ser de menor frequência na população brasileira, ou alguma variante com efeito protetivo às dislipidemias em maior frequência nesta população. Como não houve diferenças na distribuição das dislipidemias entre menonitas e não-menonitas (considerando de maneira geral e não classificada), pode estar ocorrendo, ainda, a influência do ambiente para esta condição. Tendo em vista que os menonitas mantêm as tradições e costumes de seus antepassados, incluindo a culinária, rica em carboidratos e alimentos de alto valor energético, e no modo de vida, muitas vezes baseado na agricultura e pecuária. No entanto, não devemos descartar totalmente a influência genética, pois podem existir variantes não estudadas por este trabalho, associadas às dislipidemias e compartilhadas entre os povos europeus, lembrando da forte presença de descendentes de europeus no sul do Brasil.

Quando analisada a população total (menonitas e não menonitas) em relação às dislipidemias caracterizadas, houve uma maior prevalência de hipercolesterolemia (10,6%) e hipertrigliceridemia (50,0%) entre os não-menonitas ($p = 0,001$ e $p = 0,042$). Logo, foi verificado que a ancestralidade menonita está associada como um fator de proteção contra hipercolesterolemia ($p' = 0,003$, OR = 0,22). Esta proteção pode ser devida a frequência aumentada de uma ou mais variantes genéticas ou epigenéticas com efeito regulador sobre níveis altos de colesterol e triglicérides.

7.3 ATIVIDADE ENZIMÁTICA DA BChE

Conforme os testes estatísticos, a atividade enzimática da BChE está correlacionada com um maior IMC ($R = 0,42$, $p < 0,001$), existindo também sua associação ao sobrepeso ($p' < 0,001$, OR = 2,25) e obesidade ($p' = 0,001$, OR = 2,77), assim como com as dislipidemias ($p' = 0,028$, OR = 2,36). Segundo Chu et al. (1978), a atividade da BChE é aumentada em pacientes obesos. Boberg et al. (2014) e Cucuianu et al. (1975) corroboram a associação entre altos níveis de atividade da BChE com obesidade e dislipidemias, como hipertrigliceridemia e hiperlipidemia mista. Segundo Chaves et al. (2013), a média da atividade da BChE

é maior em obesos quando comparados com não obesos e com a população em geral.

A atividade enzimática da butirilcolinesterase (BChE) foi correlacionada com todos os níveis lipídicos avaliados em menonitas: TG ($p = 0,002$); CT e HDL ($p < 0,001$); e LDL ($p = 0,003$). Segundo Chu et al. (1978) a atividade da BChE é aumentada conforme ocorre o aumento de CT, LDL-C e TG, corroborando a associação entre a atividade enzimática e os níveis lipídicos.

Houveram também maiores níveis de atividade enzimática em homens e dentre os menonitas de Colônia Nova. Tais fatos podem ter como explicação a correlação/associação da atividade enzimática com o IMC e a idade, devido à idade mais avançada na amostra analisada e o maior IMC presente nas comunidades menonitas, principalmente em CON, onde o IMC e a mediana de idade são maiores que nos demais locais de moradia.

Boberg et al. (2014) e Cucuianu et al. (1975), afirmam a associação da atividade da BChE e dislipidemias, como hipertrigliceridemia e hiperlipidemia mista. Milano et al. (2013) sugere que a relação entre a atividade enzimática e os níveis de colesterol pode ser explicada pelo aumento da disponibilidade de ácidos graxos livres e da lipogênese de carboidratos, dessa forma resultando em hiperlipidemia e no aumento da atividade da BChE, proporcionado pelo aumento do número de ésteres de colina resultantes desse metabolismo. A atividade enzimática associada com uma maior idade e com indivíduos do sexo masculino, foi mostrada anteriormente por Crook et al. (1994) e por Alcântara (2002), assim como a atividade enzimática negativamente correlata com HDL.

7.3.1 rs1126680 (-116) e rs1803274 (K) (BCHE)

Indivíduos com genótipo AA para o SNP rs1126680 (-116) tem uma atividade enzimática cerca de 40,7% menor que indivíduos GG e indivíduos portadores do alelo A uma atividade 17,2% menor que participantes homozigotos para G. O mesmo ocorre em relação à variante K, tendo os participantes de genótipo AA uma atividade 21,1% menor que os participantes GG e portadores do alelo A uma atividade 20,0% menor que os GG. Estas relações já haviam sido demonstradas por Furtado-Alle (2008), onde verificou-se alterações nos níveis de atividade enzimática, sendo que portadores do alelo A para ambos os polimorfismos

tiveram uma atividade da BChE reduzida. O SNP mais recorrente na literatura a ser associado a menores níveis de atividade enzimática é o rs1803274 (variante *K*), responsável por uma redução de cerca de 30% na atividade da BChE (RUBINSTEIN et al., 1978). Esta associação verificou-se neste estudo, no entanto com uma redução ligeiramente menor (21,1%). Ainda, deve-se considerar que esta variante encontra-se em desequilíbrio de ligação com a variante *-116*, sendo demonstrado que esta redução na atividade não está somente relacionada a variante *K*, mas também aos SNPs subjacentes a ela, conforme Lima et al. (2013). Neste estudo não só foi corroborada essa afirmação, como também verificado que a presença do alelo A do SNP rs1126680 promove uma atividade enzimática mais de 40,0% menor.

A frequência do alelo A deste SNP (*-116*) é significativamente maior em menonitas (10,4%) quando comparada com não-menonitas (4,0%, $p = 0,016$) e com a população europeia não finlandesa (7,8%, $p = 0,017$) (ENSEMBL), e semelhante à de Euro-brasileiros (8,0%, $p = 0,144$) (OLIVEIRA et al., 2017). Isto explica a menor atividade enzimática média em menonitas. Em relação as dislipidemias, foi encontrada associação entre a hipertrigliceridemia e o genótipo AA deste SNP ($p' = 0,015$, OR = 2,70) e portadores do alelo A do rs1803274 (*K*) ($p' = 0,033$, OR = 2,42). Ainda, para a variante *K*, foi verificada a associação entre HDL baixo com indivíduos homozigotos para o alelo A ($p' = 0,023$, OR = 2,24) e, ainda, associação das dislipidemias com participantes AA ($p' = 0,049$, OR = 2,15) e portadores deste mesmo alelo ($p' = 0,005$, OR = 4,45). Segundo Chaves et al. (2013), isto pode ser justificado devido ao efeito destes alelos na redução da atividade enzimática e com isso, possivelmente, uma diminuição da capacidade em manter a homeostase do metabolismo lipídico durante o estresse metabólico, causado pelo aumento nos níveis lipídicos.

Mesmo com uma frequência maior do alelo A da variante *-116* entre os menonitas, não foi suficiente para que existisse uma prevalência de hipertrigliceridemia entre os menonitas. Podemos sugerir que a maior frequência deste polimorfismo entre os menonitas se deu devido às características que compõe a comunidade menonita, como foi formada e como se manteve durante os séculos, como a deriva genética que, devido ao isolamento populacional, foi intensificada, fazendo com que este alelo tivesse sua frequência aumentada nesta população em relação às demais.

Para os participantes com níveis mais elevados de atividade enzimática, pode-se hipotetizar que eles tenham o fenótipo CHE2 C5+, caracterizado pelo complexo C5 formado pela BChE associada ao produto codificado pelo locus CHE2. Indivíduos com o fenótipo CHE2 C5+ tem uma atividade enzimática até 30% maior que os de fenótipo CHE2 C5- (ALCÂNTARA, 2002; CHAUTARD FREIRE-MAIA et al., 1991). Tal caracterização poderá ser realizada em estudos posteriores visando corroborar esta hipótese.

7.4 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Dentre as limitantes encontradas na execução desta pesquisa, as principais foram em relação a amostra utilizada. O número de não-menonitas participantes da pesquisa foi cerca de sete vezes menor (apenas 106 dos 722 participantes), o que limita o poder estatístico, principalmente quando se analisa pelo local de moradia e compara-se a população menonita da não-menonita que vive na mesma localidade. Esta limitação deu-se pela maior acessibilidade à população com ancestralidade menonita destas comunidades e pela priorização destes participantes devido às futuras análises genéticas planejadas para esta população em específico.

Outra variável que merece destaque em relação a amostra populacional e que mais impactou nas análises é a faixa etária dos participantes. Houve uma amplitude de 83 anos entre os participantes, tendo 12 anos o mais novo e 95 o mais velho, e média/mediana de 46,8/47,0 anos. Por meio do teste de correlação de Spearman, verificou-se a correlação positiva da idade com atividade enzimática da BChE, IMC, níveis de colesterol total e triglicerídeos. Conforme Ericsson et al. (1991) e Gobal e Mehta (2015), conhecidamente os níveis de CT, TG e LDL se elevam com o envelhecimento, enquanto os níveis de HDL se mantêm ou diminuem.

Quando as variáveis descritas anteriormente foram analisadas isoladamente, Colônia Nova apresentou níveis mais elevados de CT e LDL, maior número de dislipidêmicos, maior atividade enzimática da BChE e maior IMC (assim como maior número de indivíduos acima do peso, obesos e com obesidade mórbida). No entanto, quando são aplicadas as correções por meio da regressão logística multiariada, as associações do local de moradia relacionadas ao IMC e dislipidemias perdem significância. Sugerindo-se, dessa forma, que a explicação

para tal fato se deve a amostra populacional utilizada, tendo em vista que CON apresenta uma mediana de idade maior que CWB (54 e 44, respectivamente, $p = 0,003$) e não há diferença significativa entre CWB e CWI para esta variável.

8 CONCLUSÃO

Neste estudo, avaliamos as diferenças e semelhanças entre menonitas e não-menonitas que residem nas mesmas comunidades, tanto relacionado ao estilo de vida, como hábitos alimentares e prática de atividade física, quanto por características endógenas, como o compartilhamento de variantes associadas ou não a doenças. Além disso, foi possível determinar condições clínicas presentes dentro dessas comunidades que poderão, futuramente, servir de base para políticas públicas de saúde e atenção a essas comunidades.

A frequência de dislipidemias foi semelhante entre menonitas e não-menonitas que moram nas mesmas regiões e também não houveram diferenças nas frequências em relação aos locais de moradia. Quando analisadas as dislipidemias categorizadas foi verificada uma maior prevalência destas em não-menonitas. A prevalência de dislipidemia nas comunidades menonitas é mais que o dobro da encontrada na população brasileira e menor que na população alemã, mostrando números alarmantes, tendo em vista que mais da metade da amostra analisada tem níveis lipídicos alterados. Em relação ao IMC, a população menonita tem números elevados de indivíduos acima do peso e obesos, superando a população nacional e a europeia. Tais prevalências mostram a necessidade de mudança de estilo de vida em busca de combater estes distúrbios metabólicos.

A menor atividade da butirilcolinesterase foi confirmada para portadores do alelo A do rs1126680 e do rs1803274 do gene *BCHE*. Ainda, foi verificada a associação do genótipo AA da variante -116 e da presença do alelo A da variante K com a hipertrigliceridemia e do genótipo AA da variante K com as dislipidemias de forma geral e com o HDL baixo. Também foi corroborada a associação dos níveis de atividade enzimática com o sobrepeso e obesidade, assim como suas diferenças em participantes com dislipidemias. Os menonitas e não-menonitas diferem em frequências alélicas para este SNP, sendo a frequência maior do alelo A em menonitas que em euro-brasileiros e europeus não finlandeses.

Entre os não-menonitas houve uma maior quantidade de participantes com genotipagem AA e portadores do alelo A do rs445925 (gene *APOE*), caracterizado pela associação a menores níveis de colesterol total na população total e de LDL, em menonitas e não-menonitas. Mesmo com a maior presença deste alelo entre os não-menonitas, houve uma maior prevalência de indivíduos com hipertrigliceridemia

e hipercolesterolemia, explicada pelos maiores níveis de atividade enzimática e obesidade presente neste grupo. Devemos lembrar também, da importância dos rs445925 e rs646776 (*SORT1/CELSR2/PSRC1*) em relação à farmacogenética e seus desdobramentos no tratamento às dislipidemias, que deve ser o foco de estudos posteriores.

Em sequência à conclusão dos trabalhos, será realizado o *feedback* aos participantes da pesquisa assim como campanhas de conscientização, visando orientar a toda a comunidade a respeito das dislipidemias, obesidade e suas consequências. Ainda, pretende-se estender a pesquisa com a análise dos demais polimorfismos associados a atividade enzimática e perfil lipídico.

Por fim, a identificação de polimorfismos relacionados às dislipidemias, níveis lipídicos e atividade enzimática cada vez mais reforça a importância da genética epidemiológica para políticas de saúde pública podendo ser utilizada como ferramenta auxiliar para o combate preventivo a doenças crônicas como a síndrome metabólica, que se trata de uma condição clínica que reúne diversos fatores de risco para DCVs, incluindo obesidade, dislipidemias, HAS e diabetes.

REFERÊNCIAS

ABBOTT, R. D. et al. Joint distribution of lipoprotein cholesterol classes. The Framingham study. **Arteriosclerosis**, v. 3, n. 3, p. 260–272, 1983.

ACEGUÁ. Disponível em: <<https://cidades.ibge.gov.br/brasil/rs/acegua/pesquisa/23/26170?detalhes=true>>. Acesso em: 10 fev. 2020.

ALCÂNTARA, V. M. et al. Butyrylcholinesterase activity and risk factors for coronary artery disease. **Scand J Clin Lab Invest**, p. 399–404, 2002.

ALLEN, N. B. et al. Genetic Loci Associated with Ideal Cardiovascular Health: A Meta-Analysis of Genome-wide Association Studies. **American Heart Journal**, p. 112–120, 2017.

ALMEIDA, L. M. DE; RANDOW, R.; GUERRA, V. D. A. Estratégias e desafios da gestão da atenção primária à saúde no controle e prevenção da obesidade. **Revista Gestão e Saúde**, Brasília, v. 08, n. 2012, p. 114–139, 2017.

ANSARI, W. M. et al. Cytokine Effect of Coronary Artery Disease risk SNPs on serum cytokine levels and cytokine imbalance in Premature Coronary Artery Disease. **Cytokine**. Novembro 2016, p. 0–1, 2017.

APOE. ENSEMBL. Disponível em: <https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Summary?db=core;g=ENSG00000130203;r=19:44905791-44909393>. Acesso em: 02, 03, 05 e 07 mar. 2020.

APOE. GTEX PORTAL. Disponível em: <<https://gtexportal.org/home/gene/APOE>>. Acesso em: 03, 05 e 07 mar. 2020.

APPLEBY, P. N. et al. Associations between plasma lipid concentrations and dietary, lifestyle and physical factors in the Oxford Vegetarian Study. **Journal of Human Nutrition and Dietetics**, v. 8, n. 5, p. 305–314, 1995.

ARVIND, P. et al. CELSR2–PSRC1–SORT1 gene expression and association with coronary artery disease and plasma lipid levels in an Asian Indian cohort. **Journal of Cardiology**, Japanese College of Cardiology. p. 1–8, 2014.

BARTELS, C. F.; JENSEN, F. S. DNA Mutation Associated with the Human Butyrylcholinesterase K-Variant and Its Linkage to the Atypical Variant Mutation and Other Polymorphic Sites. **American Journal of Human Genetics**, p. 1086–1103, 1992.

BARTELS, C. F.; VAN DER SPEK, A. F. L.; LA DU, B. N. SacI RFLPs at the D8S51 locus. Two polymorphisms in the non-coding regions of the BCHE gene. **Nucleic Acids Research**, v. 18, n. 20, p. 6171, 1990.

BCHE. ENSEMBL. Disponível em: <https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Summary?db=core;g=ENSG00000114200;r=3:165772904-165837462>.

Acesso em: 03, 05 e 07 mar. 2020.

BCHE. GTEX PORTAL. Disponível em: <<https://gtexportal.org/home/gene/BCHE>>. Acesso em: 03, 05 e 07 mar. 2020.

BENNET, A. M. et al. Association of Apolipoprotein E Genotypes With Lipid Levels and Coronary Risk. **Journal of American Medical Association**, v. 298, n. 11, 2012.

BENYAMIN, B. et al. GWAS of butyrylcholinesterase activity identifies four novel loci, independent effects within BCHE and secondary associations with metabolic risk factors. **Human Molecular Genetics**, v. 20, n. 22, p. 4504–4514, 2011.

BOBERG, D. R. et al. Molecular forms of butyrylcholinesterase and obesity Molecular forms of butyrylcholinesterase and obesity. **Genetics and Molecular Biology**. July 2010, 2014.

BODY MASS INDEX. WHO. Disponível em: <<http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>>. Acesso em: 07 mar. 2020.

BONO, G. F. et al. Neurochemistry International Butyrylcholinesterase: K variant , plasma activity , molecular forms and rivastigmine treatment in Alzheimer 's disease in a Southern Brazilian population. **Neurochemistry International**, v. 81, p. 57–62, 2015.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Avaliação do peso IMC na terceira idade**. Disponível em: <<https://www.saude.gov.br/component/content/article/804-ime/40511-avaliacao-do-peso-imc-na-terceira-idade>>. Acesso em: 10/04/20.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Fluxograma de Tratamento da Dislipidemia em Pacientes com Alto Risco de Desenvolver Eventos Cardiovasculares**. nº 1099. 23/06/2012. Disponível em: <http://www.saudedireta.com.br/docsupload/1340455348do_d07_03.pdf>. Acesso em 25/05/2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **VIGITEL Brasil 2017: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros**. 2018.

BRAUTBAR, A.; LEARY, E.; RASMUSSEN, K.; et al. Genetics of Familial Hypercholesterolemia. **Current Atherosclerosis Reports**, v. 17, n. 4, 2015.

BREA, A. et al. Fibrates in primary prevention of cardiovascular disease. Comments on the results of a systematic review of the Cochrane Collaboration. **Clínica e Investigación en Arteriosclerosis**, v. 30, n. 4, p. 188–192, 2018. Sociedad Española de Arteriosclerosis. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.artere.2018.06.002>>.

CALLE, E. E.; et al. Body-Mass Index and mortality in a prospective cohort. **The New England Journal of Medicine**, p. 1097–1105, 1999.

CAMPANELLA, L. et al Butyrylcholine enzyme sensor for determining organophosphorus inhibitors. **Journal of Electroanalytical Chemistry and Interfacial Electrochemistry**, v. 321, p. 237–249, 1991.

CARROLL, M. D.; FRYAR, C. D.; NGUYEN, D. T. Total and High-density Lipoprotein Cholesterol in Adults: **National Center for Health Statistics**, n. 290, p. 2015–2016, 2017.

CERCATO, C.; SATO, A.; HALPERN, A. Risco Cardiovascular em Uma População de Obesos. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, vol. 44, n. 1. Fev.2000.

CHASMAN, D. I. et al. Genetic Determinants of Statin-Induced Low-Density Lipoprotein Cholesterol Reduction the Justification for the Use of Statins in Prevention. **Cardiovascular genetics**. p. 257-264. 2012.

CHASMAN, D. I.; POSADA, D.; SUBRAHMANYAN, L. Pharmacogenetic Study of Statin Therapy. **Journal of the American Medical Association**, v. 291, n. 23, p. 2821–2827, 2008.

CHATONNET, A.; LOCKRIDGE, O. Comparison of butyrylcholinesterase. **Biochemical Journal**, v. 260, p. 625–634, 1989.

CHAUTARD FREIRE-MAIA, E. A. et al. The C 5 Isozyme of Serum Cholinesterase and Adult. **Human Heredity**, p. 330–339, 1991.

CHAVES, T. J. et al. -116A and K BCHE gene variants associated with obesity and hypertriglyceridemia in adolescents from Southern Brazil. **Chemico-Biological Interactions**, v. 203, p. 341–343, 2013.

CHU, M. I. et al. Cholinesterase in serum and low density lipoprotein of hyperlipidemic patients. **Clinica Chimica Acta**, v. 85, p. 55–59, 1978.

CLITHEROW, J. W.; MITCHARD, M.; HARPER, N. J. The possible biological function of pseudocholinesterase. **Nature**, 1963.

CROOK, M.; HAK, M.; TUTT, P. Serum lipids, acute phase proteins and serum cholinesterase in normal subjects. **Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation**, p. 601–603, 1994.

CUCUIANU, M. et al. Serum pseudocholinesterase and ceruloplasmin various types of hyperlipoproteinemia. **Clinical Chemical Acta**, 1975.

DESHMUKH, H. A. et al. Genome-wide association study of genetic determinants of LDL-c response to atorvastatin therapy: importance of LP(A). **Journal of Lipid Research**, v. 53, 2012.

DIETZ, A. A.; et al. Improved Method for the Differentiation of Cholinesterase Variants. **American Journal of Human Genetics**, p. 58–64, 1972

DVERDAL, M.; GUN, J.; KNUDSEN, P. Genetic variants in loci 1p13 and 9p21 and fatal coronary heart disease in a Norwegian case-cohort study. **Molecular Biology Reports**, p. 2733–2743, 2014.

ERICSSON, S. et al. Influence of Age on the Metabolism of Plasma Low Density Lipoproteins in Healthy Males. **Journal of Clinical Investigation**, v. 87, n. February, p. 591–596, 1991.

EVANS, R.; WROE, J. Is Serum Cholinesterase Activity a Predictor of Succinyl Choline Sensitivity? An Assessment of Four Methods. **Clinical Chemistry**, v. 24, n. 10, p. 1762–1766, 1978.

FALUDI, A. A. et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 109, p. 1–76, 2017.

FERNANDES, E. A. et al. Aspectos de imagem do xantoma do tendão calcâneo na ultrassonografia e ressonância magnética. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 55, n. 3, p. 313–316, 2015.

FIGENBAUM, M.; HUTZ, M. H. Farmacogenética de fármacos hipolipemiantes. Simpósio de farmacogenética, Ribeirão Preto. v. 39, n. 4, p. 543–553, 2006.

FIGENBAUM, M. et al. The role of common variants of ABCB1, CYP3A4, and CYP3A5 genes in lipid-lowering efficacy and safety of simvastatin treatment. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, p. 551–558, 2005.

FORNÉS, N. S. et al. Food consumption scores and serum lipids levels in the population of São Paulo, Brazil. **Revista de Saude Publica**, v. 36, n. 1, p. 12–18, 2002.

FUKUNAGA, K. et al. ABCB1 polymorphism is associated with atorvastatin-induced liver injury in Japanese population. **BMC Genetics**, p. 5–10, 2016.

FURTADO-ALLE, L. et al. Association of variants of the – 116 site of the butyrylcholinesterase BCHE gene to enzyme activity and body mass index. **Chemico-Biological Interactions**, v. 175, p. 115–118, 2008.

GAMEO. **Global Anabaptist Mennonite Encyclopedia Online**. Disponível em: <https://gameo.org/index.php?title=World_Mennonite_Membership_Distribution>. Acesso em: 10 fev. 2020.

GOBAL, F. A.; MEHTA, J. L. Management of dyslipidemia in the elderly population. **Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease**, p. 375–383, 2015.

GRANDMA - Disponível em: <<https://www.grandmaonline.org/gmolstore/pc/Overview-d1.htm>>. Acesso em: 07 mar. 2020.

GRUNDY, S. M. et al. 2018 AHA / ACC / AACVPR / AAPA / ABC / ACPM / ADA / AGS / APhA / ASPC / NLA / PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 73, n. 24, p. e285–e350, 2019.

HARTL, D. L.; CLARK, A. G. **Princípios de Genética de Populações**. 2010. 4ª edição. Artmed, Porto Alegre, 660 pp.

HASKELL, W. L. et al. Physical activity and public health: Updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. **Circulation**, v. 116, n. 9, p. 1081–1093, 2007.

HE, Q.; HU, Y.; ZHANG, Q.; TAN, L. A meta-analysis of three identified single nucleotide polymorphisms at 1p13.3 and 1q41 and their associations with lipid levels and coronary artery disease. **Medical Sciences**, 2017.

HEGELE, R. A. Plasma lipoproteins: genetic influences and clinical implications. **Nature Reviews**, v. 10, n. Feb, 2009.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Manual de antropometria. **Pesquisa Nacional de Saúde**. 2013.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE) - Aceguá. Disponível em: <<https://cidades.ibge.gov.br/brasil/rs/acegua/panorama>>. Acesso em 05/05/20.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE) - Curitiba. Disponível em: <<https://cidades.ibge.gov.br/brasil/pr/curitiba/panorama>>. Acesso em 05/05/20.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE) - Palmeira. Disponível em: <<https://cidades.ibge.gov.br/brasil/pr/palmeira/panorama>>. Acesso em 05/05/20.

KLOP, B.; ELTE, J. W. F.; CABEZAS, M. C. Dyslipidemia in Obesity: Mechanisms and Potential Targets. **Nutrients**, v. 5, n. 4, p. 1218–1240, 2013.

KOVAC, U. et al. The Association of Polymorphisms in Circadian Clock and Lipid Metabolism Genes with 2nd Trimester Lipid Levels and Preterm Birth. **Frontiers in Genetics**, v. 10, n. June, p. 1–10, 2019.

LEMKE, T. L.; WILLIAMS, D. A. FOYE'S. **Principles of Medicinal Chemistry**. 7º ed. 2013.

LIMA, J. K. et al. 1914G variant of BCHE gene associated with enzyme activity, obesity and triglyceride levels. **Gene**, p. 8–10, 2013.

LINK, E. et al. SLCO1B1 Variants and Statin Induced Myopathy - A Genomewide Study. **The New England Journal of Medicine**, p. 789–799, 2008.

LIPSCHITZ, D. A. Screening for nutritional status in the elderly. **Prim Care**. 1994;21(1):55-67.

LIU, H.; LI, J. Aging and dyslipidemia: A review of potential mechanisms. **Ageing Research Reviews**, v. 19, p. 43–52, 2015.

LOCKRIDGE, O. Pharmacology & Therapeutics Review of human butyrylcholinesterase structure, function, genetic variants, history of use in the clinic, and potential therapeutic uses. **Pharmacology and Therapeutics**, v. 148, p. 34–46, 2015.

LOPES, F. L. et al. Finding Rare, Disease-Associated Variants in Isolated Groups: Potential Advantages of Mennonite Populations. **Human Biology**, n. 2, p. 109–120, 2016.

LOTUFO, P. A. et al. Self-Reported High-Cholesterol Prevalence in the Brazilian Population: Analysis of the 2013 National Health Survey. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, p. 411–416, 2017.

MAGARIAN, E. O.; DIETZ, A. J. Correlation of Cholinesterase Lipids and Lipoproteins. **The Journal of Clinical Pharmacology**, p. 819–820, 1987.

MARCIANTE, K. D. et al. Cerivastatin, genetic variants, and the risk of rhabdomyolysis. **Pharmacogenetics and Genomics**, p. 280–288, 2011.

MARQUES, A. et al. Prevalence of adult overweight and obesity in 20 European countries, 2014. **The European Journal of Public Health**, v 28, p. 295-300, Oct. 2018.

MARSHALL, W. J. et al. **Clinical Biochemistry - Metabolic and clinical aspects**. 3^o Edition ed. 2014.

MASSOULIE, J.; BON, S. The Molecular Forms of Cholinesterase And Acetylcho Lin Esterase In Vertebrates. **Annual Review of Neuroscience**, p. 57–106, 1982.

MILANO, G. E. et al. Atividade da butirilcolinesterase e fatores de risco cardiovascular em adolescentes obesos submetidos a um programa de exercícios físicos. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, 2013.

MINDELL, J. S.; MA, S.; TOLONEN, H. Under-estimation of obesity, hypertension and high cholesterol by self-reported data: comparison of self-reported information and objective measures from health examination surveys. **European Journal of Public Health**, v. 24, n. 6, p. 940–947, 2014.

MUSUNURU, K. et al. Cardiovascular Pharmacogenomics: Current Status and Future Directions--Report of a National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group. **Journal of the American Heart Association**, v. 1, n. 2, p. 554-559, 2012.

NETO, A. C. B. et al. Peso corporal e escores de consumo alimentar em adolescentes no nordeste brasileiro. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 33, n. 3, p. 319–326, 2015. Associação de Pediatria de São Paulo. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpped.2015.01.002>>. .

NICKLAS, A.; WEBBER, S.; THOMPSON, B. A multivariate model for assessing eating relationship to cardiovascular risk factors: the Bogalusa Herat Study. **American Journal Clinical Nutrition**, n. March, p. 1320–1327, 1989.

OLIVEIRA, L. C. **Levantamento epidemiológico de doenças crônicas e associação genética com a doença celíaca e intolerância a lactose na população menonita brasileira, comparada com a euro-brasileira não menonita**. 2020. 183 f. Tese (Doutorado em Genética) – Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2020

OLIVEIRA, J. et al. Effect of BCHE single nucleotide polymorphisms on lipid metabolism markers in women. **Genetics and Molecular Biology**, v. 414, p. 408–414, 2017.

OPAS – OMS. **Doenças Cardiovasculares**. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5253:doencas-cardiovasculares&Itemid=1096. Acesso em: 14 fev 2020.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: WHO; 1998.

PNAD - PLANO NACIONAL DE SAÚDE E DO INQUÉRITO DO SUPLEMENTO SAÚDE DA PESQUISA NACIONAL POR AMOSTRA DE DOMICÍLIOS. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0208&id=28248503>. Acesso em: 07 mar. 2020.

POSTMUS, I. et al. Association studies of LDL cholesterol response to statins. **Nature Communications**, p. 1–10, 2014.

PROSPECTIVE STUDIES COLLABORATION. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. **The Lancet**, v. 373, n. 9669, p. 1083–1096, 2009.

RAMKUMAR, S.; RAGHUNATH, A.; RAGHUNATH, S. Statin Therapy: Review of Safety and Potential Side Effects. **Acta Cardiologica Sinica**, p. 631–639. January, 2016.

RITCHIE, H.; ROSER, M. **Causes of Death**. 2020. Disponível em: <https://ourworldindata.org/causes-of-death>. Acesso em 27 fev. 20.

RIZK, N. M. et al. The Association between Serum LDL Cholesterol and Genetic Variation in Chromosomal Locus 1p13.3 among Coronary Artery Disease Patients. **Acta Cardiologica Sinica**, v. 2015, 2015.

RS1126680. ENSEMBL. Disponível em:
<https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Explore?r=3:165836837-165837837;v=rs1126680;vdb=variation;vf=496042>. Acesso em: 07 mar. 2020.

RS1803274. ENSEMBL. Disponível em:
<https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Explore?r=3:165772992-165773992;v=rs1803274;vdb=variation;vf=818366>. Acesso em 07 mar. 2020.

RS445925. ENSEMBL. Disponível em:
<https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Explore?r=19:44911883-44912883;v=rs445925;vdb=variation;vf=45146759>. Acesso em: 07 mar. 2020.

RS646776. ENSEMBL. Disponível em:
<https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Explore?r=1:109275408-109276408;v=rs646776;vdb=variation;vf=393434>. Acesso em: 07 mar. 2020.

RUBINSTEIN, H. M.; DIETZ, A. A.; LUBRANO, T. E1k, another quantitative variant at cholinesterase locus 1. **Journal of Medical Genetics**, v. 15, p. 27–29, 1978.

SANTOS et al. I Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar (HF). **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 99, 2012.

SCHEIDT-NAVE, C. et al. A. Prevalence of dyslipidemia among adults in Germany Results of the German Health Interview and Examination Survey. **Springer-Verlag Berlin Heidelberg**, p. 1–7, 2013.

SHAHID, S. U. et al. Effect of SORT1, APOB and APOE polymorphisms on LDL-C and coronary heart disease in Pakistani subjects and their comparison with Northwick Park Heart Study II. **Lipids in Health and Disease**, p. 1–9, 2016. Lipids in Health and Disease.

SHATWAN, I. M. et al. Association of Apolipoprotein E gene polymorphisms with blood lipids and their interaction with dietary factors. **Lipids in Health and Disease**, p. 1–14, 2018.

SILVA, I. M. W. et al. Effects of physical exercise on butyrylcholinesterase in obese adolescents. **Genetics and Molecular Biology**, p. 10–12, Dez 2012.

SILVA, M. A. **Estudo de associação de genes do eixo renina-angiotensina-aldosterona com a hipertensão arterial sistêmica em populações menonitas sul brasileiras**. 65 f. Trabalho de graduação (Bacharelado em Ciências Biológicas) – Setor de Ciências Biológicas. Universidade Federal do Paraná. Curitiba, 2019.

STEIN, R.; FERRARI, F.; SCOLARI, F. Genetics, Dyslipidemia, and Cardiovascular Disease: New Insights. **Current Cardiology Reports**, 2019.

TAVARES, E. L. et al. Avaliação nutricional de idosos: desafios da atualidade. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 18, n. 3, p. 643–650, 2015.

TEUMER, A. et al. Genomewide meta-analysis identifies loci associated with IGF-I and IGFBP-3 levels with impact on age-related traits. **Aging Cell**, p. 811–824, 2016.

UGOZZOLI, L.; WALLACE, R. B. Allele-Specific Polymerase Chain Reaction. **Methods in Enzymology**, v. 2, n. 1, p. 42–48, 1991.

VALLE, A. M. et al. Naturally Occurring Variations in the Human Cholinesterase Genes: Heritability and Association with Cardiovascular and Metabolic Traits. **The Journal of Pharmacology And Experimental Therapeutics**. v. 338, n. 1, p. 125–133, 2011.

VASSARSTATS: WEBSITE FOR STATISTICAL COMPUTATION". Disponível em: <<http://vassarstats.net/>> . Acesso em: 05, 06 e 07 set. 2019, 05, 06, 10 e 20 fev.2020.

VILAÇA, B. M. FELISBERTO, D. G. **Epidemiologia e análise do efeito fundador na predisposição ao câncer de mama e ovário nas comunidades menonitas**. 59 f. Trabalho de graduação (Bacharelado em Medicina) – Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. Curitiba, 2017.

XAVIER, H. T. et al. V Diretriz Brasileira de Prevenção da Aterosclerose. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 101, n. 4, supl.1, p. 1–20, 2013.

WANG, J. C.; BENNETT, M. Aging and atherosclerosis: Mechanisms, functional consequences, and potential therapeutics for cellular senescence. **Circulation Research**, v. 111, n. 2, p. 245–259, 2012.

WEIHERMANN, V. **Câncer de pele não melanoma na população menonita brasileira: epidemiologia e variantes genéticas associadas**. 78 f. Trabalho de graduação (Bacharelado em Medicina) – Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. Curitiba, 2018.

YUAN, G.; AL-SHALI, K. Z.; HEGELE, R. A. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. **Canadian Medical Association Journal**, v. 176, n. 8, p. 1113–1120, 2007.

ZECH, L. A.; HOEG, J. M. Correlating corneal arcus with atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. **Lipids in Health and Disease**, v. 7, p. 1–9, 2008.

ZEISEL, S. H.; CAROLINA, N.; HILL, C.; CAROLINA, N.; BLUSZTAJN, J. K. Choline and Human Nutrition. **Annual Review of Nutrition**, 1994.

ZEISEL, S. H. Dietary Choline: Biochemistry, Physiology and Pharmacology.

Annual Review of Nutrition, v. 1, p. 95–121, 1981.

APENDICE 1 - TABELAS SUPLEMENTARES

TABELA SUPLEMENTAR 1 - VALORES DESCRITIVOS DE IDADE, ATIVIDADE ENZIMÁTICA DA BChE E NÍVEIS LIPÍDICOS, DE ACORDO COM A ANCESTRALIDADE

MENONITAS								
Variável	N	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Variância	Desvio padrão	p
Idade (anos)	534	47	48	12	95	339,2	18,4	<0,001
Atividade BChE (KU/L)	340	2,64	2,53	1,03	6,18	0,60	0,77	<0,001
CT (mg/dL)	388	176,7	177,0	95,0	325,0	1497,8	38,7	0,010
TG (mg/dL)	388	166,0	142,0	2,0	1824,0	19889,1	141,0	<0,001
HDL (mg/dL)	387	55,9	54,0	22,0	150,0	233,7	15,3	<0,001
LDL (mg/dL)	385	88,8	86,0	10,0	189,0	1083,8	32,9	0,040
IMC (kg/m²)	459	26,7	26,3	15,8	47,6	25,2	5,0	<0,001
NÃO MENONITAS								
Variável	N	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Variância	Desvio padrão	p
Idade (anos)	95	43	44	12	80	239,2	15,5	0,653
Atividade BChE (KU/L)	73	2,88	2,79	1,14	5,73	0,79	0,88	0,127
CT (mg/dL)	66	190,1	183,0	93,0	330,0	2612,9	51,1	0,122
TG (mg/dL)	65	176,4	174,0	4,0	475,0	11741,4	108,4	0,604
HDL (mg/dL)	66	56,3	53,5	30,0	108,0	197,6	14,1	0,003
LDL (mg/dL)	65	96,3	87,0	24,0	204,0	1701,8	41,3	0,093
IMC (kg/m²)	75	27,9	26,9	17,9	55,0	46,7	6,8	0,058

LEGENDA: CWB – Curitiba; CWI – Colônia Witmarsum; CON – Colônia Nova; e p – valor de p obtido pelo teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov.

FONTE: O autor (2020).

TABELA SUPLEMENTAR 2 - VARIÁVEIS UTILIZADAS NA PESQUISA

Variáveis utilizadas no estudo	Classificação	N amostral
Antropométricas		
Sexo	Masculino/Feminino	722
Idade	Quantitativa	628
Faixa etária	Adolescentes (12-19 anos); Adultos (20-59 anos) e idosos (acima de 60 anos)	628
IMC	Quantitativa	562
IMC	Abaixo do peso; Eutrófico; Sobrepeso; Obesidade grau 1; Obesidade grau 2; Obesidade mórbida	559
Excesso de peso	Sim/Eutrófico	536
Obeso	Sim/Eutrófico	349
Perfil Lipídico		
CT	Quantitativa	453
TG	Quantitativa	453

		(conclusão)
LDL	Quantitativa	453
HDL	Quantitativa	453
Dislipidemia	Sim/Não	485
Hipercolesterolemia	Sim/Não	453
Hipertrigliceridemia	Sim/Não	453
Hdl_baixo	Sim/Não	453
Genotipagem		
rs1126680 (BCHE)	GG/GA/AA	377
rs1126680 (BCHE)	GG/A_	377
rs1803274 (BCHE)	GG/GA/AA	367
rs1803274 (BCHE)	GG/A_	367
rs445925 (APOE)	GG/GA/AA	366
rs445925 (APOE)	GG/A_	366
rs646776 (SORT)	TT/TA/AA	350
rs646776 (SORT)	TT/A_	350
Levantamento epidemiológico		
Local de Moradia	CWB/CWI/CON	722
Ancestralidade	Menonita/Não-menonita	722
Medicação para dislipidemia	Sim/Não	131
Sedentário	Sim/Não	445
Atividade Física	Tempo/Semana	556
Hábitos alimentares (consumo)		
Peixe	Frequência/dia	542
Enlatados	Frequência/dia	548
Embutidos	Frequência/dia	543
Churrasco	Frequência/dia	541
Leite	Frequência/dia	545
Derivados leite	Frequência/dia	549
Glúten	Frequência/dia	551
Doces	Frequência/dia	542
Frutas	Frequência/dia	542
Verduras	Frequência/dia	542
Feijão	Frequência/dia	542
Frituras	Frequência/dia	540
Escore grupo alimentar 1	Quantitativa	551
Escore grupo alimentar 2	Quantitativa	551
Fumante	Sim/Não	473
Consumo de álcool de risco	Sim/Não	482
Outros		
Atividade Enzimática da BChE	Quantitativa	412

FONTE: O autor (2020)

TABELA SUPLEMENTAR 3 - DISTRIBUIÇÃO SEXUAL E POR FAIXA ETÁRIA DOS MENONITAS, DE ACORDO COM O LOCAL DE MORADIA

Faixas etárias	CWB			CWI			CON		
	Homens	Mulheres	Total	Homens	Mulheres	Total	Homens	Mulheres	Total
< 20	7	13	20	4	7	11	3	6	9
20 – 59	55	65	120	36	68	104	50	83	133
> 60	23	32	55	18	18	36	37	42	79
Sem informação	3	3	6	5	6	11	14	17	31
Total	88	113	201	63	99	162	104	148	252

NOTA: Homens $p = 0,267$, Mulheres $p = 0,062$, Total $p < 0,001$.

LEGENDA: CWB – Curitiba, CWI – Colônia Witmarsum, CON – Colônia Nova.

FONTE: O autor (2020).

TABELA SUPLEMENTAR 4 - VALORES DESCRITIVOS DE IMC, DE ACORDO COM O LOCAL DE MORADIA E SEXO

	MENONITAS						
	N	Média	Mediana	Mín	Máx	Variância	Desvio padrão
CWB	165	25,73	25,61	17,00	40,64	20,64	4,54
CWI	138	25,85	25,61	16,94	47,56	22,43	4,74
CON	156	28,39	28,07	15,82	45,79	28,28	5,32
Homens	196	27,61	27,19	17,00	47,56	21,90	4,68
Mulheres	263	25,97	25,60	15,82	45,79	26,59	5,16
TOTAL	459	26,67	26,26	15,82	47,56	25,19	5,02

LEGENDA: CWB – Curitiba; CWI – Colônia Witmarsum; CON – Colônia Nova.

FONTE: O autor (2020).

TABELA SUPLEMENTAR 5 – DISTRIBUIÇÃO DE DISLIPIDEMIAS, DE ACORDO COM O LOCAL DE MORADIA

	CWB (N/freq)		CWI (N/freq)		CON (N/freq)		TOTAL (N/freq)		p
Dislipidêmicos	75	34,88%	61	28,37%	79	36,74%	215	52,06%	0,011
Não dislipidêmicos	82	41,41%	70	35,35%	46	23,23%	198	47,94%	
Total	157		131		125		413		

LEGENDA: CWB – Curitiba; CWI – Colônia Witmarsum; CON – Colônia Nova; p – valor de p obtido pelo teste do Qui quadrado.

FONTE: O autor (2020).

TABELA SUPLEMENTAR 6 - DISTRIBUIÇÃO DOS NÍVEIS DE ATIVIDADE ENZIMÁTICA DISLIPIDEMIAS, DE ACORDO COM O LOCAL DE MORADIA

	Média/Mediana (u/mL)	Mínimo/Máximo (u/mL)	Participantes testados	p
Menonita	2,6389/2,5309	1,0324/6,1770	340	0,0211
Não Menonita	2,8854/2,7876	1,2564/5,7305	73	
MENONITAS				
Homens	2,8084/2,6613	1,0982/6,1770	130	0,0018
Mulheres	2,5340/2,4087	1,0324/4,8280	210	
CWB	2,4847/2,3702	1,0982/4,2970	135	0,0001
CWI	2,6195/2,4752	1,0324/6,1770	125	
CON	2,9293/2,8620	1,1016/4,9470	80	

LEGENDA: CWB – Curitiba; CWI – Colônia Witmarsum; CON – Colônia Nova; p – valor de p obtido pelos testes não paramétricos de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis.

FONTE: O autor (2020).

TABELA SUPLEMENTAR 7 – REGRESSÃO LOGÍSTICA MULTIVARIADA – DISLIPIDEMIAS
(continua)

REGRESSÃO UNIVARIADA

dislipidem~s	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
colonia	1.348847	.1634726	2.47	0.014	1.063658 1.710502
sexo	1.841146	.3764983	2.98	0.003	1.233176 2.748853
idadecoleta	1.018196	.0057887	3.17	0.002	1.006913 1.029605
imc	1.219832	.0346556	6.99	0.000	1.153765 1.289682
sobrepeso	3.602543	.8148907	5.67	0.000	2.312429 5.612416
obesidade	5.898148	1.96022	5.34	0.000	3.074844 11.31379
gen116	1.685741	.4913866	1.79	0.073	.9520701 2.984782
portador116	1.74	.560542	1.72	0.086	.92541 3.271631
apoe	1.051852	.2846117	0.19	0.852	.6189214 1.787615
apoeportador	.9201895	.2848419	-0.27	0.788	.5016379 1.687968
sort	.7378238	.1741925	-1.29	0.198	.4645077 1.171959
sortportador	.7112821	.1916222	-1.26	0.206	.419493 1.206032
bcchegen	1.564651	.3057735	2.29	0.022	1.066769 2.294903
bcchekporta	1.837607	.5178324	2.16	0.031	1.057758 3.192411
sedentrio1~s	1.036145	.2673052	0.14	0.891	.6249235 1.717963
escorealim~1	.9987212	.1110199	-0.01	0.991	.8031987 1.24184
escorealim~2	1.25318	.2038502	1.39	0.165	.9110698 1.723754
fumante	.9201878	1.304525	-0.06	0.953	.0571677 14.8116
consumodel~1	.9190476	.6562948	-0.12	0.906	.2267213 3.725492
atvbche34	1.870198	.3196786	3.66	0.000	1.337794 2.614484

(conclusão)

REGRESSÃO MULTIVARIADA (GENÓTIPOS)

dislipidem~s	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
colonia	.9988684	.3529529	-0.00	0.997	.4997283 1.996561
sexo	1.083086	.5397597	0.16	0.873	.4078158 2.876486
idadecoleta	1.008544	.0153869	0.56	0.577	.9788328 1.039157
imc	1.219077	.0784917	3.08	0.002	1.074547 1.383046
atvbche34	2.287941	.944137	2.01	0.045	1.019037 5.136886
gen116	2.270434	1.254396	1.48	0.138	.7688243 6.704873
sort	.5103076	.208838	-1.64	0.100	.2288161 1.138092
bchekgen	2.155392	.8859378	1.87	0.062	.9630615 4.823901
escorealim~2	2.719855	1.184415	2.30	0.022	1.158438 6.385846

dislipidem~s	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
imc	1.23629	.0778889	3.37	0.001	1.092679 1.398775
atvbche34	2.364706	.9237657	2.20	0.028	1.099658 5.085066
gen116	2.246561	1.211969	1.50	0.134	.7803948 6.467288
sort	.5328928	.2152152	-1.56	0.119	.2414748 1.176002
bchekgen	2.214612	.8932095	1.97	0.049	1.004585 4.882126
escorealim~2	2.809532	1.225468	2.37	0.018	1.194964 6.605612

REGRESSÃO MULTIVARIADA (PORTADORES DO ALELO MENOS FREQUENTE)

dislipidem~s	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
colonia	.9901606	.3485797	-0.03	0.978	.4966445 1.974084
sexo	1.186118	.5824642	0.35	0.728	.4530332 3.105457
idadecoleta	1.007599	.0151847	0.50	0.615	.9782723 1.037804
imc	1.229857	.0807056	3.15	0.002	1.081427 1.39866
atvbche34	2.038689	.8260541	1.76	0.079	.9214111 4.510746
portador116	1.67989	1.157373	0.75	0.451	.4353504 6.482204
sortportador	.4319863	.2080603	-1.74	0.081	.168074 1.110298
bchekporta	3.27719	2.097482	1.85	0.064	.934785 11.48925
escorealim~2	2.933077	1.278657	2.47	0.014	1.248094 6.892864

dislipidem~s	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
imc	1.261084	.0807395	3.62	0.000	1.112363 1.429688
atvbche34	1.998276	.7436809	1.86	0.063	.963543 4.14419
sortportador	.4372128	.2070113	-1.75	0.081	.1728488 1.105909
bchekporta	4.451042	2.37313	2.80	0.005	1.565427 12.65583
escorealim~2	3.033932	1.323666	2.54	0.011	1.290142 7.134677

LEGENDA: dislipidem~s – dislipidemias; colônia - local de moradia; idadecoleta - idade, gen116 – genótipo *BCHE -116*; portador116 - genótipo *BCHE -116 (A_)*; apoe – genótipo *APOE*; apoeportador – genótipo *APOE (A_)*; sort – genótipo *SORT1*; sortportador – genótipo *SORT1 (G_)*; bchekgen – genótipo *BCHE K*; bchekporta – genótipo *BCHE K (A_)*; sedentrio1~s – sedentarismo; escorealim~1 – escore alimentar do grupo 1; escorealim~2 – escore alimentar do grupo 2; consumode1~1 – consumo de álcool de risco; atvbche34 – atividade enzimática da BChE.

FONTE: O autor (2020).

TABELA SUPLEMENTAR 8 – REGRESSÃO LOGÍSTICA MULTIVARIADA –
HIPERTRIGLICERIDEMIA

(continua)

REGRESSÃO UNIVARIADA

hipertrigl~a	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
colonia	.8474129	.1128238	-1.24	0.214	.6527799 1.100078
sexo	2.928363	.6464128	4.87	0.000	1.899892 4.513577
idadecoleta	1.009839	.0059773	1.65	0.098	.9981911 1.021622
imc	1.176118	.0324295	5.88	0.000	1.114245 1.241428
atvbche34	1.932174	.335127	3.80	0.000	1.375337 2.714459
hdl_baixo	6.504545	1.894836	6.43	0.000	3.674971 11.51277
gen116	1.763937	.5153411	1.94	0.052	.9949499 3.127267
portador116	1.779762	.5825097	1.76	0.078	.9370585 3.380315
apoe	.9889877	.277233	-0.04	0.968	.570929 1.713167
apoeportador	.8803384	.2844973	-0.39	0.693	.4672706 1.658559
sort	.7130817	.1825603	-1.32	0.187	.4317358 1.17777
sortportador	.6391201	.1875466	-1.53	0.127	.3595851 1.135961
bchekgen	1.437701	.2818346	1.85	0.064	.9790533 2.111207
bchekporta	1.626134	.4705565	1.68	0.093	.9222384 2.867277
sedentrio1~s	1.148148	.3288041	0.48	0.630	.6549871 2.012626
escorealim~1	1.295302	.1607694	2.08	0.037	1.015598 1.652037
escorealim~2	.9924607	.1799315	-0.04	0.967	.6956517 1.415907
fumante	1.690647	2.397771	0.37	0.711	.1049135 27.24423
consumodel~1	1.705882	1.220229	0.75	0.455	.4198355 6.931369

(conclusão)

REGRESSÃO MULTIVARIADA (GENÓTIPOS)

hipertrigl~a	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
sexo	2.257063	1.177666	1.56	0.119	.8117325	6.275876
idadecoleta	1.013181	.0150853	0.88	0.379	.9840418	1.043184
imc	1.148401	.0757805	2.10	0.036	1.009077	1.30696
hdl_baixo	3.614612	2.712455	1.71	0.087	.8304404	15.73313
atvbche34	1.807576	.7146659	1.50	0.134	.832827	3.92318
gen116	2.381491	1.351377	1.53	0.126	.7831314	7.242081
sort	.6674951	.2810807	-0.96	0.337	.2924213	1.523657
bchekgen	1.571574	.6499977	1.09	0.274	.6986841	3.534996
escorealim~1	1.329409	.3339308	1.13	0.257	.8125455	2.175053

hipertrigl~a	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
sexo	3.242851	1.251746	3.05	0.002	1.521814	6.910228
imc	1.108369	.0454894	2.51	0.012	1.022703	1.201211
hdl_baixo	5.145642	2.605475	3.24	0.001	1.907379	13.88168
atvbche34	1.549547	.4457991	1.52	0.128	.8816925	2.72328
gen116	2.700138	1.107387	2.42	0.015	1.208618	6.032299

REGRESSÃO MULTIVARIADA (PORTADOR DO ALELO MENOS FREQUENTE)

hipertrigl~a	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
sexo	2.370091	1.231226	1.66	0.097	.8562072	6.560717
idadecoleta	1.012757	.0150476	0.85	0.394	.9836893	1.042683
imc	1.153399	.0772565	2.13	0.033	1.011497	1.315208
atvbche34	1.660784	.6468084	1.30	0.193	.7741129	3.563049
hdl_baixo	3.956691	2.928273	1.86	0.063	.9276282	16.87681
portador116	1.648113	1.165253	0.71	0.480	.4122573	6.588787
sortportador	.6210871	.3100277	-0.95	0.340	.2334849	1.652138
bchekporta	2.60463	1.676839	1.49	0.137	.737479	9.199036
escorealim~1	1.35306	.3380424	1.21	0.226	.8291954	2.20789

hipertrigl~a	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
sexo	2.923154	1.128117	2.78	0.005	1.371994	6.228039
imc	1.101833	.0456276	2.34	0.019	1.015937	1.194991
atvbche34	1.497094	.4240762	1.42	0.154	.8592751	2.608349
hdl_baixo	4.553915	2.293198	3.01	0.003	1.697261	12.2186
bchekporta	2.423989	1.004967	2.14	0.033	1.075546	5.463012

LEGENDA: hipertrigl~a - hipertrigliceridemia; colônia - local de moradia; idadecoleta - idade, gen116 - genótipo *BCHE* -116; portador116 - genótipo *BCHE* -116 (A₁); apoe - genótipo *APOE*; apoeportador - genótipo *APOE* (A₁); sort - genótipo *SORT1*; sortportador - genótipo *SORT1* (G₁); bchekgen - genótipo *BCHE* K; bchekporta - genótipo *BCHE* K (A₁); sedentrio1~s - sedentarismo; escorealim~1 - escore alimentar do grupo 1; escorealim~2 - escore alimentar do grupo 2; consumode1~1 - consumo de álcool de risco; atvbche34 - atividade enzimática da BChE

FONTE: O autor (2020).

TABELA SUPLEMENTAR 9 – REGRESSÃO LOGÍSTICA MULTIVARIADA – HDL BAIXO
REGRESSÃO UNIVARIADA

hdl_baixo	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
colonia	1.128385	.1814357	0.75	0.453	.8233619	1.546408
sexo	.8291925	.2230058	-0.70	0.486	.4894749	1.404689
idadecoleta	1.012262	.0073702	1.67	0.094	.9979188	1.02681
imc	1.162747	.0342341	5.12	0.000	1.097549	1.231819
atvbche34	1.579256	.3382182	2.13	0.033	1.037903	2.40297
hipertrigl~a	6.504545	1.894835	6.43	0.000	3.674971	11.51277
gen116	.9363816	.3691805	-0.17	0.868	.4323701	2.027916
portador116	.8544118	.3852362	-0.35	0.727	.3530843	2.06755
apoe	.7923077	.3109324	-0.59	0.553	.3671549	1.709773
apoeportador	.7147563	.3207264	-0.75	0.454	.2966235	1.722306
sort	.7109314	.2536634	-0.96	0.339	.353277	1.430672
sortportador	.6520548	.2625296	-1.06	0.288	.2961926	1.435469
bchekgen	1.494782	.3543796	1.70	0.090	.9392404	2.378914
bchekporta	1.45	.5350918	1.01	0.314	.7034773	2.988725
sedentrio1~s	.7648381	.2678073	-0.77	0.444	.3850545	1.519207
escorealim~1	.9176055	.1380347	-0.57	0.568	.6832985	1.232258
escorealim~2	1.512737	.3710453	1.69	0.092	.9353624	2.446509
consumode1~1	.5975855	.6437045	-0.48	0.633	.0723613	4.935073

REGRESSÃO MULTIVARIADA

hdl_baixo	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
idadecoleta	1.016431	.0202378	0.82	0.413	.9775296	1.05688
imc	1.280468	.1078994	2.93	0.003	1.08553	1.510413
atvbche34	.7180451	.3692922	-0.64	0.520	.2620456	1.967554
hipertrigl~a	2.174888	1.456563	1.16	0.246	.58529	8.081697
bchekgen	1.794643	.7832725	1.34	0.180	.7629059	4.221679
escorealim~2	3.161591	2.118375	1.72	0.086	.8502982	11.75547
imc	1.285559	.0749053	4.31	0.000	1.14682	1.441082
bchekgen	2.236925	.7907483	2.28	0.023	1.118803	4.47249
escorealim~2	3.422213	1.80184	2.34	0.019	1.219378	9.604525

LEGENDA: hipertrigl~a - hipertrigliceridemia; colônia - local de moradia; idadecoleta - idade, gen116 – genótipo *BCHE -116*; portador116 - genótipo *BCHE -116 (A_)*; apoe – genótipo *APOE*; apoeportador – genótipo *APOE (A_)*; sort – genótipo *SORT1*; sortportador – genótipo *SORT1 (G_)*; bchekgen – genótipo *BCHE K*; bchekporta – genótipo *BCHE K (A_)*; sedentrio1~s – sedentarismo; escorealim~1 – escore alimentar do grupo 1; escorealim~2 – escore alimentar do grupo 2; consumode1~1 – consumo de álcool de risco; atvbche34 – atividade enzimática da BChE.

FONTE: O autor (2020).

TABELA SUPLEMENTAR 10 – REGRESSÃO LOGÍSTICA MULTIVARIADA –
HIPERCOLESTEROLEMIA
REGRESSÃO UNIVARIADA

hipercoles~a	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
colonia	1.254942	.4933011	0.58	0.563	.5808015	2.711563
menonita	.2917772	.1535353	-2.34	0.019	.1040262	.8183891
sexo	.3576159	.2852538	-1.29	0.197	.0748949	1.707581
idadecoleta	1.004245	.0174305	0.24	0.807	.9706562	1.038996
imc	1.115152	.0739997	1.64	0.100	.9791514	1.270043
atvbche34	1.431631	.6262429	0.82	0.412	.6074172	3.374231
gen116	1.437143	1.07946	0.48	0.629	.3297234	6.263979
portador116	1.733333	1.478267	0.64	0.519	.3257901	9.222024
apoe	1.95433	1.256912	1.04	0.297	.5540567	6.893527
apoeportador	2.76	2.153451	1.30	0.193	.5980962	12.73641
sort	1.008676	.8181424	0.01	0.992	.2057491	4.944992
sortportador	1.160494	1.071662	0.16	0.872	.1899317	7.090684
bchekgen	.4706023	.4363049	-0.81	0.416	.0764694	2.896144
bchekporta	.4782609	.5283696	-0.67	0.504	.0548631	4.169166
sedentrio1~s	1.925926	2.16954	0.58	0.561	.211723	17.51907
escorealim~1	.4057114	.1748753	-2.09	0.036	.1743093	.9443083
escorealim~2	3.943408	3.418875	1.58	0.114	.7209294	21.57002

REGRESSÃO MULTIVARIADA						
hipercoles~a	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
menonita	.0097061	.0224203	-2.01	0.045	.0001049	.8979474
sexo	1.729912	2.774647	0.34	0.733	.0746039	40.11314
imc	.8249083	.1782911	-0.89	0.373	.5400472	1.260026
apoeportador	4.737837	7.203683	1.02	0.306	.2406377	93.28173
escorealim~1	1.279731	1.039248	0.30	0.761	.2605388	6.285865
escorealim~2	.6489491	.7043721	-0.40	0.690	.0773237	5.446386

LEGENDA: hipercol~a - hipercolesterolemia; colonia - local de moradia; menonita – ancestralidade; idadecoleta - idade, gen116 – genótipo *BCHE -116*; portador116 - genótipo *BCHE -116* (A₁); apoe – genótipo *APOE*; apoeportador – genótipo *APOE* (A₁); sort – genótipo *SORT1*; sortportador – genótipo *SORT1* (G₁); bchekgen – genótipo *BCHE K*; bchekporta – genótipo *BCHE K* (A₁); sedentrio1~s – sedentarismo; escorealim~1 – escore alimentar do grupo 1; escorealim~2 – escore alimentar do grupo 2; consumode1~1 – consumo de álcool de risco; atvbche34 – atividade enzimática da BChE

FONTE: O autor (2020).

TABELA SUPLEMENTAR 11 – REGRESSÃO LOGÍSTICA MULTIVARIADA –
SOBREPESO/OBESIDADE

(continua)

REGRESSÃO UNIVARIADA

sobrepeso	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
colonia	1.770975	.2015759	5.02	0.000	1.41686	2.213594
sexo	1.792983	.3364242	3.11	0.002	1.241258	2.589944
idadecoleta	1.024393	.0054514	4.53	0.000	1.013764	1.035133
dislipidem~s	3.899254	.8665842	6.12	0.000	2.522362	6.027755
atvbche34	2.957512	.56522	5.67	0.000	2.03353	4.301328
portador116	1.272727	.412028	0.74	0.456	.6747929	2.400492
apoeportador	1.219406	.3839791	0.63	0.529	.657829	2.26039
apoe	1.254559	.3559916	0.80	0.424	.7193757	2.187896
sortportador	1.25	.337217	0.83	0.408	.7366791	2.121005
bchekporta	1.129032	.3184982	0.43	0.667	.6495069	1.962587
gen116	1.186803	.3414608	0.60	0.552	.6752665	2.085844
sort	1.101175	.2530812	0.42	0.675	.7018208	1.727773
bchekgen	1.17103	.2322259	0.80	0.426	.7939024	1.727305
sedentriol~s	1.273404	.2925654	1.05	0.293	.8117125	1.9977
escorealim~1	.8883472	.0913697	-1.15	0.250	.7261621	1.086756
escorealim~2	1.347736	.2014422	2.00	0.046	1.005491	1.806473
consumodel~1	1.465054	.7686793	0.73	0.467	.5238996	4.096934

(conclusão)

REGRESSÃO MULTIVARIADA (DISLIPIDEMIAS)

sobrepeso	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
colonia	1.561207	.4010631	1.73	0.083	.9436108	2.583023
sexo	1.764548	.6627096	1.51	0.131	.8451784	3.68399
idadecoleta	1.001938	.0107197	0.18	0.856	.9811462	1.02317
dislipidemia	4.40935	1.735467	3.77	0.000	2.038694	9.53668
atvbche34	2.041835	.5333618	2.73	0.006	1.223693	3.406975
escorealim~2	1.261749	.3658022	0.80	0.423	.7148175	2.227155

sobrepeso	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
colonia	1.282629	.283911	1.12	0.261	.8311639	1.979316
sexo	1.652054	.5096055	1.63	0.104	.9025183	3.024075
dislipidem~s	2.858039	.8903996	3.37	0.001	1.551968	5.263241
atvbche34	2.146734	.47349	3.46	0.001	1.393268	3.307667

sobrepeso	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
sexo	1.603966	.4918987	1.54	0.123	.8793293	2.92576
dislipidem~s	2.735732	.8417155	3.27	0.001	1.496857	4.999962
atvbche34	2.251841	.4880895	3.75	0.000	1.472444	3.443791

REGRESSÃO MULTIVARIADA (HIPERTRIGLICERIDEMIA)

sobrepeso	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
sexo	1.54951	.4780933	1.42	0.156	.8463707	2.836797
atvbche34	2.289476	.4944665	3.84	0.000	1.499336	3.496015
hipertrigl~a	2.393758	.7644528	2.73	0.006	1.280108	4.476243

REGRESSÃO MULTIVARIADA (HDL BAIXO)

sobrepeso	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
sexo	2.086382	.6357685	2.41	0.016	1.148189	3.791181
atvbche34	2.345454	.507624	3.94	0.000	1.534626	3.58469
hdl_baixo	3.859454	1.72536	3.02	0.003	1.606935	9.269439

LEGENDA: dislipidem~s – dislipidemias; hipertrigl~a - hipertrigliceridemia; colônia - local de moradia; idadecoleta - idade, gen116 – genótipo *BCHE -116*; portador116 - genótipo *BCHE -116* (A₋); apoe – genótipo *APOE*; apoeportador – genótipo *APOE* (A₋); sort – genótipo *SORT1*; sortportador – genótipo *SORT1* (G₋); bchekgen – genótipo *BCHE K*; bchekporta – genótipo *BCHE K* (A₋); sedentrio1~s – sedentarismo; escorealim~1 – escore alimentar do grupo 1; escorealim~2 – escore alimentar do grupo 2; consumode1~1 – consumo de álcool de risco; atvbche34 – atividade enzimática da BChE.

FONTE: O autor (2020).

TABELA SUPLEMENTAR 12 – REGRESSÃO LOGÍSTICA MULTIVARIADA – OBESIDADE
(continua)

REGRESSÃO UNIVARIADA

obesidade	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
colonia	1.620381	.2334233	3.35	0.001	1.221793	2.149001
sexo	1.552991	.3628445	1.88	0.060	.9824091	2.454968
idadecoleta	1.018028	.006846	2.66	0.008	1.004698	1.031535
dislipidem~s	3.819343	1.178661	4.34	0.000	2.085956	6.993139
atvbche34	2.255265	.4538591	4.04	0.000	1.520191	3.345777
gen116	.8127269	.318988	-0.53	0.597	.3765787	1.754016
portador116	.9052632	.3863359	-0.23	0.816	.3922027	2.089484
apoe	1.374006	.4598217	0.95	0.342	.713062	2.647584
apoeportador	1.438235	.5455446	0.96	0.338	.6838427	3.024849
sort	.7789698	.24489	-0.79	0.427	.4206517	1.442509
sortportador	.7982456	.2879992	-0.62	0.532	.3935785	1.618981
sedentriol~s	.948913	.2901903	-0.17	0.864	.5210958	1.727966
escorealim~1	.9918506	.1332696	-0.06	0.951	.7622106	1.290677
escorealim~2	1.391593	.2906633	1.58	0.114	.9241043	2.095576
consumodel~1	.6136364	.4695169	-0.64	0.523	.1369695	2.749149

(conclusão)

REGRESSÃO MULTIVARIADA (DISLIPIDEMIAS)

obesidade	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
colonia	1.561207	.4010631	1.73	0.083	.9436108	2.583023
sexo	1.764548	.6627096	1.51	0.131	.8451784	3.68399
idadecoleta	1.001938	.0107197	0.18	0.856	.9811462	1.02317
dislipidemia	4.40935	1.735467	3.77	0.000	2.038694	9.53668
atvbche34	2.041835	.5333618	2.73	0.006	1.223693	3.406975
escorealim~2	1.261749	.3658022	0.80	0.423	.7148175	2.227155

obesidade	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
colonia	1.282629	.283911	1.12	0.261	.8311639	1.979316
sexo	1.652054	.5096055	1.63	0.104	.9025183	3.024075
dislipidem~s	2.858039	.8903996	3.37	0.001	1.551968	5.263241
atvbche34	2.146734	.47349	3.46	0.001	1.393268	3.307667

obesidade	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
sexo	2.895866	.4945657	1.10	0.145	.8793293	4.92576
dislipidem~s	5.949032	.8417155	3.27	0.000	2.431257	14.61362
atvbche34	2.771832	.4880895	3.75	0.001	1.554678	4.93450

REGRESSÃO MULTIVARIADA (HIPERTRIGLICERIDEMIA)

obesidade	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
atvbche34	2.289476	.4944665	3.84	0.020	1.499336	3.49601
hipertrigl~a	5.559028	.7644528	2.73	0.000	2.576098	13.54899

REGRESSÃO MULTIVARIADA (HDL BAIXO)

obesidade	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
sexo	2.086382	.6357685	2.41	0.016	1.148189	3.71181
atvbche34	2.345454	.507624	3.94	0.000	1.534626	3.58469
hdl_baixo	5.262344	1.72536	3.02	0.003	1.773341	15.66908

LEGENDA: dislipidem~s – dislipidemias; hipertrigl~a - hipertrigliceridemia; colônia - local de moradia; idadecoleta - idade, gen116 – genótipo *BCHE* -116; portador116 - genótipo *BCHE* -116 (A₁); apoe – genótipo *APOE*; apoeportador – genótipo *APOE* (A₁); sort – genótipo *SORT1*; sortportador – genótipo *SORT1* (G₁); bcheKgen – genótipo *BCHE* K; bcheKporta – genótipo *BCHE* K (A₁); sedentrio1~s – sedentarismo; escorealim~1 – escore alimentar do grupo 1; escorealim~2 – escore alimentar do grupo 2; consumode1~1 – consumo de álcool de risco; atvbche34 – atividade enzimática da BChE.

FONTE: O autor (2020).